



Università degli studi di Padova
Facoltà di Ingegneria
Dipartimento di Ingegneria dell' Informazione

Tesi di laurea

**Quantificazione delle mappe di attivazione da
immagini di Risonanza Magnetica Funzionale
per lo studio della schizofrenia:
analisi su singolo soggetto e analisi di gruppo**

Relatrice: **Prof. Alessandra Bertoldo**

Correlatore: **Dott. Manfredo Atzori**

Laureando: **Alberto Prendin**

Corso di laurea specialistica in Bioingegneria

Anno Accademico 2009/2010

*“Tutte le nostre parole non sono che briciole
che cadono dalla tavola imbandita della mente”*

(K. Gibran)

*...a papà, mamma,
sabri e simo*

INDICE

<i>Introduzione</i>	<i>1</i>
<i>Cap.1 Il problema neuropsichiatrico e metodologie di indagine</i>	<i>3</i>
1.1 Il cervello umano	3
1.2 Attivazione di aree cerebrali	7
1.3 La schizofrenia.....	8
1.4 Il test di Poffenberger.....	12
<i>Cap.2 La risonanza magnetica strutturale e funzionale: principi e protocollo di studio</i>	<i>15</i>
2.1 Il segnale NMR	16
2.2 Risonanza magnetica strutturale	17
2.3 Risonanza Magnetica Funzionale: Teoria	18
2.4 Applicazione del test di Poffenberger in fMRI	31
<i>Cap.3 Data Set</i>	<i>35</i>
3.1 Dati di risonanza magnetica strutturale.....	37
3.2 Dati di risonanza magnetica funzionale	38
<i>Cap.4 Generazione di Mappe di attivazione BOLD fMRI</i>	<i>41</i>
4.1 Pre-Processing.....	42
4.2 Analisi di Primo Livello.....	53
4.3 Analisi di Secondo Livello.....	61

Cap.5	<i>Verifica della modellizzazione del segnale BOLD</i>	71
5.1	Smoothing.....	71
5.2	Analisi di Primo Livello.....	74
5.2.1	Discussione risultati.....	124
5.3	Analisi di Secondo Livello.....	128
5.3.1	Analisi su un singolo gruppo	128
5.3.2	Confronto tra Controlli e Pazienti Schizofrenici	138
Cap.6	<i>Conclusioni</i>	149
	<i>Bibliografia</i>	153

Introduzione

Le tecniche di imaging basate sul principio della risonanza magnetica nucleare sono largamente impiegate in ambito medico per la diagnosi di patologie del corpo umano, nonché per progredire nello studio del suo funzionamento. In particolare, la tecnica della risonanza magnetica funzionale occupa un ruolo di fondamentale importanza nello studio dell'attività cerebrale, ciò è confermato dal numero via via crescente di studi condotti dagli anni novanta in poi. Le peculiarità di questa tecnica di indagine riguardano la non invasività dell'esame, e la considerevole quantità di informazioni che possono essere ricavate riguardo al funzionamento del cervello.

Nel campo neuropsichiatrico, la risonanza magnetica funzionale rappresenta un valido strumento per individuare le variazioni di funzionalità cerebrale indotte dall'insorgere e dallo svilupparsi di una patologia. Per esempio la schizofrenia, una malattia mentale che causa diverse alterazioni nel soggetto che ne è affetto (pensiero, comportamento, affettività), e le cui ripercussioni a livello di funzionalità cerebrale sono ben documentate in letteratura.

In questo contesto, la presente tesi propone una ricerca dei migliori parametri per l'analisi corretta dei dati di risonanza magnetica funzionale, sia per il singolo soggetto che per analisi di gruppo.

Verranno dapprima analizzate le mappe dei singoli soggetti ottenute con General Linear Model da diverse funzioni emodinamiche, utilizzando il software SPM8 in ambiente Matlab. La combinazione di parametri che meglio permette la descrizione dei dati sarà utilizzata poi per ottenere le mappe relative ai due gruppi di soggetti in esame, sani e affetti da schizofrenia, verificando la concordanza dei risultati con le evidenze presenti in letteratura.

Infine, verrà effettuata una valutazione preliminare delle differenze evidenti tra soggetti sani e affetti da schizofrenia. Per tale motivo i campioni sono stati scelti appaiati.

Cap.1 Il problema neuropsichiatrico e metodologie di indagine

1.1 Il cervello umano

Il cervello umano è il centro del sistema nervoso centrale, ed è costituito da neuroni e cellule della glia: si stima che vi siano dai 50 ai 100 miliardi di neuroni, e il numero di cellule della glia sia nove volte superiore a tale quantità. Il cervello di un uomo adulto pesa in media 1.5 kg, con un volume di circa 1130 cm³ nelle donne e 1260 cm³ negli uomini (Cosgrove, 2007). È situato nella testa, protetto dalle ossa del cranio, sospeso nel fluido cerebrospinale, e isolato dal flusso sanguigno dalla barriera emato-encefalica. Nella parte superiore, protetta dalla corteccia cerebrale, trova posto la parte più estesa del cervello umano, l'encefalo, suddiviso in due emisferi (Kandel, 2000).

Ogni emisfero è diviso convenzionalmente in quattro lobi, lobo centrale, parietale, temporale e occipitale. Ognuno dei lobi svolge una particolare funzione: il frontale è adibito a programmare ed eseguire il movimento, al parietale è associata la percezione delle sensazioni somatiche, il lobo occipitale lavora nell'ambito della visione, mentre quello temporale controlla udito, apprendimento e memoria. Ogni emisfero è suddiviso in lobi mediante le tre scissure: centrale o di Rolando, laterale (o di Silvio), e parietoccipitale. La prima decorre circa verticalmente a metà distanza tra il polo occipitale e quello frontale dell'emisfero, dividendo il lobo frontale (anteriore) dal lobo parietale (posteriore). La scissura laterale separa il lobo frontale e parietale dal lobo temporale, quest'ultimo situato in posizione inferiore rispetto alla scissura stessa. Infine, la poco profonda scissura parietoccipitale, traccia il confine tra lobo parietale e lobo occipitale.

Al di sotto dell'encefalo si trova il tronco encefalico. Nella zona posteriore del cervello, al di sotto dell'encefalo e dietro al tronco encefalico vi è il cervelletto, una struttura con una superficie caratterizzata dalla presenza di solchi orizzontali che la rende diversa da ogni altra area del cervello.

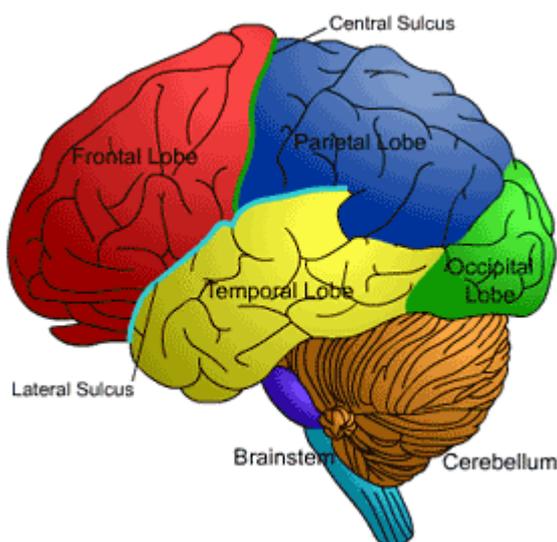


Fig. 1.1.1: Suddivisione in lobi del cervello

La maggior parte dei cervelli umani mostra una simile dislocazione delle pieghe, ma ci sono molte variazioni nella forma e nella posizione delle medesime che rendono unico ogni cervello.

Materia Grigia e Materia Bianca sono le due principali categorie di tessuti in cui si suddivide il cervello: esse sono composte da parti diverse delle medesime cellule, i neuroni. Tali cellule sono in grado di ricevere, elaborare e trasmettere gli impulsi nervosi. Dal punto di vista strutturale, i neuroni sono composti da una parte centrale detta soma, nella quale risiede il nucleo, e altri organelli necessari alle principali funzioni cellulari. Dalla parte centrale hanno origine dei prolungamenti citoplasmatici, i dendriti e l'assone, i quali hanno il compito di trasmettere gli impulsi nervosi. I dendriti ricevono segnali provenienti da neuroni afferenti e li spediscono in direzione centripeta, l'assone invece trasmette il segnale del neurone verso altre cellule nervose.

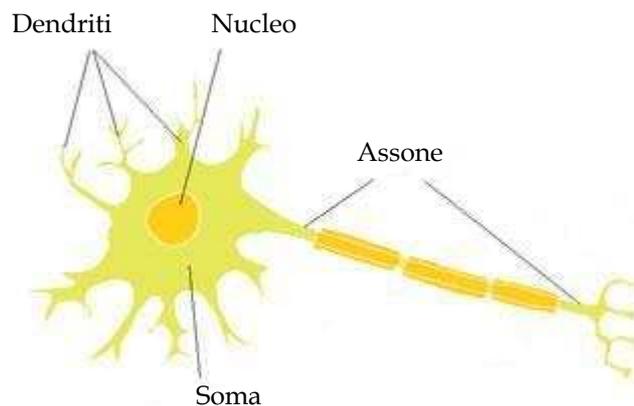


Fig. 1.1.2: Struttura cellulare di un neurone

Le cellule della glia forniscono sostegno strutturale ai neuroni, ne garantiscono il nutrimento, li proteggono dalle lesioni, e provvedono all'isolamento elettrico degli assoni. I corpi cellulari e i dendriti dei neuroni sono concentrati nella materia grigia dell'encefalo, mentre gli assoni in quella bianca. È possibile quindi distinguere queste due zone come l'area di elaborazione dell'informazione (materia grigia), e di trasmissione tra aree di elaborazione (materia bianca).

Mentre la materia grigia copre prevalentemente la superficie del cervello costituendo la corteccia cerebrale, la materia bianca è situata principalmente all'interno, permettendo così la connessione tra diverse aree della materia grigia. Al di sotto della zona di separazione tra emisfero destro e sinistro, vi è una zona di materia bianca a forma allungata, chiamata corpo calloso. Questa regione è un percorso necessario per gli assoni che connettono l'emisfero destro con il sinistro. Riguardo la materia bianca, è inoltre importante rimarcare la presenza di due ventricoli laterali contenenti fluido cerebro spinale, un liquido linfatico.

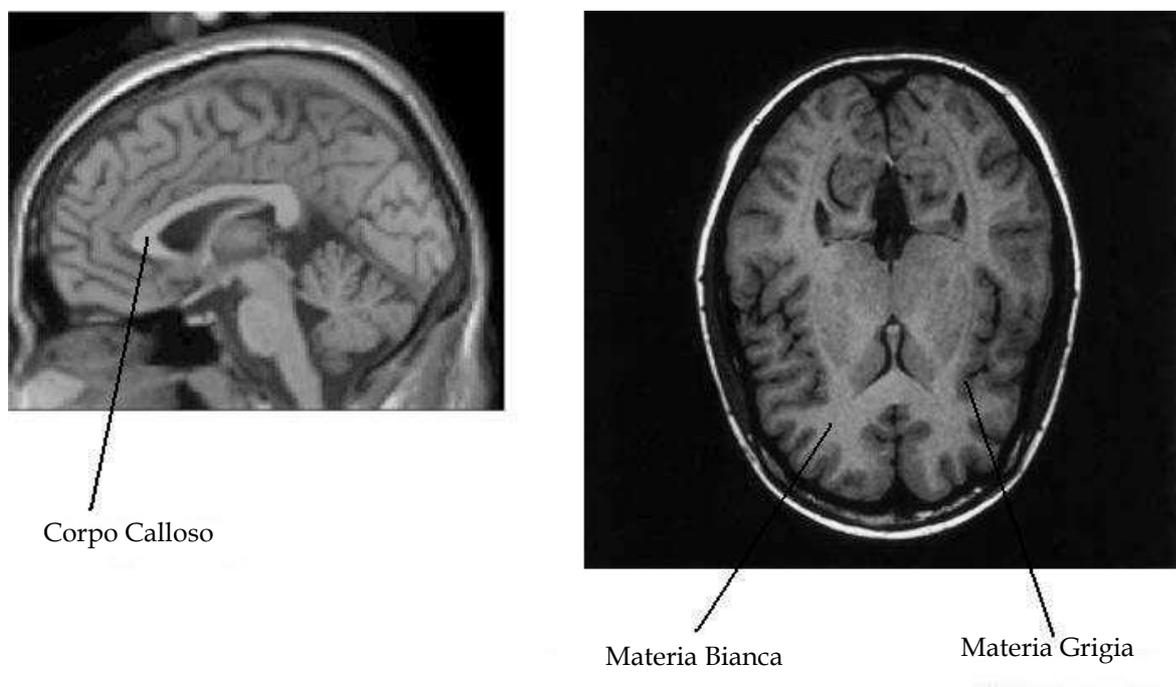
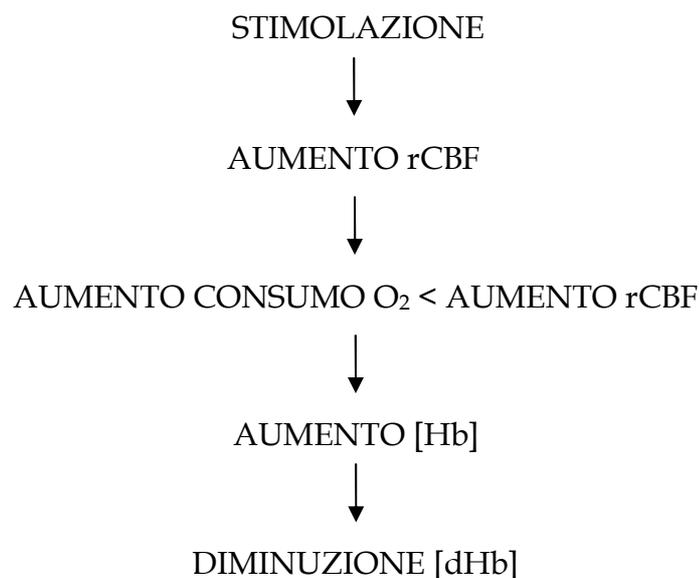


Fig. 1.1.3: Posizione corpo calloso, materia bianca e materia grigia

1.2 Attivazione di aree cerebrali

Il sangue può essere considerato una soluzione concentrata di emoglobina (10-15 g di emoglobina/100 cm³), una proteina globulare che permette il trasporto dell'ossigeno lungo il sistema vascolare: quando è legata all'ossigeno è chiamata ossiemoglobina (Hb), nella forma non legata è detta deossiemoglobina (dHb). Nei mitocondri avviene la sintesi della molecola di adenosina trifosfato (ATP) da glucosio e ossigeno, la principale fonte energetica per i processi cellulari.

L'emodinamica cerebrale riflette perciò l'attività neuronale, in quanto il sangue è responsabile del trasporto dei materiali nutrienti necessari al metabolismo cellulare. In seguito ad una stimolazione di tipo cognitivo, motorio, visivo, ecc., si verifica un aumento del flusso sanguigno (rCBF) nelle regioni cerebrali coinvolte nell'attività di elaborazione (*Roy & Sherrington, 1890*). Tale incremento è dovuto ad una dilatazione dei capillari e/o ad un aumento della velocità del sangue. Il flusso aumenta in modo molto maggiore rispetto al consumo di ossigeno, e dato che il livello di deossiemoglobina nella regione cerebrale attiva dipende dal bilancio tra apporto e consumo di ossigeno, si verifica un aumento della concentrazione locale di ossiemoglobina e una diminuzione di deossiemoglobina.



Sebbene la tematica sia controversa allo stato dell'arte, recenti studi (*Mazerolle et al, 2009*) hanno confermato che vi è attivazione non solo nella materia grigia, ovvero nella zona in cui risiedono i nuclei dei neuroni, ma anche nella materia bianca che è responsabile della comunicazione fra essi. In particolare, i risultati hanno dimostrato che l'attivazione del corpo calloso è strutturalmente connessa alla rete funzionale di materia grigia coinvolta nel compito svolto. Inoltre, uno studio effettuato da *Schummers et al.* nel 2008 ha portato alla luce il coinvolgimento di alcune cellule gliali nell'attività neuronale, gli astrociti: a seguito di ciò, le informazioni dedotte da studi mediante tecniche di imaging, ad esempio la risonanza magnetica funzionale, sono da collegare all'attività di entrambe le cellule del sistema nervoso. In ogni caso, il legame tra reti neuronali, astrociti e risposta emodinamica resta non chiarito.

1.3 La schizofrenia

La schizofrenia è una malattia psichiatrica caratterizzata, secondo le convenzioni scientifiche, dalla persistenza di sintomi di alterazione del pensiero, del comportamento e dell'affettività, con una gravità tale da limitare le normali attività della persona. È da tenere presente però, che schizofrenia è un termine piuttosto generico, che indica una classe di disturbi, tutti caratterizzati da una certa gravità e dalla compromissione del cosiddetto "esame di realtà" da parte del soggetto. A questa classe appartengono quadri sintomatici e tipi di personalità anche molto diversi fra loro, estremamente variabili per gravità e decorso.

In casi molto gravi i sintomi possono arrivare alla catatonìa, al mutismo, provocare totale inabilitazione. Nella maggioranza dei casi di schizofrenia vi è qualche forma di apparente disorganizzazione o incoerenza del pensiero. Vi sono però certe forme dove questo sintomo non compare, e compaiono invece rigide costruzioni paranoide. La scelta del termine schizofrenia, fa riferimento alla definizione teorico-clinica del disturbo come dissociazione, ovvero una separazione o mancata intera-

zione tra il pensiero e la percezione della realtà da parte del soggetto.

Secondo la tradizione medica, la schizofrenia si caratterizza per due tipi di sintomi:

- sintomi positivi: sono comportamenti o esperienze del soggetto "in più" rispetto all'esperienza e al comportamento dell'individuo normale. Si possono perlopiù includere sotto il termine più generale di psicosi. Questi sintomi possono essere: le idee fisse, i deliri, le allucinazioni e il disturbo del pensiero.
- sintomi negativi: sono chiamati così quelli che sono diminuzione, declino o scomparsa di alcune capacità o esperienze normali del soggetto. Possono includere inadeguatezza nel comportamento, distacco emotivo o assenza di emozioni, povertà di linguaggio e di funzioni comunicative, incapacità di concentrazione, mancanza di piacere e mancanza di motivazione.

I primi casi di schizofrenia riportati dalla letteratura medica risalgono al 1797, grazie alle opere di James Tilly Matthews, e alle pubblicazioni effettuate da Philippe Pinel nel 1809. Fu lo psichiatra Emil Kraepelin, nel 1883, il primo ad individuare quelle alterazioni che attualmente sono definite neuropsicologiche (demenza e sua manifestazione precoce, denominate poi schizofrenia da Eugen Bleuer) e a introdurre una classificazione dei disordini mentali più vasta e completa. Nel suo "Trattato di psichiatria" aveva già individuato tre forme possibili di schizofrenia:

- *schizofrenia ebefrenica*, in cui prevale la dissociazione del pensiero
- *schizofrenia paranoica*, dove prevalgono idee fisse, allucinazioni e deliri
- *schizofrenia catatonica*, in cui prevalgono i "disturbi della volontà" o disorganizzazione comportamentale.

La schizofrenia presenta un quadro clinico molto complesso, caratterizzato da:

- disturbi della forma del pensiero: alterazioni del flusso idetico fino alla fuga delle idee e all'incoerenza
- disturbi del contenuto del pensiero (delirio)

- disturbi dell'affettività
- disturbi della percezione: allucinazioni (visive, uditive, olfattive)
- disturbi degli istinti, riferiti al disturbo del controllo degli impulsi
- disturbi dell'azione
- disturbi della sessualità

La terapia può essere eseguita con farmaci neurolettici (antipsicotici), i quali agiscono soprattutto sui deliri e sulle allucinazioni, diminuendo il senso di angoscia e le reazioni aggressive. È indicata anche la psicoterapia, che può coinvolgere o meno familiari e conoscenti, allo scopo di individuare eventuali difficoltà relazionali col malato e gestire il suo isolamento. Le ultime ricerche ed esperienze sia in campo psichiatrico che psicoterapico dimostrano che un approccio integrato (farmacologico + psicoterapeutico) ottiene un controllo migliore della patologia.

Alterazioni morfo-funzionali legate alla schizofrenia

Diversi studi sono andati ad indagare sia l'encefalo nella sua totalità, sia le singole strutture cerebrali. In generale, questi studi hanno cercato di rispondere ad una questione, ovvero se le dimensioni e il funzionamento dell'encefalo dei pazienti affetti da schizofrenia differiscono da quelle dei soggetti sani.

Tra le prime analisi che riscontrarono differenze cerebrali tra pazienti schizofrenici e sani, è importante riportare quella di Ward (*Ward, 1996*). Fu condotta su studi riguardanti dimensioni dell'encefalo e dimensioni del cranio eseguiti tra il 1972 e il 1995, mediante 21 studi MRI, 2 con l'utilizzo di tomografia computerizzata e 4 post-mortem.

Un altro importante studio è quello realizzato da Wright (*Wright, 2000*) su lavori con MRI, pubblicati tra il 1988 e il 1998, riguardanti il volume cerebrale locale e globale, e il volume dei ventricoli cerebrali. Sono stati inoltre inclusi studi su soggetti con diagnosi correlate alla schizofrenia, che non vengono specificate. Il volu-

me dei ventricoli risulta maggiore del 15% nelle persone affette da schizofrenia rispetto ai controlli, mentre il volume cerebrale totale risulta diminuito del 3%. La sostanza grigia risulta ridotta del 2%, mentre la sostanza bianca dell'1%. I soggetti con schizofrenia mostravano una riduzione bilaterale del volume dei lobi frontali e temporali, dell'amigdala, dell'ippocampo, e del giro temporale superiore anteriore dell'emisfero sinistro. Per la maggior parte delle strutture analizzate, vi è solo una debole evidenza di un effetto correlato al sesso del soggetto. L'allargamento ventricolare risulta presente sia nei maschi che nelle femmine, ma è maggiore nei primi.

Una terza importante analisi (Sommer, 2001) è una revisione di studi pubblicati tra il 1980 e il 1999, circa le asimmetrie anatomiche nella schizofrenia. Le conclusioni cui giungono gli autori sono: perdita della normale asimmetria volumetrica nei soggetti affetti da schizofrenia a causa di una diminuzione della lateralizzazione cerebrale, e incidenza significativamente maggiore di soggetti schizofrenici mancini o ambidestri rispetto a quelli sani. Infine, per quanto riguarda i lobi frontali e occipitali, è stata rilevata più spesso e in modo significativo un'anormale asimmetria, anche se gli studi sono pochi ed eterogenei.

Una recente analisi eseguita su 20 lavori pubblicati (982 pazienti e 1049 controlli) è giunta alle conclusioni che negli schizofrenici è presente, rispetto ai controlli, una riduzione statisticamente significativa del volume cerebrale (BV - brain volume) e nel volume intracranico (ICV - intracranial volume), e un aumento del volume extra cerebrale (ECV- extracerebral volume). Questo dato va quindi a confermare i risultati delle precedenti analisi.

Dal punto di vista della funzionalità, è ampiamente presente in letteratura la conferma della presenza di una disfunzione nella lateralizzazione emisferica nella schizofrenia (Kalb et al, 2003), (Fishman et al, 1991), (Sommer IE et al, Schizophr Res. 2000), (Gur RE et al, Schizophr Bull 1999), (Kircher TT et al. Psychol Med, 2002), e un'alterazione del funzionamento del corpo calloso (Bellani et al, 2009). Altri studi riportano anomalie corticali durante processi motori (Bertolino et al, 2004), attivazione frontale ridotta o nulla durante calcoli aritmetici compensata da una maggiore attivazione parietale (Hugdahl et al, 2004), iper-attivazione della corteccia

dorsolaterale prefrontale in test mnemonici (*Callicot et al, 2003*), anomalie funzionali nella corteccia occipitale e prefrontale (*Selemon et al, 1995*). I risultati ottenuti in tale ambito di ricerca sono perciò eterogenei, quindi non è ancora possibile definire con precisione quale che sia la natura e l'evoluzione di questo tipo di disfunzione.

1.4 Il test di Poffenberger

Il test di Poffenberger è un test neuropsicologico ideato da A.T. Poffenberger agli inizi del 900 per misurare il tempo di trasmissione di un impulso fra i due emisferi del cervello. Il soggetto doveva rispondere ad uno stimolo visivo lateralizzato con una risposta motoria unilaterale: quando il soggetto utilizzava la mano del medesimo lato dello stimolo non si verificava trasmissione intraemisferica, dato che lo stesso emisfero controllava sia la ricezione dell'impulso visivo che la coordinazione dell'atto motorio. Quando invece il soggetto era chiamato a rispondere utilizzando la mano opposta al lato dello stimolo visivo, almeno un segnale doveva passare da un emisfero all'altro per mettere in atto la risposta motoria. Si ottenevano così due condizioni, una detta "uncrossed" nella quale stimolo e risposta avvenivano nel medesimo emisfero, e una "crossed" nella quale vi era passaggio di informazione tra gli emisferi. Misurando il tempo di reazione in entrambe le condizioni, e sottraendo i valori medi del caso uncrossed a quelli del caso crossed, si otteneva il tempo di trasmissione dello stimolo da un emisfero all'altro, chiamato Crossed-Uncrossed Difference (CUD).

Applicando lo stesso tipo di paradigma nell'ambito dell'imaging medico, è possibile visualizzare quali zone risultano attive durante le condizioni crossed o uncrossed, e attraverso tali informazioni ricavare le zone attive responsabili della comunicazione intraemisferica.

In Fig. 1.4.1 e Fig. 1.4.2 è rappresentato uno schema esplicativo del paradigma di Poffenberger.

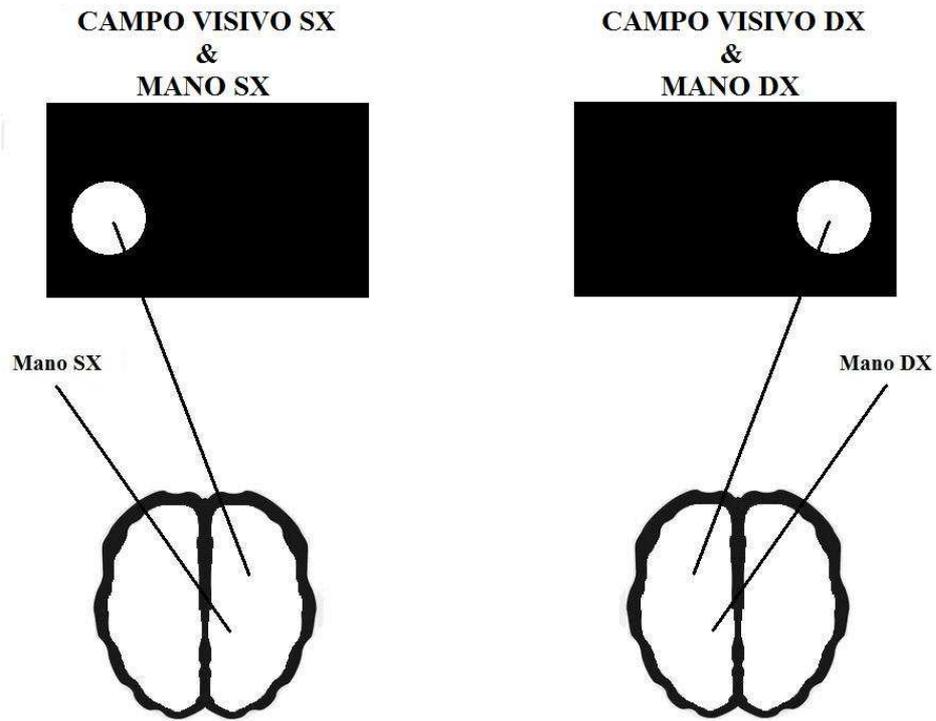


Fig. 1.4.1: Test di Poffenberger: condizioni UNCROSSED

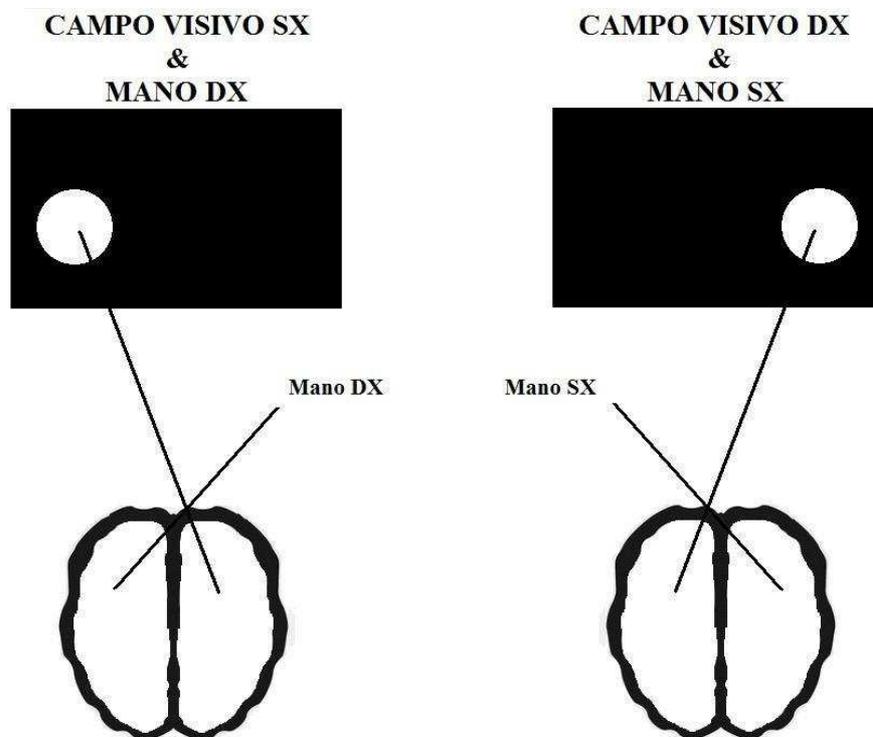


Fig. 1.4.2: Test di Poffenberger: condizioni CROSSED

Cap.2 La risonanza magnetica strutturale e funzionale: principi e protocollo di studio

Le tecniche di MRI (Magnetic Resonance Imaging), basate sull'utilizzo della risonanza magnetica nucleare, sono usate principalmente in ambito medico, e permettono di ricavare immagini diagnostiche di alta qualità dell'interno del corpo umano. Tali immagini, o mappe, possono essere di tipo morfologico, funzionale, relative al flusso o al contenuto chimico. In particolare, le immagini di tipo funzionale valutano la funzionalità di un organo o di un tessuto in termini di attività neuronale (fMRI-BOLD), di perfusione (ASL/DSC-MRI/DCE-MRI) oppure di diffusione (DTI/DWI).

Tali tecniche di imaging vengono chiamate MRI e non NMRI (Nuclear Magnetic Resonance Imaging) a causa della connotazione negativa attribuita al termine “nu-

clear" alla fine degli anni 70. In ogni caso, esse producono un'immagine ottenuta dal segnale NMR in una sottile slice (fetta) del corpo umano.

Vengono di seguito illustrati gli aspetti teorici relativi alla risonanza magnetica nucleare, e gli aspetti pratici di applicazione in ambito strutturale e funzionale.

2.1 Il segnale NMR

La risonanza magnetica nucleare valuta la risposta di un nucleo atomico immerso in un campo magnetico in seguito alla sollecitazione mediante impulso elettromagnetico a radiofrequenza.

Ad ogni nucleo è associato uno spin \bar{J} (momento di quantità di moto), un numero quantico di spin nucleare I , e $2I+1$ livelli energetici. Poiché i nuclei possiedono una carica elettrica, il momento magnetico di un nucleo è pari a:

$$\mu = \gamma \cdot \bar{J} \quad \mu = \text{momento nucleare magnetico}, \gamma = \text{rapporto giromagnetico}.$$

Se un nucleo possiede un numero pari di protoni e neutroni, avrà $I=0$, e non sarà quindi adatto all'utilizzo in campo NMR. I nuclei adatti a questo scopo sono: ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{23}Na , ^{31}P .

In assenza di campo magnetico esterno, la risultante di vari momenti nucleari magnetici è nulla ($\bar{M} = 0$). Nel caso però agisca un campo magnetico esterno B_0 , costante e di elevata intensità (>0.3 T), si verifica l'orientazione di $\bar{\mu}$ lungo la direzione del medesimo (asse z), con conseguente momento magnetico risultante $M \neq 0$. Infatti B_0 esercita un momento meccanico su $\bar{\mu}$:

$$\frac{dI}{dt} = \mu \times B_0; \frac{d\mu}{dt} = \gamma \mu \times B_0$$

e il moto di precessione attorno a esso, secondo la legge di Larmor, risulta pari a $\Omega = \gamma B_0$.

Se, a questo punto, si applica un impulso a radiofrequenza B_1 perpendicolare a B_0 , di piccola intensità e breve durata, di frequenza pari a Ω , si ottiene l'effetto di risonanza magnetica nucleare: la magnetizzazione macroscopica M presenta un'inclinazione di un angolo α (flip angle) dall'asse z del campo B_0 pari a $\pi/2$ se l'impulso è a 90° , oppure pari a π se l'impulso è a 180° . Quando l'impulso termina, il sistema torna spontaneamente all'equilibrio. Se l'impulso è a 90° , la componente longitudinale della magnetizzazione (M_z) tende a recuperare il suo valore M_0 , mentre la componente trasversale sul piano xy decade a zero (fenomeno detto di rilassamento rispettivamente longitudinale e trasverso). Posizionando una bobina nel piano trasverso xy , si rileva, grazie alla legge di Lenz, un segnale detto FID (Free Induction Decay): tale segnale è un'oscillazione smorzata con ampiezza massima dipendente dalla densità protonica ρ , e andamento temporale dipendente da due costanti di tempo T_1 e T_2 . Quest'ultime rappresentano le costanti di tempo del rilassamento, rispettivamente longitudinale (ovvero la ricomparsa di M_z) e trasversa (scomparsa di M_{xy}).

Diverse sequenze di eccitazione enfatizzano la dipendenza del FID da T_1 , T_2 o ρ .

2.2 Risonanza magnetica strutturale

L'analisi attraverso risonanza magnetica funzionale richiede l'utilizzo di una serie di immagini funzionali a bassa risoluzione che producono una mappa cerebrale delle aree significativamente attive durante l'esperimento di stimolazione (vedi par. 3.4-3.5). Parallelamente a esse, è necessario l'utilizzo di un'immagine strutturale T_1 pesata ad alta risoluzione, che fornisce un'ulteriore interpretazione dell'analisi. Lo scopo primario nell'utilizzo di tale immagine è fornire la localizzazione spaziale corretta di una zona statisticamente attiva, grazie all'elevata risoluzione spaziale che permette il riconoscimento di zone fisiologiche cerebrali.

Modificando opportunamente i parametri della sequenza di eccitazione utilizzata

durante la scansione, è possibile ottenere immagini pesate T1 oppure T2. I parametri su cui agire sono il tempo di ripetizione della sequenza TR, e il tempo di eco TE (dopo il quale si genera l'eco del FID).

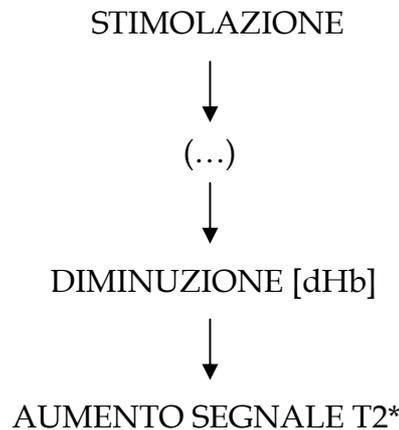
Se il tempo di ripetizione TR è breve, si ottengono immagini T1-weighted, ovvero caratterizzate dalla differenza di T1 lungo i tessuti. Con TR e TE lunghi si ottengono invece immagini formate dalle differenze di T2 lungo i tessuti (T2-weighted). In particolare, nelle immagini T1 pesate, tessuti con tempi di rilassamento T1 brevi appariranno luminosi, mentre quelli con tempi di rilassamento più lunghi appariranno scuri.

2.3 Risonanza Magnetica Funzionale: Teoria

Le tecniche di risonanza magnetica funzionale consistono nell'uso dell'imaging a risonanza magnetica per valutare la funzionalità di un organo o di un apparato, in maniera complementare all'imaging strutturale. Ne esistono diverse tipologie, nell'ambito di questa tesi è stata utilizzata la tecnica basata sull'effetto BOLD (**Blood Oxygenation Level Dependent**), in cui l'immagine funzionale del cervello viene ricavata sfruttando la presenza di deossiemoglobina nel sangue nelle zone neurali attive.

Quando l'emoglobina è legata all'ossigeno è diamagnetica, ovvero presenta momento magnetico pari a 0, mentre quando è ossigenata diventa paramagnetica (momento magnetico $\neq 0$). Il sangue completamente deossigenato presenta una suscettibilità magnetica $> 20\%$ rispetto al sangue completamente ossigenato, e può essere quindi usato come agente di contrasto endogeno per ottenere l'immagine MR. Infatti, la presenza di deossiemoglobina crea una distorsione del campo magnetico applicato, che riduce il valore di T2*. Tale principio fu scoperto da *Ogawa* alla fine degli anni 80 tramite esperimenti su animali, il quale dimostrò inoltre la

relazione tra segnale dipendente dal livello di deossiemoglobina e attività cerebrale (Ogawa *et al*, 1993). A seguito dell'applicazione di uno stimolo si verifica una catena di eventi che portano alla diminuzione della concentrazione di deossiemoglobina (vedi par 1.2), con conseguente aumento del segnale RM pesato T2*.



È quindi possibile stimare le variazioni del segnale BOLD, che possono essere di segno positivo o negativo in funzione delle variazioni locali del flusso cerebrale e del consumo d'ossigeno. Incrementi del flusso sanguigno cerebrale porteranno ad alti valori del segnale BOLD; viceversa, diminuzioni nel flusso causeranno minore intensità.

Dal punto di vista dell'andamento temporale, il segnale BOLD presenta un profilo complesso, le cui diverse componenti discendono da diversi fattori fisiologici.

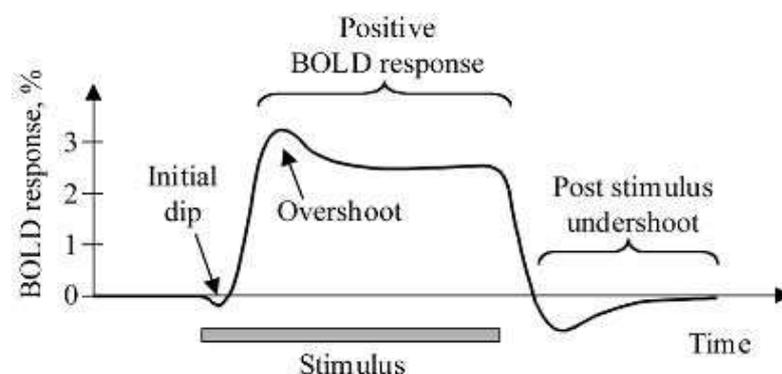


Fig. 2.3.1: Andamento risposta BOLD

Come rappresentato in Fig 2.3.1, vi è un iniziale calo del segnale (initial dip) in corrispondenza dell'inizio dello stimolo. A seguito di uno studio sulla stimolazione corticale del cervello di un gatto (*Malonek et al, 1997*), la cui risposta neuronale è molto simile a quella dell'uomo, si è interpretato questo undershoot iniziale come effetto della rapida deossigenazione dei capillari che precede l'elevato consumo di ossigeno dovuto all'aumento dell'attività neuronale, e dall'aumento del volume di sangue nelle vene che contribuisce anch'esso al calo dell'intensità del segnale. Il volume sanguigno intravascolare totale all'interno di un voxel di una zona di tessuto cerebrale, è di circa il 4% rispetto al volume totale del voxel. Venule e capillari portano lo stesso effetto in termini di riduzione del segnale BOLD, ma il contributo maggiore è appunto fornito dalle vene, le quali trasportano la maggior quantità di sangue deossigenato.

Dopo circa 2-5 secondi dall'applicazione dello stimolo vi è un aumento del flusso sanguigno (circa del 50-70%): via via che esso risulta sensibilmente maggiore del consumo di ossigeno nella zona neuronale attiva, la quantità sempre minore di deossiemoglobina fa sì che si verifichi un aumento dell'intensità del segnale misurato dalle bobine, il quale resta poi circa costante formando un plateau. Successivamente al termine dell'applicazione dello stimolo l'attività cerebrale diminuisce, e sia il flusso sanguigno che la concentrazione di ossiemoglobina decadono fino al livello basale. In questa fase, il flusso decresce molto più velocemente rispetto al volume di sangue, e la concentrazione di deossiemoglobina è maggiore rispetto alla situazione basale. Ecco perché il segnale presenta un undershoot nella fase finale.

L'utilizzo di esperimento con task a blocchi è l'approccio più efficiente per confrontare le diverse risposte cerebrali agli stimoli esterni (*Friston et al, 1999*): in questo tipo di analisi viene mantenuto costante uno stimolo cognitivo per un certo tempo, alternandolo con altri blocchi di stimoli oppure con una condizione di rest (riposo), ad esempio 60 secondi di stimolo visivo e 60 secondi di buio. Considerando un esperimento del tipo:

ATTIVAZIONE	REST	ATTIVAZIONE	REST	ATTIVAZIONE
-------------	------	-------------	------	-------------

è possibile ricavare le aree cerebrali attive durante il task assegnato sottraendo alle aree attive durante il task di attivazione quelle attive durante la fase di rest. Con questo tipo di approccio il rapporto segnale/rumore risulterà però troppo basso; inoltre le aree attive in entrambe le condizioni verranno sottratte e non forniranno informazioni circa l'attività cerebrale né nella condizione di attivazione né nella condizione di rest.

Esiste perciò un diverso tipo di approccio all'analisi di tipo "event related", nel quale due o più condizioni si presentano in modo random sia nel tempo che nell'ordine di esecuzione, ma è possibile risalire direttamente al contributo del singolo task. Si consideri ad esempio il caso di un esperimento nel quale lo stimolo si presenta ogni 5 secondi, e il TR sia pari a 3 secondi: il primo campione viene preso all'istante zero in corrispondenza dell'inizio del primo stimolo, così come il secondo campione (3 secondi, ancora all'interno della durata del primo stimolo). Il terzo campione verrà acquisito dopo 6 secondi, e farà parte della risposta dovuta al secondo stimolo. È quindi possibile ricostruire in maniera più precisa la risposta emodinamica rispetto al caso dell'esperimento a blocchi, sebbene anche con l'approccio event-related vi sia uno scarso rapporto segnale/rumore. Dal punto di vista dell'analisi statistica però, è stata dimostrata una maggior efficienza con l'uso di questo metodo (*Price et al, 1999; Miezin et al, 2000*).

General Linear Model

Considerando l'andamento temporale del segnale BOLD di ogni voxel in modo indipendente (analisi univariata), è possibile applicare l'analisi mediante General Linear Model per generare un modello descrittivo dei dati acquisiti, e ricavare le informazioni relative ai singoli stimoli applicati.

Il General Linear Model tratta i dati come combinazione lineare di funzioni più rumore: tali funzioni hanno forma nota, va stimata l'ampiezza delle medesime attraverso i minimi quadrati lineari. In particolare:

$$\begin{array}{ccccccc}
 & N \times 1 & & N \times P & P \times 1 & & N \times 1 \\
 \mathbf{Y} & = & \mathbf{X} & \boldsymbol{\beta} & + & \boldsymbol{\varepsilon} \\
 \text{Dati} & & \text{Design} & & & \text{Rumore} \\
 \text{nel voxel} & & \text{Matrix} & & & \\
 \text{(noti)} & & & \text{Ampiezze} & & \\
 & & & \text{(stima)} & &
 \end{array}$$

Il rumore è assunto additivo, indipendente gaussiano con varianza uguale. La dimensione N della matrice dei dati Y rappresenta il numero di scansioni, P invece rappresenta il numero di parametri beta che descrivono il modello, ovvero il numero di condizioni che sono presenti nel paradigma di analisi utilizzato. Ad esempio nel caso di un protocollo con due condizioni di attivazione e una di rest, il segnale nel voxel verrà modellato nel modo seguente:

$$Y \approx \beta_{\text{task1}} * X_{\text{task1}} + \beta_{\text{task2}} * X_{\text{task2}} + \beta_{\text{rest}} * X_{\text{rest}}$$

La risposta emodinamica h(t) è definita come la variazione del segnale misurato dalle bobine dovuto alla variazione dell'attività neuronale, ovvero è la misura del segnale BOLD. In seguito all'applicazione di uno stimolo impulsivo $\delta(t)$ si ha il seguente andamento di h(t):

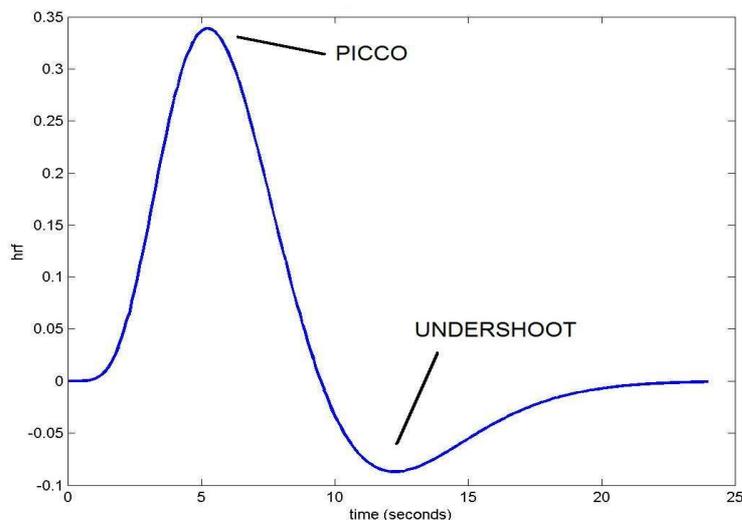


Fig. 2.3.2: Risposta emodinamica impulsiva

Nella pratica, se si va a convolvere la risposta emodinamica impulsiva con uno stimolo esterno deciso dal tipo di protocollo usato, è possibile ottenere una ricostruzione del segnale BOLD reale. Di seguito (Fig 2.3.3) sono riportati alcuni andamenti del segnale BOLD ricostruito in seguito a stimoli $u(t)$ diversi.

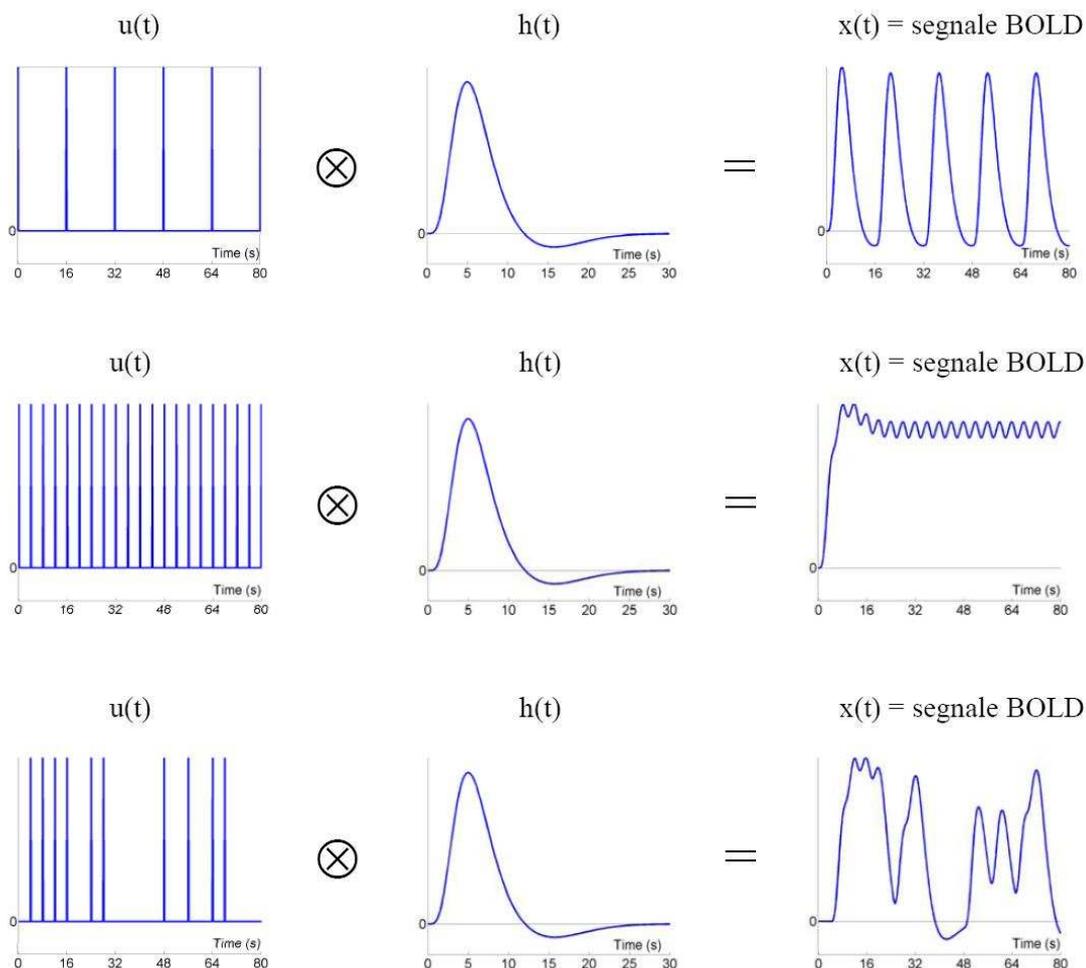


Fig. 2.3.3: Ricostruzione della risposta BOLD come convoluzione della risposta impulsiva $h(t)$ con diverse funzioni di ingresso $u(t)$.

È possibile notare come il segnale BOLD ricostruito dipenda non solo dalla forma di $h(t)$ ma anche dal particolare protocollo di studio utilizzato $u(t)$.

La matrice X , ovvero il modello (design matrix), è dunque ricavata mediante convoluzione di $u(t)$ con $h(t)$. La scelta di un'opportuna funzione per $h(t)$ è decisiva in

quanto essa descrive la risposta emodinamica e influenza perciò la ricostruzione del segnale BOLD. Nell'ambito di questa tesi sono stati presi in considerazione 3 diversi modelli per la funzione $h(t)$:

1. *canonica*
2. *canonical temporal derivatives*
3. *canonical dispersion derivatives*

1) Funzione canonica: è costituita da due funzioni gamma secondo la formula introdotta da Friston nel 1998:

$$h(t) = \left(\frac{t}{d_1}\right)^{a_1} \exp\left(\frac{-(t-d_1)}{b_1}\right) - c \left(\frac{t}{d_2}\right)^{a_2} \exp\left(\frac{-(t-d_2)}{b_2}\right)$$

dove $d_i = a_i b_i$, con valori opportunamente fissati. Essa introduce nella stima un parametro beta per ogni condizione.

2) Funzione canonical temporal derivatives: è descritta dalle due funzioni gamma più uno sviluppo di Taylor arrestato alla prima derivata nel tempo, e permette di seguire in modo migliore l'andamento reale del segnale BOLD rispetto alla semplice canonica in quanto riesce ad individuare differenze di latenza nel picco della risposta emodinamica. Questo tipo di funzione introduce dunque un parametro beta in più per ogni condizione del protocollo di analisi.

3) Funzione canonical dispersion derivatives: introduce un terzo parametro beta nella stima in quanto considera, oltre alle due funzioni gamma e allo sviluppo di Taylor del primo ordine, un'espansione di Taylor multivariata nel tempo e nello spazio. In questo modo è possibile rilevare anche differenze di intensità del segnale BOLD rispetto all'andamento descritto con la sola canonica; in particolare tiene conto anche dell'undershoot iniziale.

Per tutte le funzioni qui descritte, è possibile inoltre l'inserimento nel processo di stima di ulteriori beta mediante l'utilizzo dei parametri di riallineamento che aggiungono 6 regressori.

In Fig 2.3.4 è rappresentato l'andamento della risposta emodinamica nei 3 casi di funzioni utilizzate.

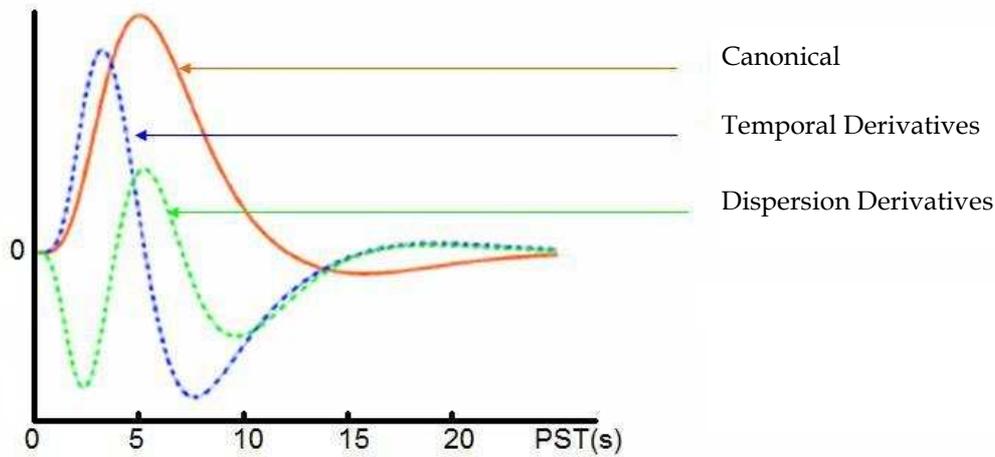


Fig. 2.3.4: Andamento funzioni canoniche

La stima dei parametri beta avviene nel modo seguente:

$$\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y$$

e dato che il valore di ogni beta è riferito a ogni voxel, il risultato è una mappa (*beta image*) delle stesse dimensioni delle scansioni funzionali (vedi Fig 2.3.5). Il software SPM8 genera inoltre l'immagine *ResMS.img* contenente la varianza dell'errore di ogni voxel.

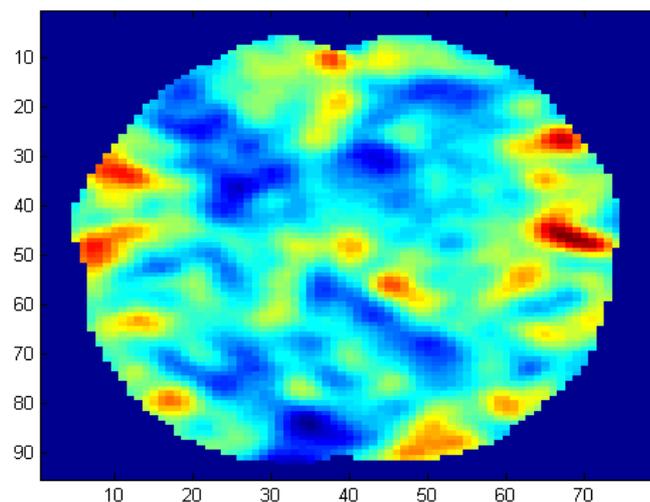


Fig. 2.3.5: Esempio di Beta Image

A questo punto viene generata l'immagine dei t-value, ovvero la mappa ottenuta applicando un t-test alle stime appena ottenute:

$$t = \frac{c^T \beta}{\sigma \sqrt{c^T (X^T X)^{-1} c}}$$

dove c è il contrasto, ovvero un vettore formato da 0, 1, e -1 che seleziona uno o più task (ovvero i beta) per i quali si vogliono visualizzare i voxel attivi. Il valore di t calcolato, che rappresenta il rapporto tra il valore di beta stimato e l'errore di stima, viene confrontato voxel per voxel con una soglia (ottenuta scegliendo un p-value) per decidere se il fit è buono e quindi se c'è effettivamente attivazione (rifiutare l'ipotesi nulla). In Fig 2.3.6 è riportato un esempio di mappa di t-value soglia.

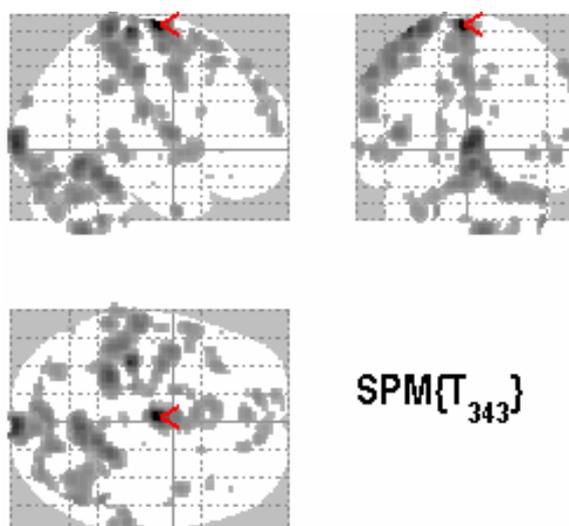


Fig. 2.3.6: Mappa t-value soglia ottenuta con SPM8

Questo t-test viene applicato su di un numero molto elevato di voxel (circa 100000), ed è quindi probabile la presenza di errori "multiple comparison" che tendono a classificare molte più zone attive di quelle reali. Esiste un tipo di correzione "di Bonferroni" che tiene conto del numero di test effettuati: con questo metodo la soglia di significatività viene divisa per il numero totale di voxel. Quindi se si sceglie questo tipo di correzione (anche detta Family Wise Error, FWE) con ad esempio $p < 0,05$ su un volume di 100000 voxel, la soglia effettiva sarà $0,05/100000$.

Di seguito vengono riportati alcuni esempi di design matrix e mappe di attivazione ricavate mediante l'utilizzo di funzioni canoniche diverse.

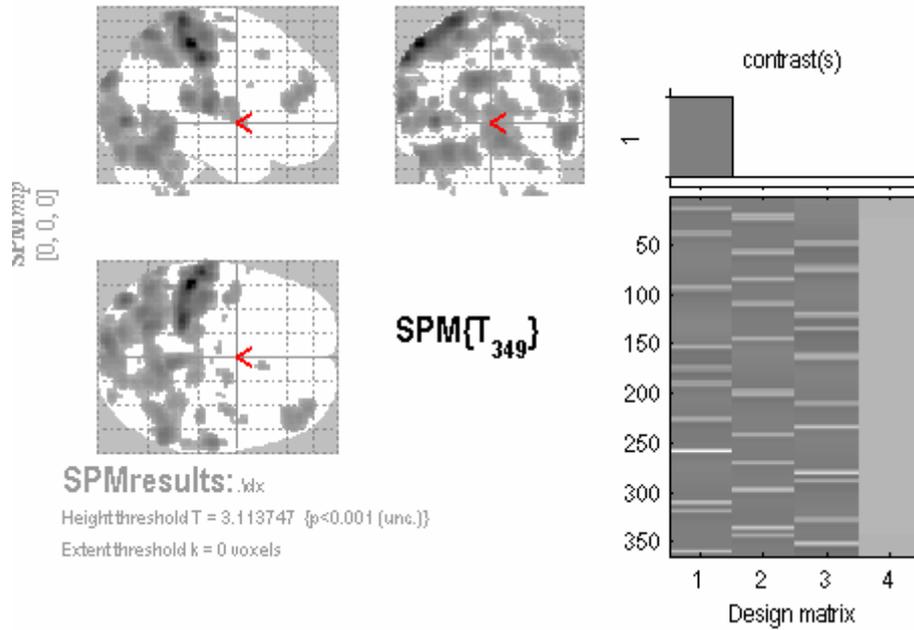


Fig. 2.3.7: Mappa di attivazione campo visivo destro e mano destra; funzione canonica

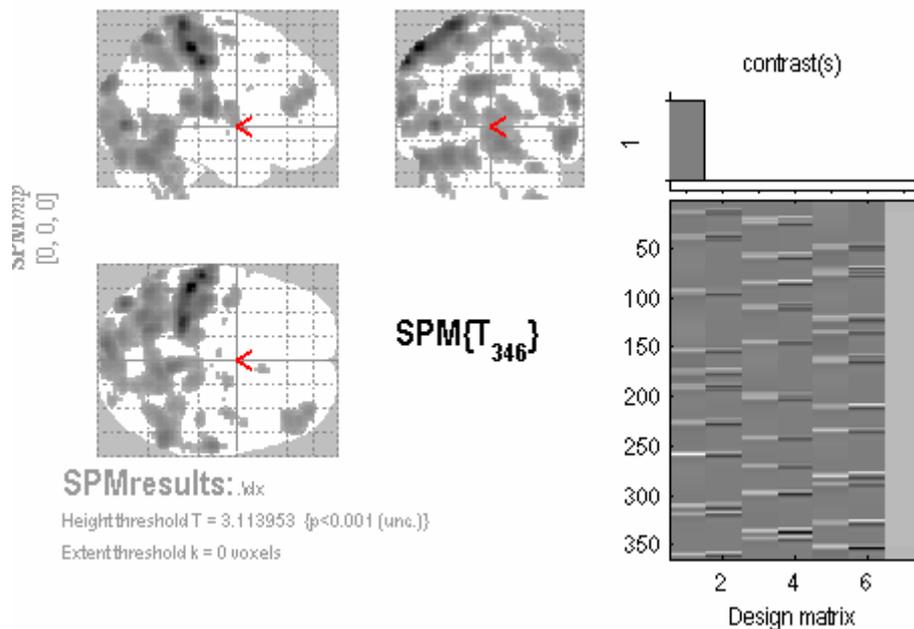


Fig. 2.3.8: Mappa di attivazione campo visivo destro e mano destra; funzione canonical temporal derivatives

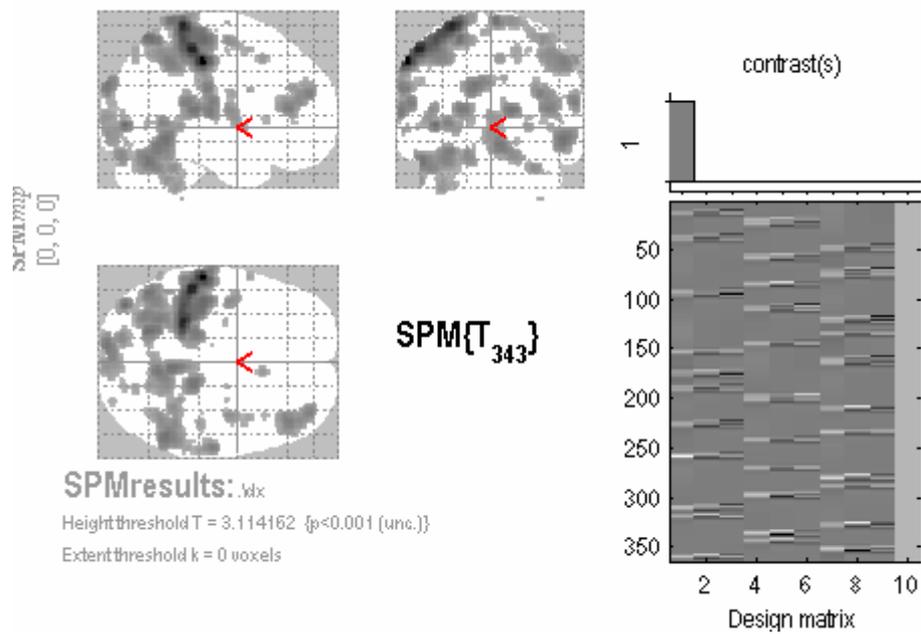


Fig. 2.3.9: Mappa di attivazione campo visivo destro e mano destra; funzione canonical dispersion derivatives

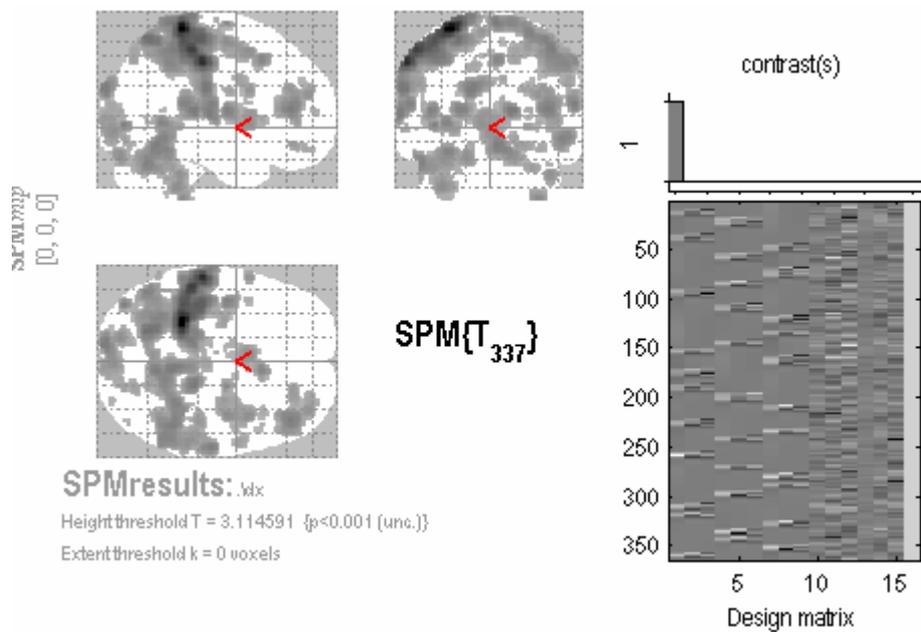


Fig. 2.3.10: Mappa di attivazione campo visivo destro e mano destra; funzione canonical dispersion derivatives con parametri di riallineamento come regressori aggiuntivi

Le immagini di risonanza magnetica funzionale presentano una risoluzione spaziale variabile a seconda della strumentazione con cui sono state ottenute e del field of view. In generale si utilizzano voxel di dimensioni 3x3x3 mm, matrici 64x64, 128x128 oppure 256x256. La risoluzione temporale varia con TR, da un minimo di 0.5 sec a un massimo di 4. In Fig 2.3.11 è possibile notare la differenza nella misurazione del segnale BOLD per TR via via più piccoli. È però necessario sottolineare che non è possibile diminuire di molto questo valore senza tenere conto che valori bassi di TR diminuiscono il flip angle e di conseguenza il segnale MR misurato.

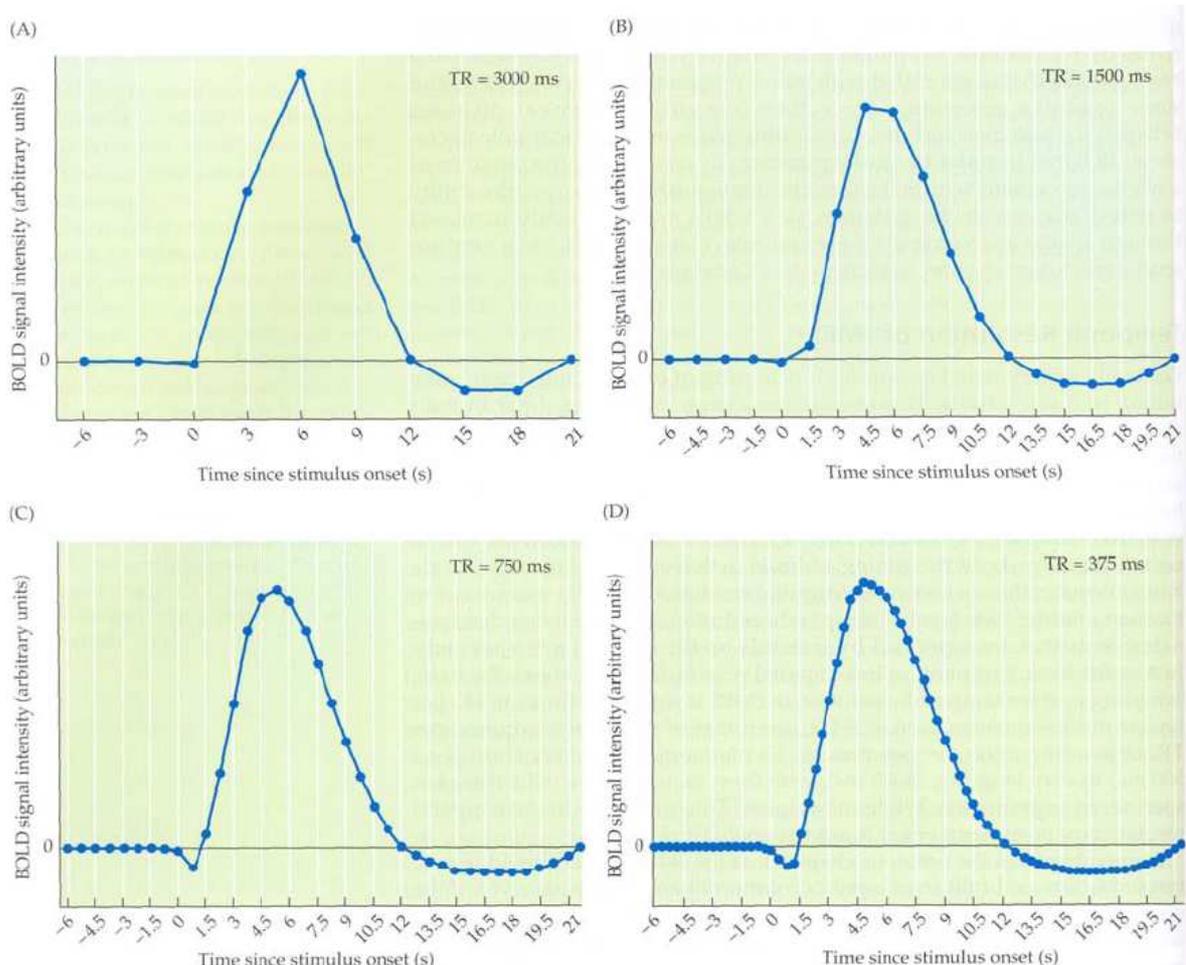


Fig. 2.3.11: Ricostruzione segnale BOLD per TR=3000ms (A), TR=1500ms (B), TR=750ms (C), TR=375ms (D).

Precisione del Modello

Allo scopo di confrontare i vari risultati ottenuti dall'utilizzo delle diverse funzioni canoniche con o senza regressori aggiuntivi, è possibile effettuare il calcolo della precisione di stima dei parametri beta, il calcolo dei residui e la somma degli scarti quadratici. In questo modo, si può stabilire quale funzione canonica fornisca la stima migliore basandosi su dati numerici, e trarre una conclusione fondata su dati oggettivi.

La precisione di stima dei parametri è definita dai coefficienti di variazione CV, calcolati con la seguente procedura. Considerando un voxel di interesse, si ricava dall'immagine ResMS la matrice Σ_v di dimensioni 364x364, formata dal valore della varianza dell'errore del voxel considerato sulla diagonale e zero altrove. Si ricava la matrice di covarianza dell'errore di stima con la seguente formula:

$$(X^T \Sigma_v^{-1} X)^{-1}$$

La matrice che risulta ha dimensioni P x P, dove P è il numero di parametri beta. Il CV percentuale si calcola prendendo per ogni beta il corrispondente σ^2 presente sulla diagonale della matrice appena calcolata e applicando:

$$\left(\frac{\sqrt{\sigma_\beta^2}}{\hat{\beta}} \right) \cdot 100$$

I residui si calcolano sottraendo ai dati veri la previsione del modello:

$$residui = Y - X\hat{\beta}$$

La somma degli scarti quadratici RSS (Residual Sum of Squares) è calcolata sommando i valori al quadrato dei residui.

$$RSS = \sum (residui)^2$$

2.4 Applicazione del test di Poffenberger in fMRI

Il test prevede due blocchi di analisi, uno per mano destra e uno per mano sinistra, all'interno dei quali si attuano le condizioni prima citate crossed e uncrossed. Nella condizione Uncrossed, in seguito alla proiezione di una palla bianca su sfondo nero su di un monitor visibile al soggetto, egli dovrà premere un bottone con la mano corrispondente alla posizione (destra o sinistra) della palla sul monitor. Viceversa, nella condizione Crossed, egli dovrà premere il bottone con la mano opposta al lato del monitor in cui appare la palla.

Si hanno così 4 condizioni: per quanto riguarda le uncrossed, stimolo del campo visivo destro (RVF) e risposta con mano destra (RH), stimolo del campo visivo sinistro (LVF) e risposta con mano sinistra (LH). I casi crossed sono invece stimolo del campo visivo destro e risposta con mano sinistra, stimolo del campo visivo sinistro e risposta con mano destra. L'effetto complessivo di campo visivo destro e sinistro, e mano destra e sinistra, viene poi calcolato come illustrato nella tabella 2.4.1. Possono essere inoltre calcolati i contrasti Crossed (somma dell'attivazione di campo visivo destro e mano sinistra con campo visivo sinistro e mano destra), Uncrossed (somma di RVF & RH e LVF & LH) e CUD (Crossed-Uncrossed-Difference), attraverso il quale è possibile verificare la funzionalità del corpo calloso nei soggetti sani e la disfunzionalità nei soggetti schizofrenici.

Con riferimento allo studio condotto da *Tettamanti et al* nel 2002, vengono riportate inoltre le zone funzionali attive nel cervello per effetto di campo visivo destro e sinistro, e mano destra e sinistra (Fig 2.4.1).

RVF	$(RVF \& RH + RVF \& LH) - (LVF \& RH + LVF \& LH)$
LVF	$(LVF \& RH + LVF \& LH) - (RVF \& RH + RVF \& LH)$
RH	$(RVF \& RH + LVF \& RH) - (LVF \& LH + RVF \& LH)$
LH	$(LVF \& LH + RVF \& LH) - (RVF \& RH + LVF \& RH)$
Crossed	$RVF \& LH + LVF \& RH$
Uncrossed	$RVF \& RH + LVF \& LH$
CUD	$(RVF \& LH + LVF \& RH) - (RVF \& RH + LVF \& LH)$

Tabella 2.4.1: Formule per il calcolo di campo visivo destro (RVF), campo visivo sinistro (LVF), mano destra (RH), mano sinistra (LH), Crossed, Uncrossed, CUD. (Tettamanti et al, 2002)

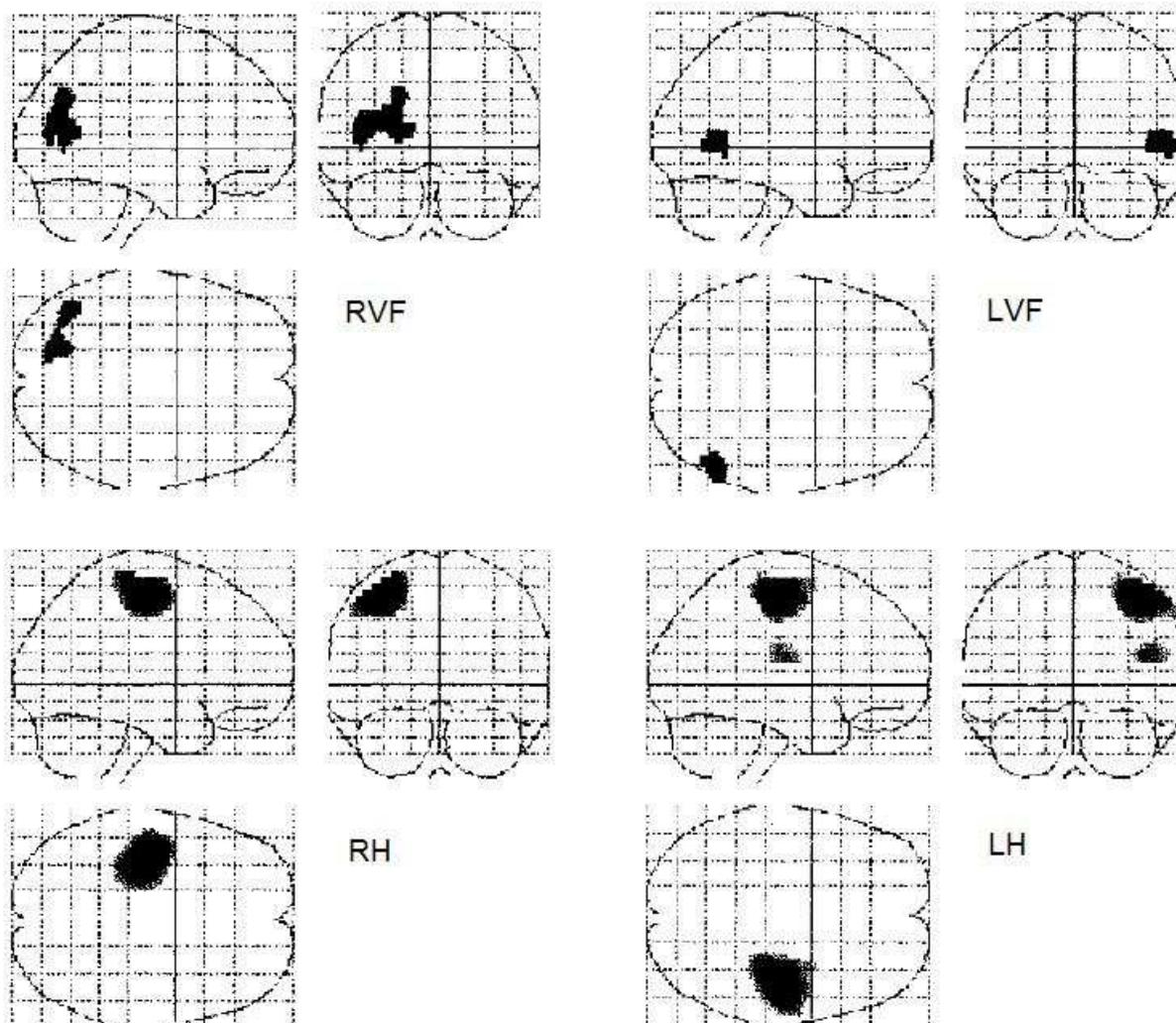


Fig. 2.4.1: Zone significativamente attive per effetto del campo visivo destro (RVF), campo visivo sinistro (LVF), mano destra (RH), mano sinistra (LH). (Tettamanti et al, 2002)

Cap.3 Data Set

I dati qui analizzati si riferiscono a 5 soggetti sani tra i 34 e i 38 anni, e 5 affetti da schizofrenia tra i 36 e i 40 anni: questi ultimi presentano un decorso della malattia di almeno 12 anni, 3 di essi con diagnosi di schizofrenia paranoide e 2 di schizofrenia indifferenziata.

Le immagini sono state acquisite presso il Servizio di Neuroradiologia dell'Ospedale Maggiore di Verona utilizzando una risonanza 3 Tesla Siemens Magnetom Allegra (Brain-dedicated). La scansione si compone inizialmente delle sequenze esplorative morfologiche, e successivamente di 3 acquisizioni per l'indagine morfofunzionale cerebrale. La durata totale della sessione è di circa 50 minuti.

<u>SOGGETTO</u>	<u>N° SOGGETTO</u>	<u>DIAGNOSI</u>	<u>ETA'</u>	<u>MEDIA DEV STD ETA'</u>	<u>SESSO</u>
Controllo	021		34	Media=35,4 Dev std=1,95	M
Controllo	046		34		M
Controllo	048		37		M
Controllo	058		34		M
Controllo	061		38		M
Schizofrenico	072	Schizofrenia Paranoide	40	Media=39 Dev std=2,45	M
Schizofrenico	075	Schizofrenia Indifferenziata	36		M
Schizofrenico	081	Schizofrenia Paranoide	42		M
Schizofrenico	110	Schizofrenia Indifferenziata	37		M
Schizofrenico	119	Schizofrenia Paranoide	40		M

Tabella 3.1: Dati anagrafici/medici dei soggetti analizzati

3.1 Dati di risonanza magnetica strutturale

Per ogni soggetto è stata acquisita un'immagine T1-pesata di risonanza magnetica strutturale, utilizzata nella fase di coregistrazione delle scansioni. Tale immagine è stata ottenuta da una sequenza 3D MPR secondo il piano sagittale con i seguenti parametri: TR 2300, TE 3.93, nex 1, slice 160, matrice 256x256, spessore della sezione 1mm, F.O.V. 256, risoluzione della sezione (1x1) mm².

L'acquisizione ha una durata totale di 14 minuti e 30 secondi.

Di seguito viene riportato un esempio di immagine T1-pesata.

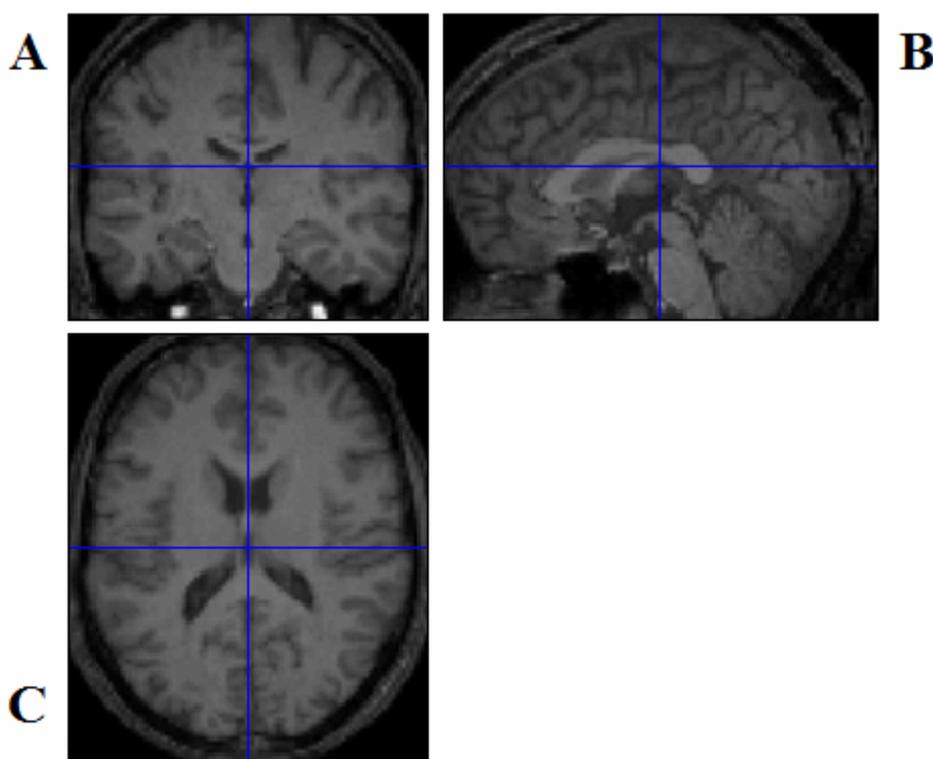


Fig. 3.1.1: Immagine T1 pesata. Sezione coronale (A), sagittale (B) e assiale (C) dell'encefalo

3.2 Dati di risonanza magnetica funzionale

Per ogni soggetto sono state effettuate 364 scansioni T2-pesate con sequenza DP relative a ciascuno dei due blocchi del paradigma comportamentale, per un totale di 728 immagini funzionali. La sequenza di acquisizione è avvenuta usando i seguenti parametri: TR 2000, TE 30, nex 1, slice 36, matrice 64x64, spessore della sezione 3mm, F.O.V. 192, risoluzione della sezione (3x3) mm², intervallo tra sezioni 1,2 mm.

La sequenza ha una durata totale di 21 minuti, 20 minuti di acquisizione più un minuto di pausa tra i due blocchi.

Di seguito viene riportato un esempio di immagine funzionale (prima dell'applicazione del pre-processing).

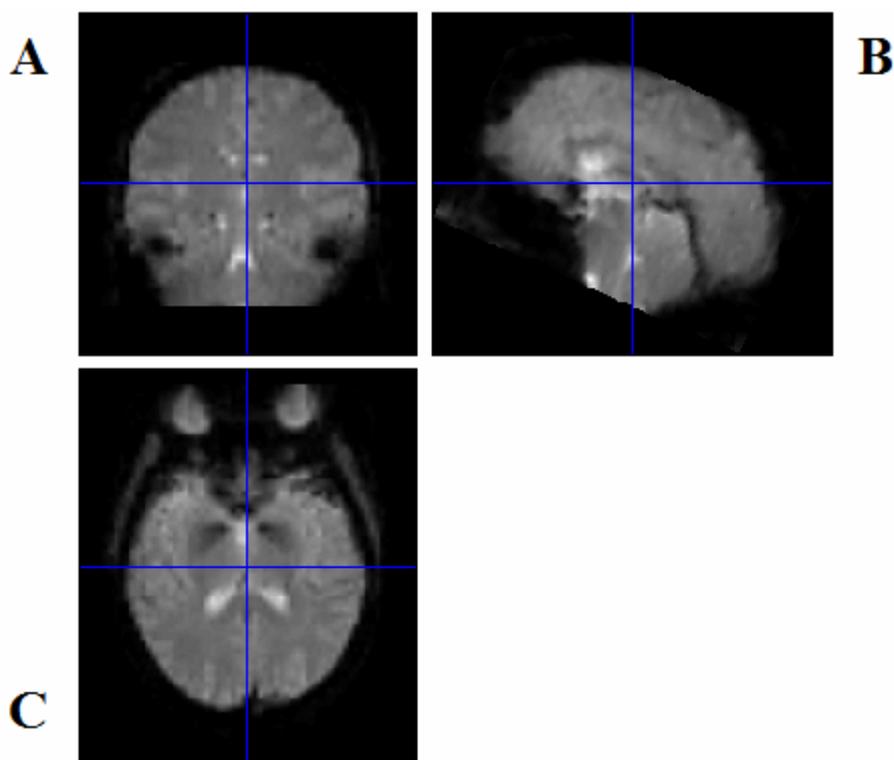


Fig. 3.2.1: Immagine T2 pesata. Sezione coronale (A), sagittale (B) e assiale (C) dell'encefalo

Cap.4 Generazione di Mappe di attivazione BOLD fMRI

Descriviamo in questo capitolo come creare le mappe di attivazione.

Diverse opzioni possono essere effettuate per ogni parametro. Dedicheremo particolare attenzione ai parametri che sono maggiormente in grado di influenzare i risultati delle analisi, ossia: modificando i parametri di lavoro dei diversi step della procedura che porta alla generazione della mappa di attivazione, è possibile ricavare la miglior condizione di analisi dei dati, nonché la miglior funzione canonica che descrive l'andamento del segnale BOLD nel voxel.

Da un punto di vista pratico, l'analisi di dati fMRI prevede 3 fasi: la prima consiste in una serie di operazioni di pre-processing sui dati in modo da uniformarli; la seconda consiste in un'analisi statistica voxel per voxel sul singolo soggetto tramite funzioni descrittive della risposta emodinamica; la terza consiste in un'analisi di secondo livello (ossia considerando tutti i soggetti) per ottenere un confronto tra i gruppi di soggetti in analisi, sani e affetti da schizofrenia.

Tutte queste operazioni sono state svolte in questa tesi mediante l'utilizzo del software SPM8 (Statistical Parametric Mapping, University College Of London, UK) funzionante in ambiente Matlab R2008a.

4.1 Pre-Processing

Con il termine pre-processing si intendono una serie di elaborazioni in ambito spaziale applicate alle immagini al fine di ridurre artefatti da movimento ed errori di allineamento, uniformare ad uno spazio comune, e separare le diverse componenti che compongono il cervello.

Nell'ordine, è stato applicato:

1. riallineamento
2. coregistrazione
3. segmentazione
4. normalizzazione
5. smoothing

Vengono ora esposti nel dettaglio i vari procedimenti effettuati.

Riallineamento

Questa procedura riallinea una serie temporale di scansioni di uno stesso soggetto usando un approccio ai minimi quadrati, e una trasformazione rigida a 6 gradi di libertà. La prima immagine inserita nella sequenza delle scansioni da riallineare è usata come riferimento al quale riallineare tutte le altre. Per ogni soggetto è stata utilizzata come riferimento la prima scansione dal punto di vista cronologico: questo perché durante il corso dell'esame il soggetto potrebbe muoversi a causa ad esempio dell'affaticamento. In quel caso le scansioni successive potrebbero risentire di errori di allineamento, e non si mancherebbe costante la corrispondenza tra un determinato voxel e il relativo riferimento nel volume cerebrale.

Per ogni sessione di riallineamento, vengono salvati i parametri in un file txt. Le immagini vengono quindi ricostruite in modo da farle corrispondere voxel per voxel alla scansione riferimento, e rinominate automaticamente apponendo il prefisso "r" al nome del file originale.

Per effettuare il riallineamento in ambiente SPM8 è necessario compiere le seguenti operazioni (da ripetere per ogni soggetto):

- dal menù a tendina selezionare "Realign (Est & Res)";
- creare una nuova sessione;
- inserire le scansioni funzionali relative alla mano destra premurandosi di rispettare l'ordine cronologico di acquisizione, in modo che la prima sia il riferimento a cui riallineare tutte le scansioni successive;
- lasciare tutte le opzioni come di default;
- eseguire il batch;
- ripetere le operazioni per le scansioni della mano sinistra;

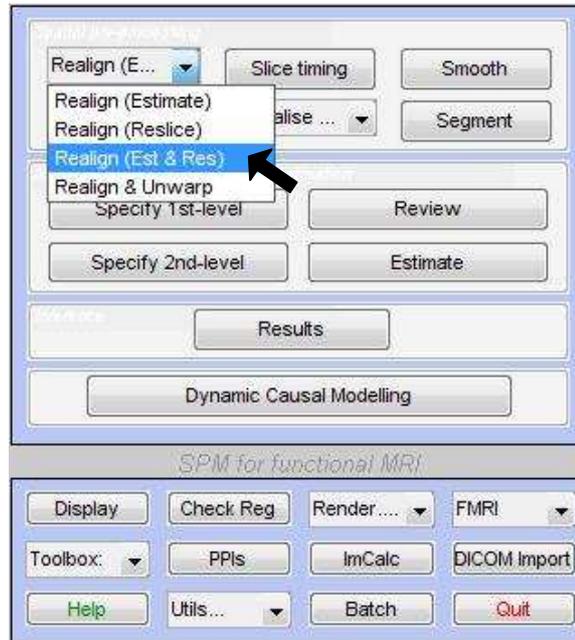


Fig. 4.1.1: Menù SPM8. Per riallineamento selezionare "Realign (Est & Res)"

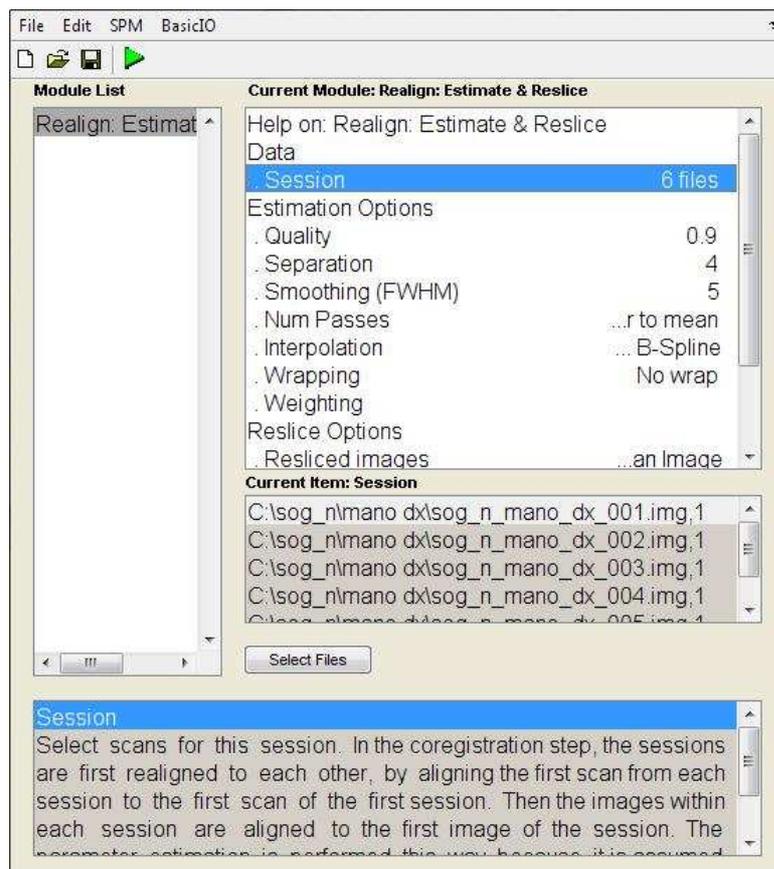


Fig. 4.1.2: Batch Editor: per riallineamento inserire le scansioni in ordine cronologico (la prima è il riferimento)

Coregistrazione

La tecnica di coregistrazione permette di allineare le immagini funzionali con un'immagine di riferimento di tipo anatomico in modo da ottenere una corrispondenza spaziale, e dunque ricavare specifiche informazioni funzionali riguardo strutture cerebrali definite.

Il metodo necessita della specifica di un'immagine di riferimento, che non subirà trasformazioni ma bensì servirà come target di allineamento per le immagini funzionali; una *source image*, la quale subirà delle trasformazioni per allinearsi con l'immagine di riferimento; in *other images* vanno invece specificate tutte le altre immagini da allineare con la *source image*. L'operazione di registrazione determina la mappa di corrispondenza per ogni voxel della *source image* con l'immagine di riferimento, e poi l'immagine *source* viene ricampionata nella nuova posizione. La stessa trasformazione viene applicata a tutte le altre scansioni.

In questa tesi è stata utilizzata come immagine di riferimento per ogni soggetto la strutturale pesata T1. Le trasformazioni applicate poi alle immagini funzionali sono rappresentate da un set di 3 parametri di rotazione e 3 di traslazione, in quanto si opera in spazio 3D. Le immagini coregistrate vengono memorizzate apponendo il prefisso "r" al nome del file originale.

Per effettuare la coregistrazione in ambiente SPM8 è necessario compiere le seguenti operazioni (da ripetere per ogni soggetto):

- dal menù a tendina selezionare "Coregister (Est & Res)";
- inserire la scansione T1 alla voce "Reference Image";
- inserire la prima scansione funzionale della mano destra precedentemente riallineata alla voce "Source Image";
- inserire le successive scansioni funzionali della mano destra precedentemente riallineate;
- lasciare tutte le opzioni come di default;
- eseguire il batch;
- ripetere le operazioni per le scansioni della mano sinistra.

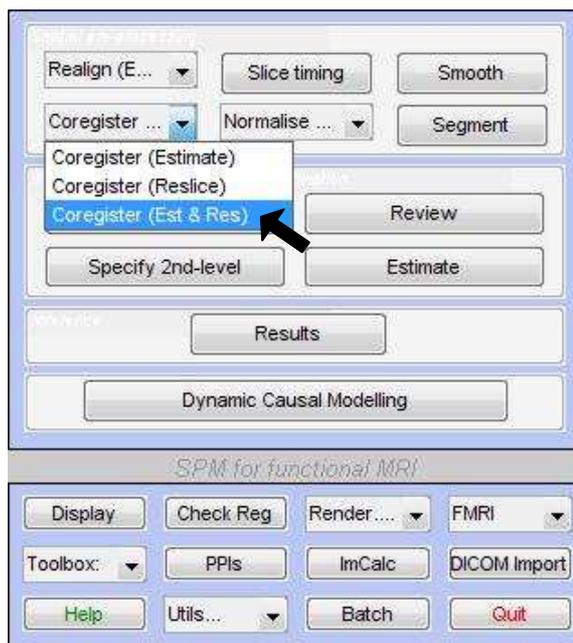


Fig. 4.1.3: Menù SPM8. Per coregistrazione selezionare "Coregister (Est & Res)"

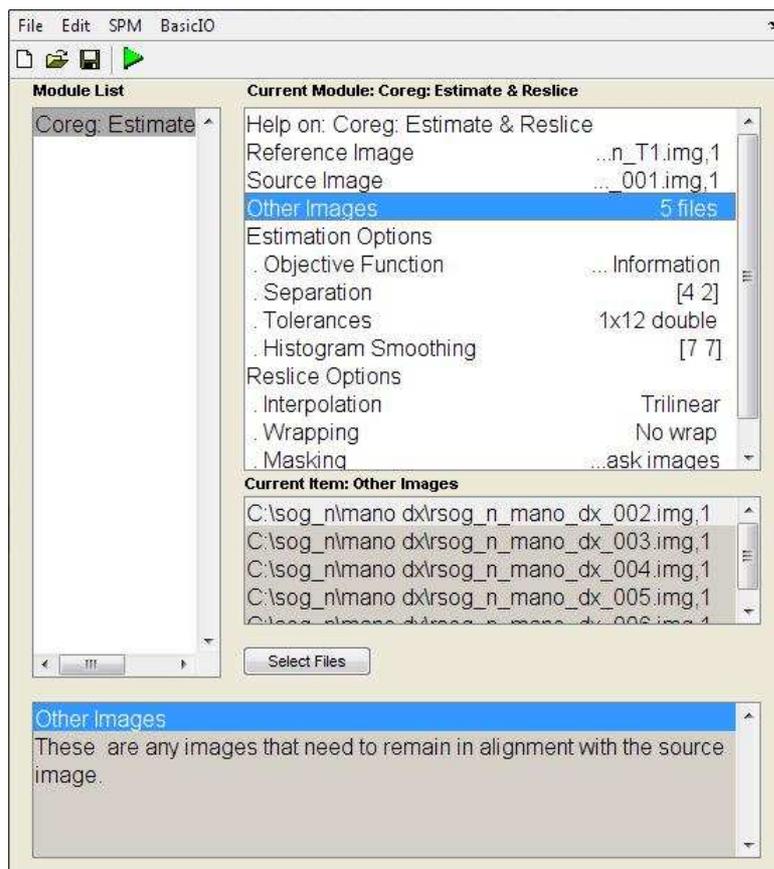


Fig. 4.1.4: Batch Editor: per coregistrazione inserire la scansione T1 in "Reference Image", la prima scansione funzionale riallineata in "Source Image", e tutte le successive riallineate in "Other Image"

Segmentazione

Questa procedura è stata applicata, per ogni soggetto, alle strutturali T1 pesate, al fine di ottenere la separazione dei 3 tessuti principali costituenti la materia cerebrale. Questi 3 componenti sono materia grigia (GM), materia bianca (WM), e fluido cerebrospinale (CSF). Le immagini contenenti la specifica zona vengono memorizzate anteposando al nome del file originale rispettivamente "c1", "c2" e "c3". Inoltre, vengono memorizzate altre 2 immagini per ogni zona segmentata: una versione normalizzata, la cui memorizzazione è identificata dal prefisso "wc", e una normalizzata con modulazione, caratterizzata dal prefisso "mwc". La procedura di segmentazione produce inoltre un file txt contenente i parametri di normalizzazione spaziale.

Per effettuare la segmentazione in ambiente SPM8 è necessario compiere le seguenti operazioni (da ripetere per ogni soggetto):

- dal menù selezionare "Segment";
- inserire la scansione T1 alla voce "Data";
- lasciare tutte le opzioni come di default;
- eseguire il batch;

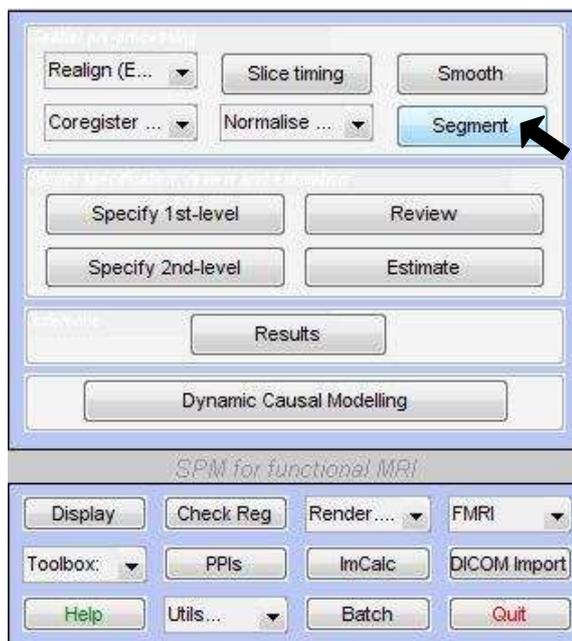


Fig. 4.1.5: Menù SPM8. Per segmentazione selezionare "Segment"

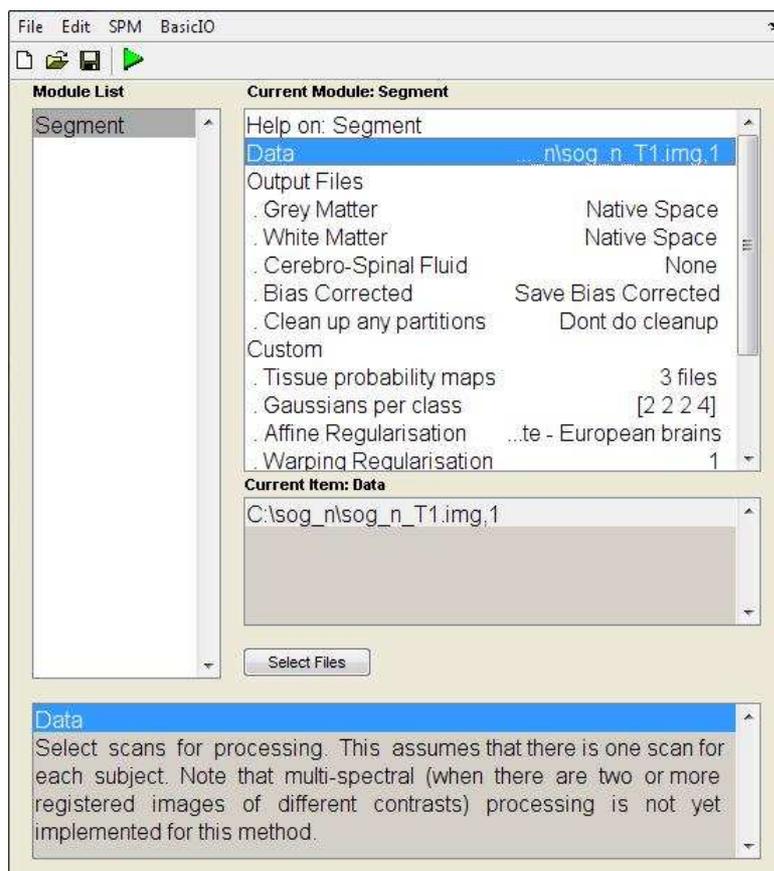


Fig. 4.1.6: Batch Editor: per segmentazione inserire la scansione T1 in "Data"

Normalizzazione

La procedura di normalizzazione consiste nell'applicare una trasformazione a 12 parametri per riportare le immagini funzionali e anatomiche di ogni soggetto ad uno spazio standard. Si tratta di un metodo molto utilizzato in ricerca, in quanto cervelli diversi si differenziano per forma e dimensioni, da qui la necessità di normalizzarli a uno spazio comune per poterli confrontare: nel nostro caso viene utilizzato l'atlante di Talairach.

L'algoritmo opera minimizzando la somma delle differenze quadratiche tra l'immagine che deve essere normalizzata, e una combinazione lineare di una o più immagini template. Il primo passo è determinare la trasformazione affine ottima a 12 parametri. La registrazione viene eseguita inizialmente facendo corrispondere l'intero cranio (compreso lo scalpo) con l'immagine template, e poi considerando solo il volume cerebrale. Vengono poi stimate le deformazioni non lineari necessarie per ottenere la perfetta corrispondenza tra immagine e template.

Le immagini normalizzate vengono memorizzate antepoendo al nome del file originale il prefisso "w".

Per effettuare la normalizzazione in ambiente SPM8 è necessario compiere le seguenti operazioni (da ripetere per ogni soggetto):

- dal menù a tendina selezionare "Normalise (Est & Wri)";
- creare nuovo soggetto da "Data";
- inserire la scansione T1 alla voce "Source Image";
- inserire le scansioni funzionali normalizzate e coregistrate della mano destra alla voce "Images to Write";
- inserire la template di SPM8 "T1.nii" alla voce "Template Image";
- lasciare tutte le opzioni come di default;
- eseguire il batch;
- ripetere le operazioni per le scansioni della mano sinistra.

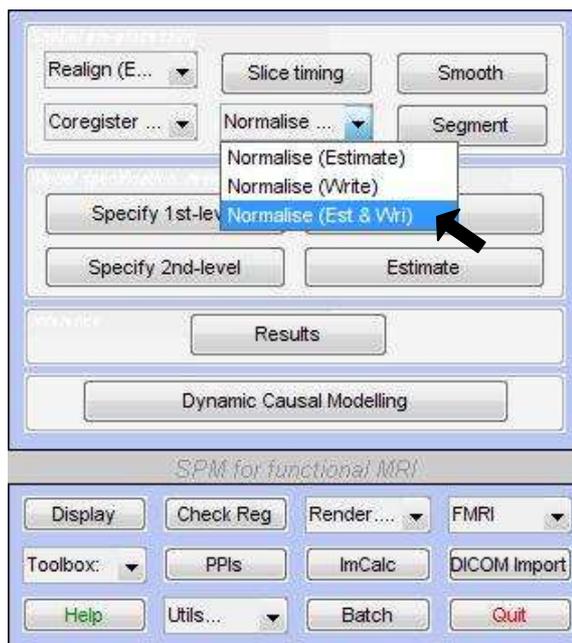


Fig. 4.1.7: Menù SPM8. Per normalizzazione selezionare "Normalise (Est & Wri)"

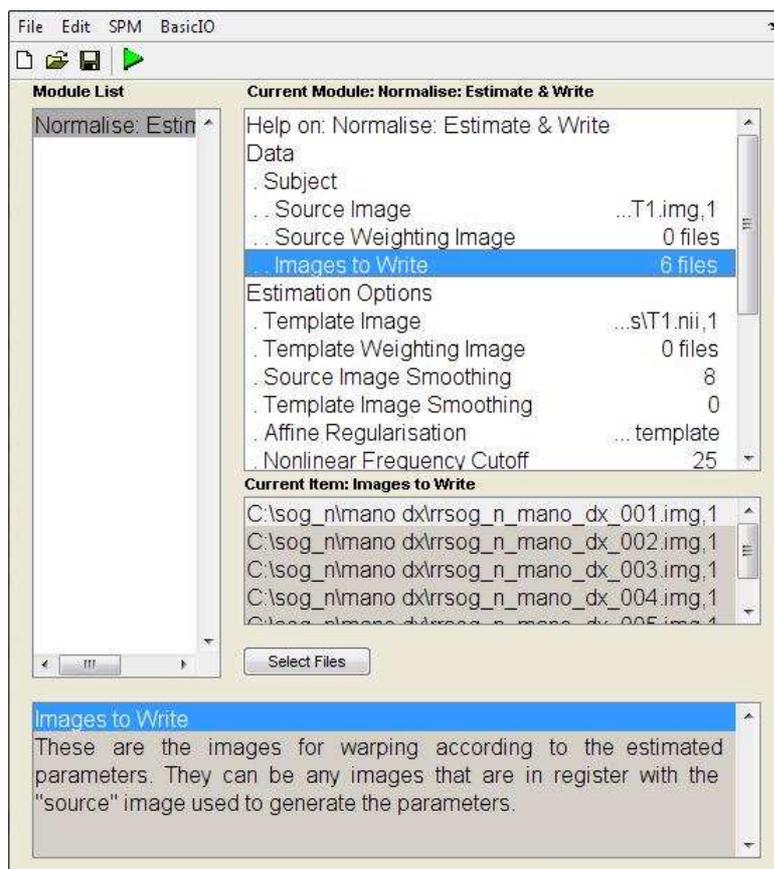


Fig. 4.1.8: Batch Editor: per normalizzazione inserire la scansione T1 in "Source Image", le funzionali riallineate e coregistrate in "Images to Write", e la template T1 di SPM8 in "Template Image"

Smoothing

La procedura di smoothing, ovvero di filtraggio spaziale con kernel di tipo Gaussiano, permette di aumentare il rapporto segnale/rumore. Lo svantaggio introdotto da un filtraggio di questo tipo, in cui il valore di ogni pixel è dato dalla media pesata dei pixel adiacenti, è una diminuzione della risoluzione spaziale.

Le immagini sottoposte a questo metodo vengono memorizzate anteposando al nome originale del file il prefisso "s".

Per effettuare lo smoothing in ambiente SPM8 è necessario compiere le seguenti operazioni (da ripetere per ogni soggetto):

- dal menù selezionare "Smooth";
- inserire le funzionali della mano destra riallineate, coregistrate e normalizzate alla voce "Images to Smooth";
- modificare l'ampiezza del filtro alla voce "FWHM";
- lasciare tutte le altre opzioni come di default;
- eseguire il batch;
- ripetere le operazioni per le scansioni della mano sinistra.

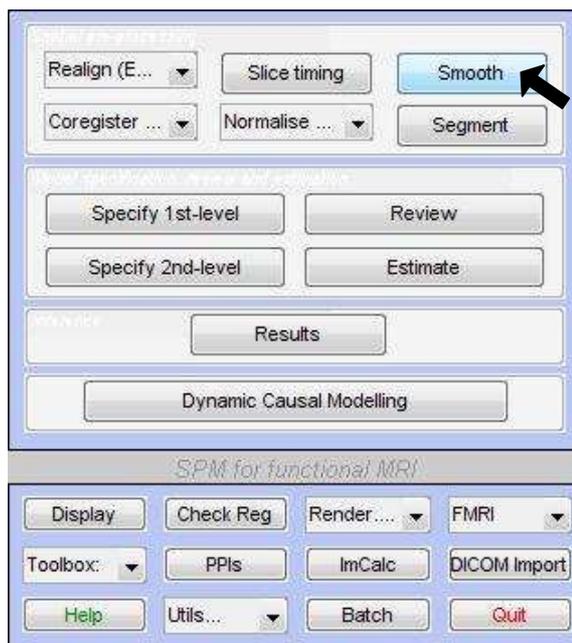


Fig. 4.1.9: Menù SPM8. Per smoothing selezionare "Smooth"

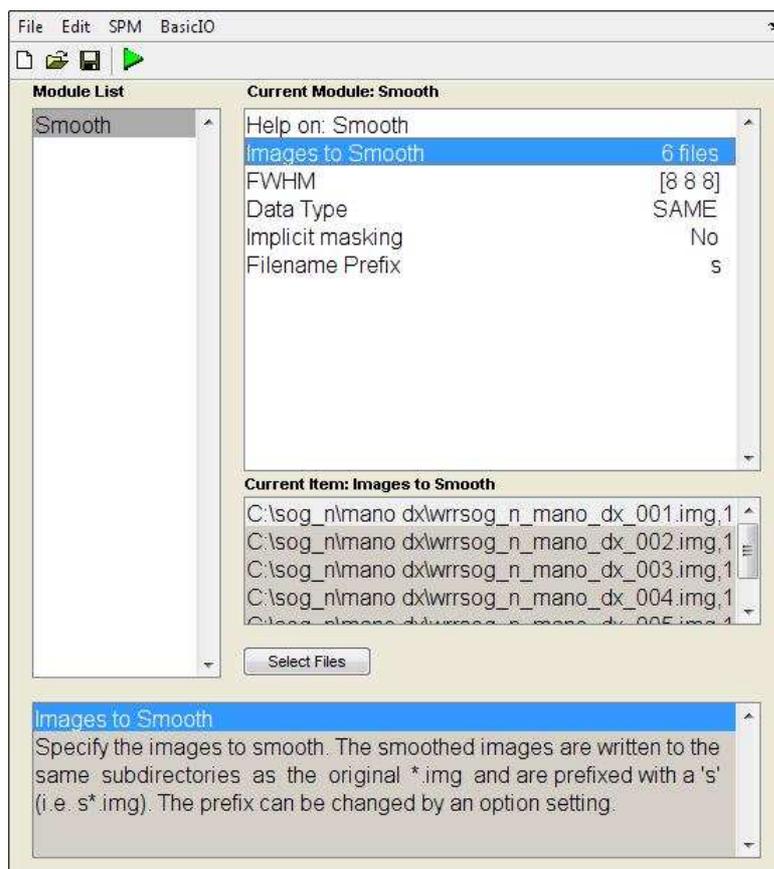


Fig. 4.1.10: Batch Editor: per smoothing inserire le scansioni funzionali riallineate, coregistrate e normalizzate in "Images to Smooth", modificare l'ampiezza del filtro in "FWHM"

4.2 Analisi di Primo Livello

Una volta effettuato il pre-processing sulle scansioni, viene eseguita un'analisi statistica per ottenere una mappa delle zone attive durante i vari task (condizioni) dell'esperimento.

Nel lavoro qui svolto, si considera l'andamento temporale di ogni voxel in modo indipendente, e si applica a questo proposito l'analisi con General Linear Model, attraverso il quale viene generato un modello descrittivo dell'andamento dei dati che verrà poi confrontato con l'andamento reale del segnale nei voxel per verificarne la validità. Mediante l'utilizzo di SPM8 è stata effettuata quindi un'analisi statistica di primo livello per ricavare le mappe di attivazione relative ai diversi stimoli.

Essendo nel caso di un esperimento event related, è necessario fornire la dislocazione temporale dei diversi stimoli applicati durante l'esame MR per eseguire l'analisi statistica di primo livello. Tale informazione viene passata al software SPM8 attraverso la specificazione di una matrice contenente i nomi degli stimoli, l'istante di inizio di applicazione di ogni stimolo, e la durata dei medesimi.

È stato fornito per ogni soggetto un file excel contenente lo schema di applicazione degli stimoli e il corrispettivo istante temporale di applicazione. La prima parte dell'acquisizione riguarda la mano destra, quindi gli stimoli "campo visivo destro e mano destra" (RVF_RH), "campo visivo sinistro e mano destra" (LVF_RH), "campo visivo bilaterale e mano destra" (BVF_RH), e condizione di rest; la seconda parte era riferita alla mano sinistra (*_LH). La matrice comportamentale è un file struttura con i seguenti campi:

- NAMES: nomi degli stimoli (RVF_RH, LVF_RH, BVF_RH per mano destra; RVF_LH, LVF_LH, BVF_LH per mano sinistra);
- ONSETS: inizio di applicazione degli stimoli (calcolati dai valori presenti nel file excel e riportati in secondi);
- DURATIONS: durata degli stimoli (valori posti a 0).

Sono state create due matrici distinte per effettuare separatamente l'analisi per mano destra e per mano sinistra. Tale scelta è nata dall'osservazione dell'andamento del segnale BOLD nel singolo voxel, con lo scopo di poter effettuare poi il confronto fra dati reali e dati forniti dal modello. Si è osservata una differenza sostanziale del valor medio tra mano destra e mano sinistra come rappresentato in Fig 4.2.1.

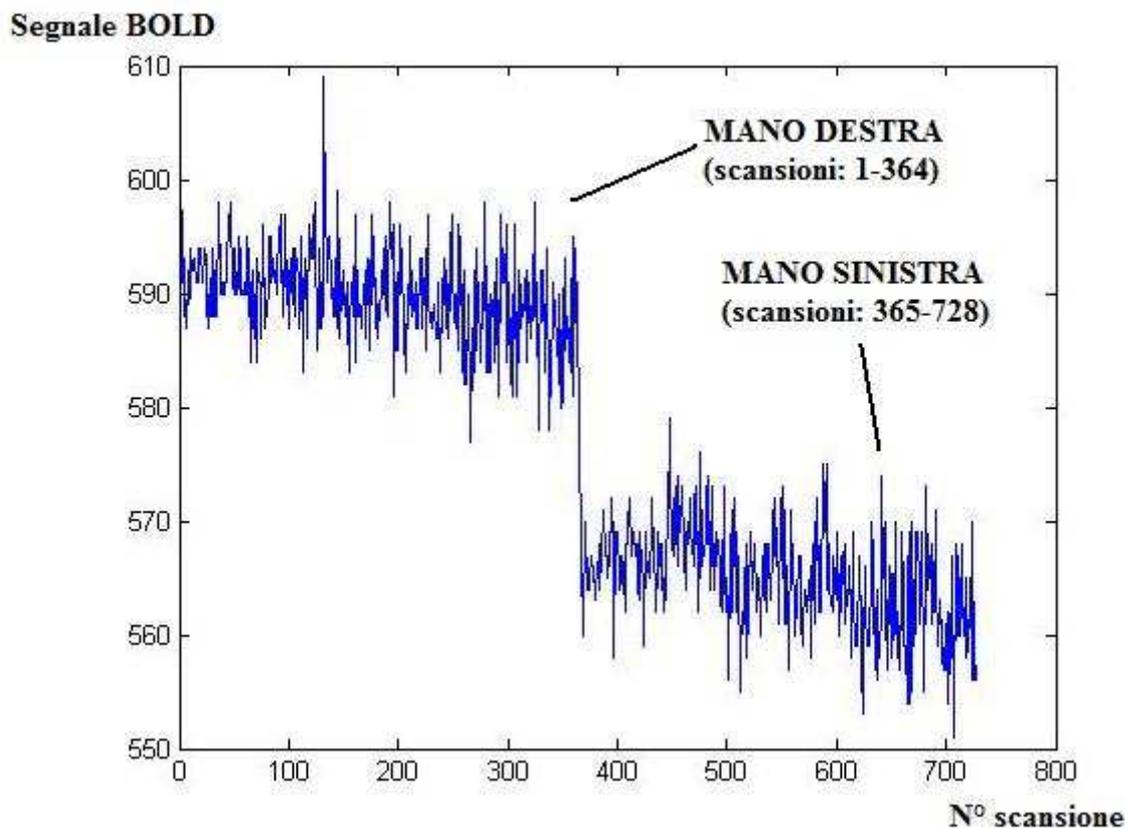


Fig. 4.2.1: Andamento segnale BOLD: differenza di baseline tra mano destra e mano sinistra nel medesimo voxel

Per effettuare l'analisi di primo livello in ambiente SPM8 è necessario compiere le seguenti operazioni (da ripetere per ogni soggetto):

- dal menù selezionare "Specify 1st-level";
- inserire la directory dove verrà salvato il file SPM.mat in "Directory";
- selezionare il tipo di onset ("secondi" nell'analisi qui effettuata) alla voce "Units for design";
- inserire il tempo TR alla voce "Interscan interval" (per questa analisi 2 secondi);
- creare una nuova sessione in "Data & Design";
- inserire le funzionali elaborate dal pre-processing relative alla mano destra in "Scans";
- inserire la matrice comportamentale relativa alla mano destra in "Multiple conditions";
- selezionare il tipo di funzione emodinamica in "Model derivatives";
- lasciare tutte le altre opzioni come di default;
- eseguire il batch;
- dal menù selezionare "Estimate";
- inserire la directory dove è stato salvato il file SPM.mat in "Select SPM.mat";
- eseguire il batch;
- ripetere le operazioni per le scansioni della mano sinistra.

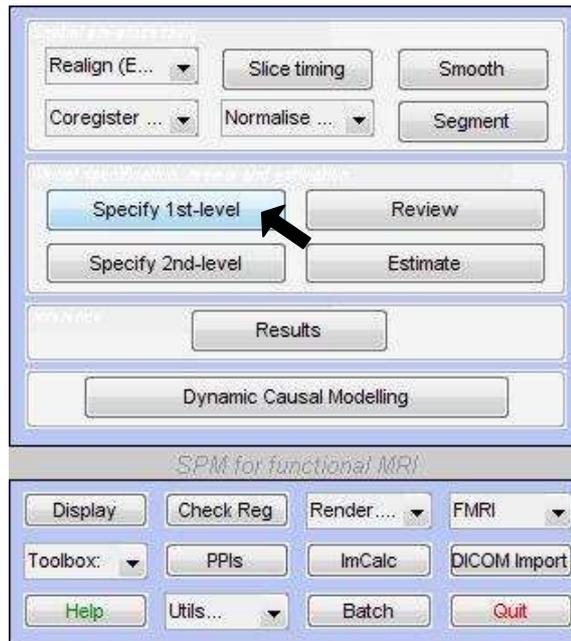


Fig. 4.2.2: : Menù SPM8. Per analisi di primo livello selezionare "Specify 1st-level"

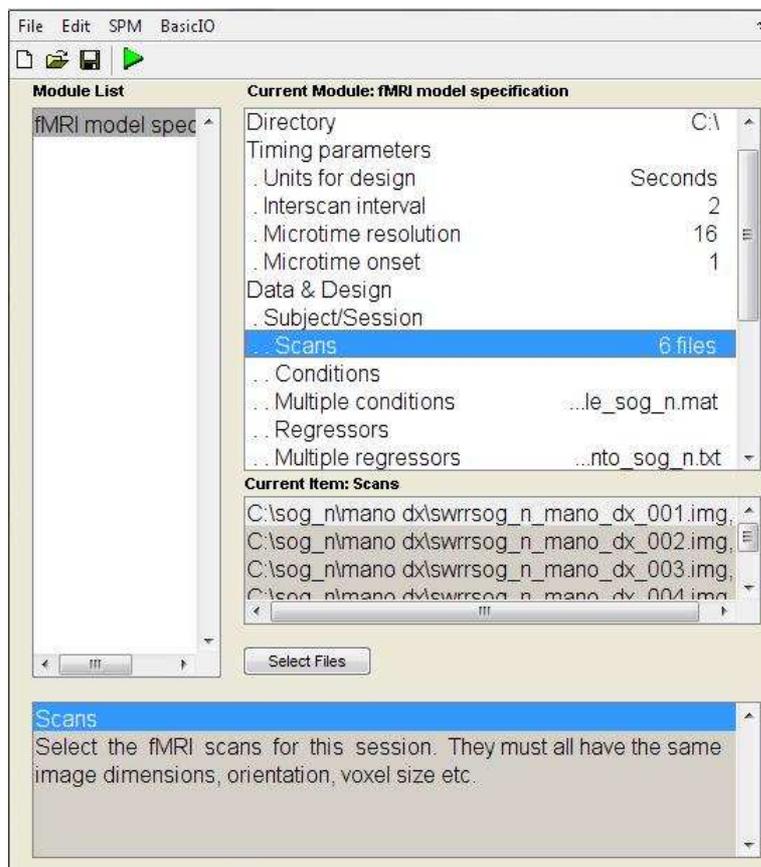


Fig. 4.2.3: Batch editor (esempio): inserire directory di destinazione, tipo di onset, durata TR, scansioni funzionali, matrice comportamentale, parametri riallineamento

Una volta stimato il modello, è possibile visualizzare in SPM8 la mappa relativa ad un determinato task dell'esperimento. Per far ciò, si seleziona il parametro beta associato al contrasto desiderato. Per le mappe ottenute dai modelli canonical temporal derivatives e dispersion derivatives, in cui rispettivamente 2 e tre parametri beta modellano un determinato task dell'esperimento, viene selezionato il beta relativo al termine canonical, ovvero il primo del gruppo di parametri di un task. Questo perché, in accordo con la letteratura (Manuale SPM8; par. 30.4.3) la maggior parte delle zone che risultano attive considerando solo il termine canonical presentano attivazione anche considerando singolarmente i termini derivativi, e viceversa, zone attive solo con i termini derivativi risultano di difficile interpretazione fisiologica e funzionale.

La procedura da seguire per visualizzare le mappe di attivazione in ambiente SPM8 è la seguente:

- dal menù selezionare "Results";
- selezionare il file SPM.mat relativo al modello di cui si desidera visualizzare la mappa;
- definire un nuovo t-contrast, selezionando il beta relativo al contrasto che si desidera visualizzare con "1", e "0" altrove;
- impostare se si vogliono utilizzare o meno altri contrasti come maschera;
- impostare il tipo di correzione (in questa sede nessuna correzione);
- impostare il p-value.

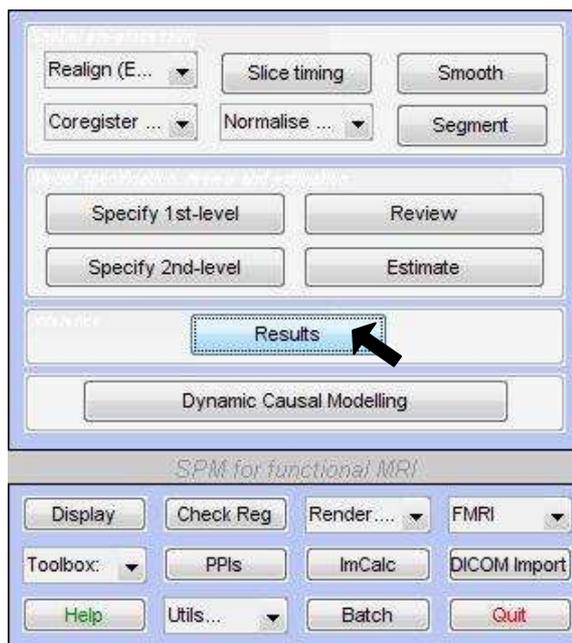


Fig. 4.2.4: Menù SPM8. Per visualizzare la mappa di attivazione selezionare "Results"

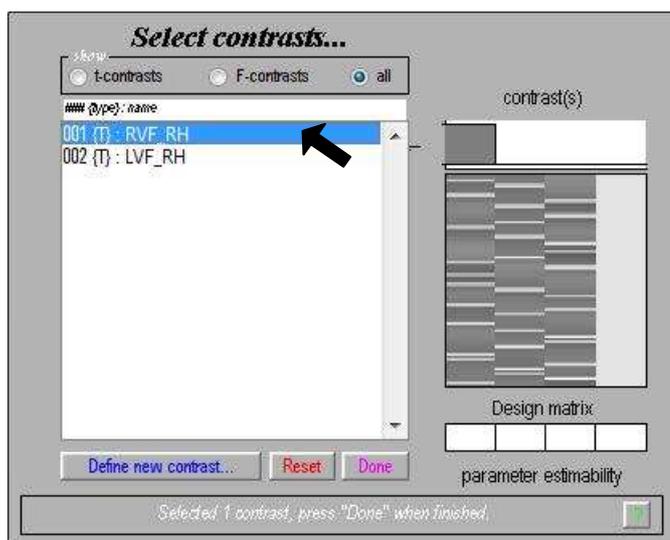


Fig. 4.2.5: esempio di contrasto campo visivo destro e mano destra selezionato su funzione canonica

mask with other contrast(s)	no
title for comparison	RVF_RH
threshold {T or p value}	0.001
& extent threshold {voxels}	0

Fig. 4.2.6: esempio di impostazioni per visualizzare campo visivo destro e mano destra in SPM8

È possibile inoltre l'uso di regressori multipli nell'analisi di primo livello. In ambiente SPM8, i parametri ricavati dall'applicazione del processo di riallineamento in fase di pre-processing vanno inseriti alla voce "Multiple regressors" nella procedura esposta a pag. 53: in questo modo vengono aggiunti altri 6 parametri *beta* al modello, indipendentemente dal tipo di funzione $h(t)$ scelta. Tali parametri non vengono presi in considerazione nella generazione del contrasto per generare la mappa di un determinato task.

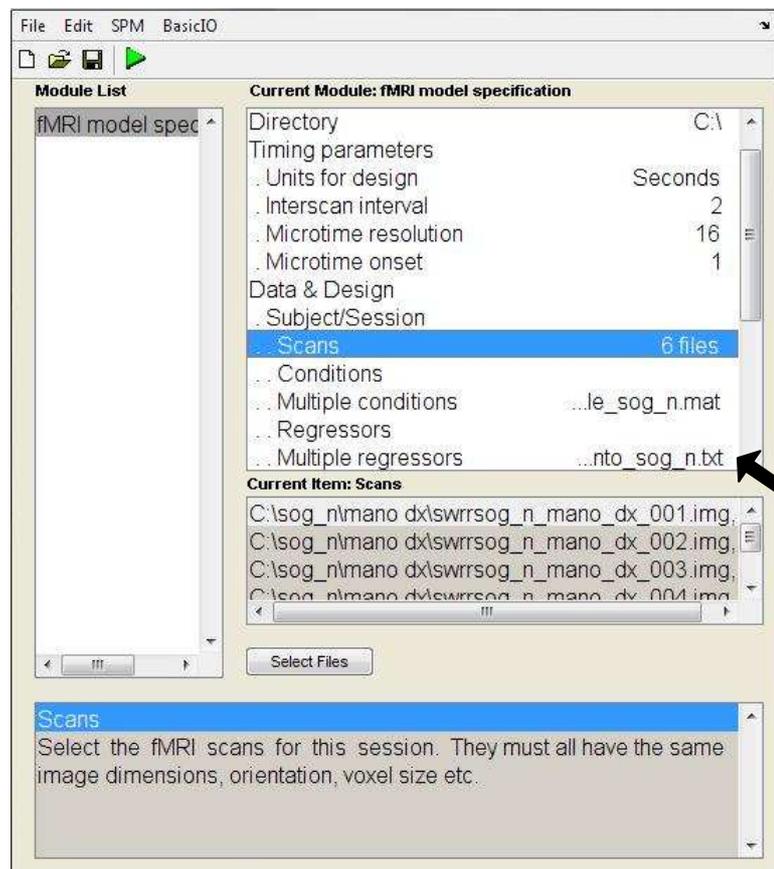


Fig. 4.2.7: Batch editor: inserire parametri riallineamento come regressori aggiuntivi alla voce "Multiple Regressor"

La presenza dei parametri di riallineamento come regressori aggiuntivi può determinare effetti intersoggetto diversi: aumento delle zone statisticamente attive con l'uso di regressori aggiuntivi nel caso di canonical temporal derivatives e canonical dispersion derivatives rispetto al caso senza regressori, viceversa con l'uso della canonical (Fig. 4.2.8 A e B); oppure una generale diminuzione delle zone attive con l'uso di regressori aggiuntivi con qualsiasi funzione canonical impiegata (Fig. 4.2.8 C e D).

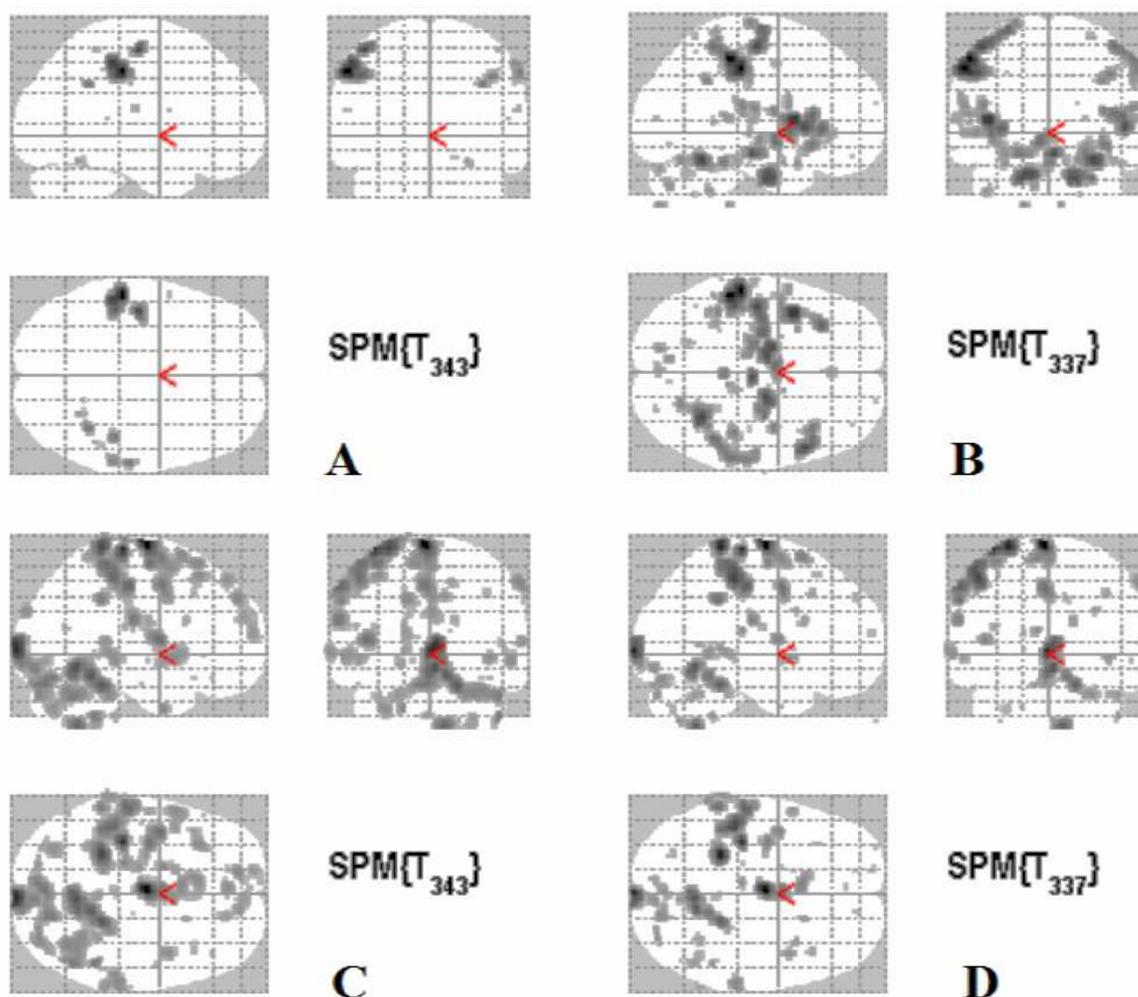


Fig. 4.2.8: contrasto campo visivo sinistro e mano destra; funzione canonical dispersion derivatives; $p < 0,001$; non corretto FWE. A): soggetto 048 - B): soggetto 048 (con regressori aggiuntivi) - C): soggetto 021 - D): soggetto 021 (con regressori aggiuntivi)

4.3 Analisi di Secondo Livello

Per verificare le differenze nelle zone di attivazione tra i due gruppi di soggetti, sani e affetti da schizofrenia, è stata effettuata un'analisi di secondo livello. Dal momento che nell'analisi di primo livello si è optato per la scelta di separare il blocco destro dal sinistro ed effettuare due analisi separate, per poter comparare i gruppi nei differenti contrasti (campo visivo destro, campo visivo sinistro, mano destra, mano sinistra, Crossed, Uncrossed, Crossed Uncrossed Difference) sono state generate per ogni soggetto le mappe relative ai suddetti attraverso una procedura automatizzata in ambiente MATLAB. Ciò è stato possibile utilizzando le formule riportate nella tabella 2.4.1: tali relazioni matematiche vengono applicate alle *beta images* ottenute dall'analisi di primo livello corrispondenti ai termini presenti. Come già indicato nel par. 4.2, con riferimento alla scelta del contrasto da visualizzare nella generazione della mappa di attivazione, nel caso di canonical temporal derivatives e dispersion derivatives viene utilizzata la beta image relativa al solo termine canonical.

Due sono le tipologie di analisi di secondo livello utilizzate in questa sede: “*one sample t-test*” e “*two sample t-test*”, due test statistici che trattano rispettivamente una o due popolazioni di dati. Il primo metodo consente di verificare se la media di una popolazione è uguale a uno specifico valore μ_0 , usando la statistica:

$$t = \frac{\bar{x} - \mu_0}{\frac{s}{\sqrt{n}}}$$

dove s è la deviazione standard, n è il numero di campioni, e \bar{x} è la media della popolazione. Il secondo test invece confronta le medie di due popolazioni per decidere se sono uguali o meno. Assumendo uguale varianza e numero di campioni per i due gruppi, utilizza la seguente statistica:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S_{X_1 X_2} \cdot \sqrt{\frac{2}{n}}}$$

dove \bar{X}_1 e \bar{X}_2 sono le medie delle due popolazioni, n è il numero di campioni, e $S_{X_1X_2}$ è calcolata in questo modo:

$$S_{X_1X_2} = \sqrt{\frac{S_{X_1}^2 + S_{X_2}^2}{2}}$$

Entrambe le statistiche approssimano la distribuzione di una t-Student sotto l'ipotesi nulla, ovvero medie uguali. Viene poi identificato sulla tabella della t-Student un valore di soglia in base al p-value scelto e ai gradi di libertà, e sul confronto tra tale valore e il valore calcolato di t , si decide se accettare o meno l'ipotesi nulla.

Con "one sample t-test" è quindi possibile ottenere una mappa dei voxel significativamente attivi in un gruppo di soggetti per il medesimo contrasto, confrontando ogni valore con la media del gruppo: in questo modo, applicando tale metodologia di analisi al gruppo dei soggetti sani e al gruppo degli schizofrenici, è possibile ottenere risultati rappresentativi delle due classi di soggetti. Inoltre, al fine di aumentare la validità statistica dei risultati, è stata effettuata questa analisi comprendendo tutti i soggetti.

Per ottenere invece le differenze di attivazione tra i due gruppi per un determinato contrasto, è stato applicato "two sample t-test". Specificando due gruppi, soggetti sani e affetti da schizofrenia, è possibile effettuare un confronto voxel per voxel sulle diverse risposte neuronali tra i due gruppi di pazienti.

La procedura da seguire per effettuare un'analisi di secondo livello del tipo "one sample t-test" in ambiente SPM8 è la seguente:

- dal menù selezionare "Specify 2nd-level";
- inserire la directory dove verrà salvato il file SPM.mat in "Directory";
- inserire le mappe di un determinato contrasto per ogni soggetto appartenente ad uno stesso gruppo in "Scans";
- lasciare tutte le altre opzioni come di default;
- eseguire il batch;

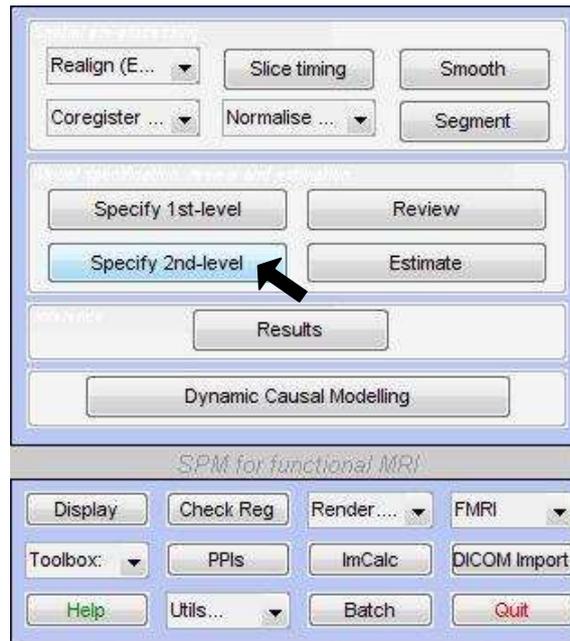


Fig. 4.3.1: Menù SPM8. Per effettuare un'analisi di secondo livello selezionare "Specify 2nd-level"

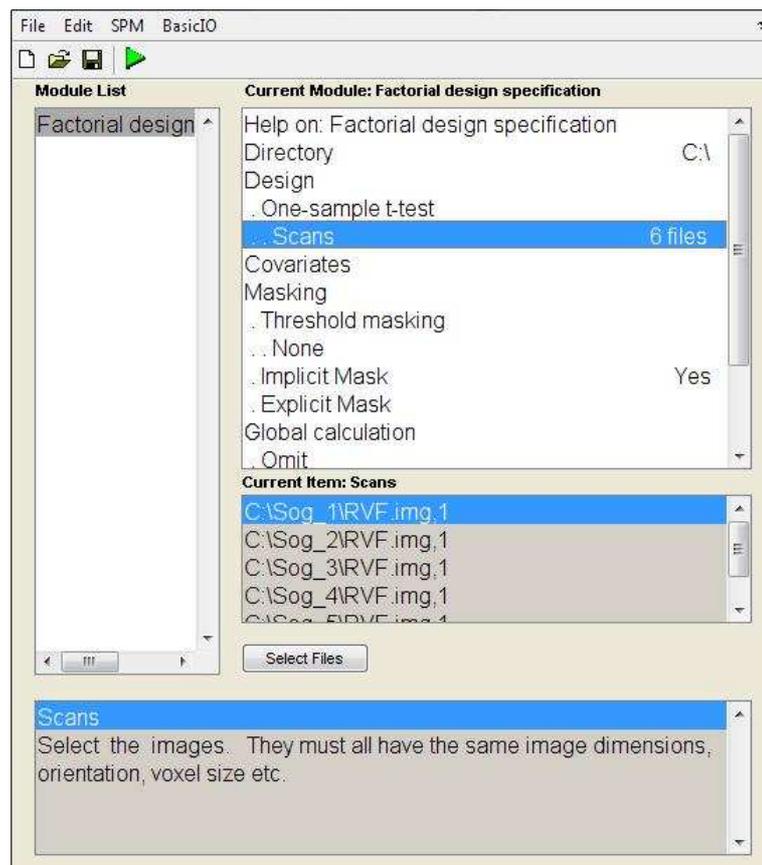


Fig. 4.3.2: Batch editor (esempio "one sample t-test" per campo visivo destro): inserire directory di destinazione e mappe di attivazione per ogni soggetto

Per stimare il modello così calcolato è necessario poi:

- dal menù selezionare “Estimate”;
- inserire la directory dove è stato salvato il file SPM.mat in “Select SPM.mat”;
- eseguire il batch;

La procedura da seguire per visualizzare la mappe ottenuta dall’analisi di secondo livello “one sample t-test” è la seguente:

- dal menù selezionare “Results”;
- selezionare il file SPM.mat salvato in precedenza;
- definire un nuovo t-contrast con valore 1 ovunque;
- impostare se si vogliono utilizzare o meno altri contrasti come maschera;
- impostare il tipo di correzione (in questa sede nessuna correzione);
- impostare il p-value.

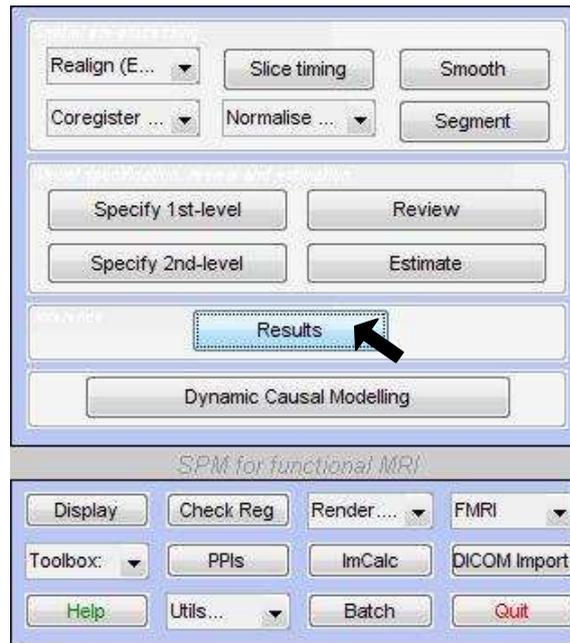


Fig. 4.3.3: Menù SPM8. Per visualizzare la mappa di attivazione selezionare "Results"

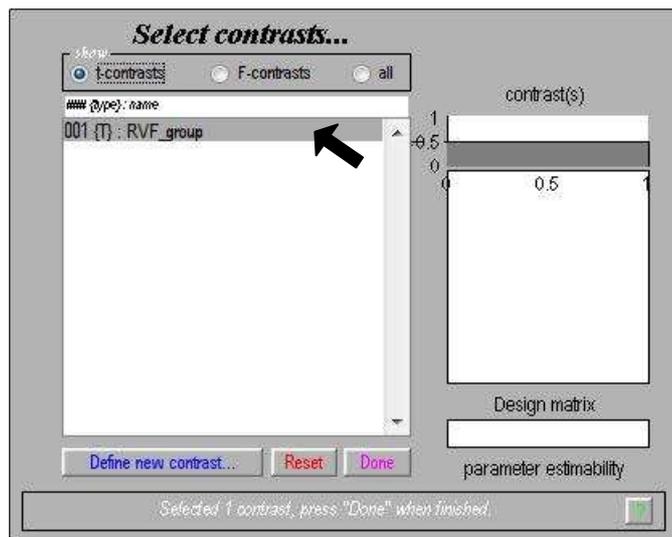


Fig. 4.3.4: esempio di contrasto campo visivo destro su analisi "one sample t-test"

mask with other contrast(s)	no
title for comparison	RVF_group
threshold {T or p value}	0.001
& extent threshold {voxels}	0

Fig. 4.3.5: esempio di impostazioni per visualizzare mappa "one sample t-test" contrasto campo visivo destro

La procedura da seguire per effettuare un'analisi di secondo livello del tipo "two sample t-test" in ambiente SPM8 è la seguente:

- dal menù selezionare "Specify 2nd-level";
- inserire la directory dove verrà salvato il file SPM.mat in "Directory";
- selezionare "Two-sample t-test" in "Design";
- inserire le mappe di un determinato contrasto per ogni soggetto appartenente al primo gruppo in "Group 1 scans";
- inserire le mappe dello stesso contrasto per ogni soggetto appartenente al secondo gruppo in "Group 2 scans";
- lasciare tutte le altre opzioni come di default;
- eseguire il batch;

Per stimare il modello così calcolato è necessario poi seguire la medesima procedura indicata per "one sample t-test".

Infine, la procedura per visualizzare la mappa ottenuta dall'analisi di secondo livello "two sample t-test" è la seguente:

- dal menù selezionare "Results";
- selezionare il file SPM.mat salvato in precedenza;
- definire un nuovo t-contrast con valore $[1 \ -1]$ per ottenere la differenza gruppo1 - gruppo 2 (viceversa inserire $[-1 \ 1]$);
- impostare se si vogliono utilizzare o meno altri contrasti come maschera;
- impostare il tipo di correzione (in questa sede nessuna correzione);
- impostare il p-value.

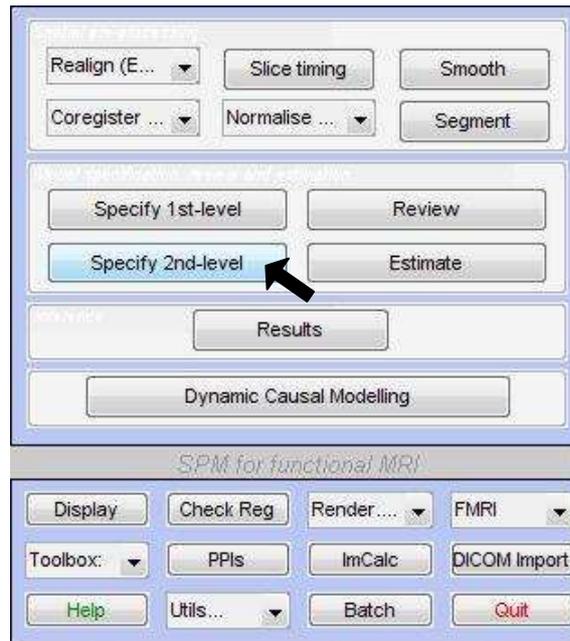


Fig. 4.3.6: Menù SPM8. Per effettuare un'analisi di secondo livello selezionare "Specify 2nd-level"

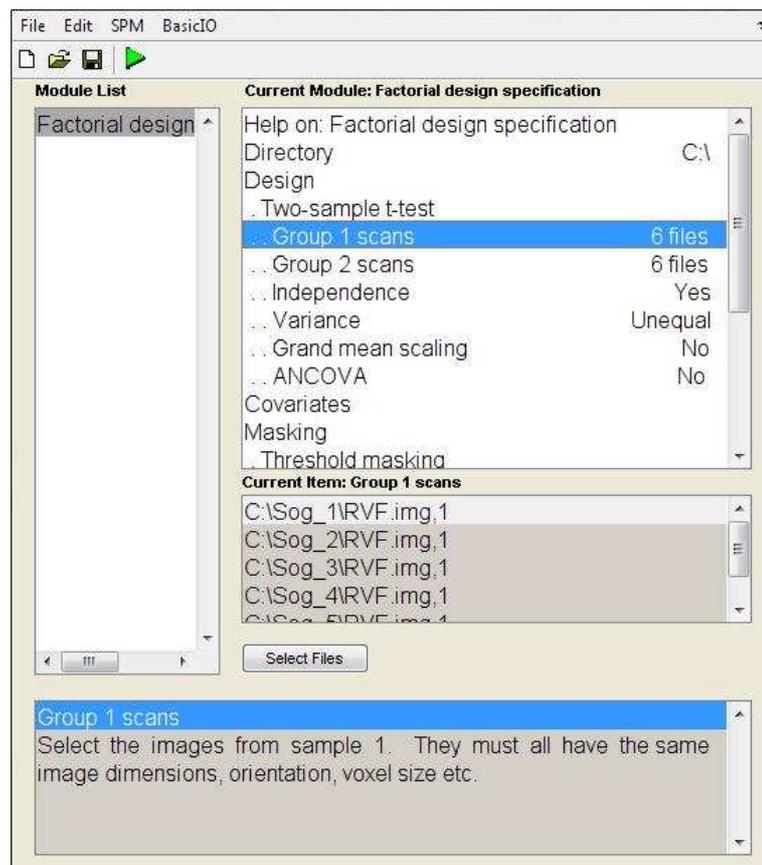


Fig. 4.3.7: Batch editor (esempio "two sample t-test" per campo visivo destro): inserire directory di destinazione e mappe di attivazione dei due gruppi

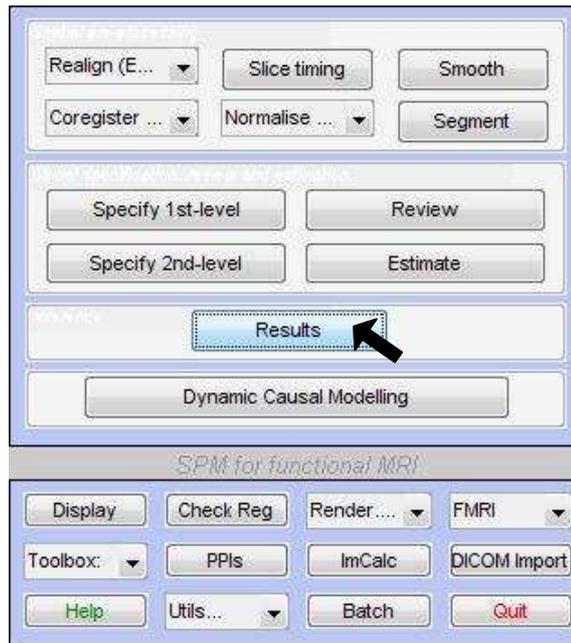


Fig. 4.3.8: Menù SPM8. Per visualizzare la mappa di secondo livello selezionare "Results"

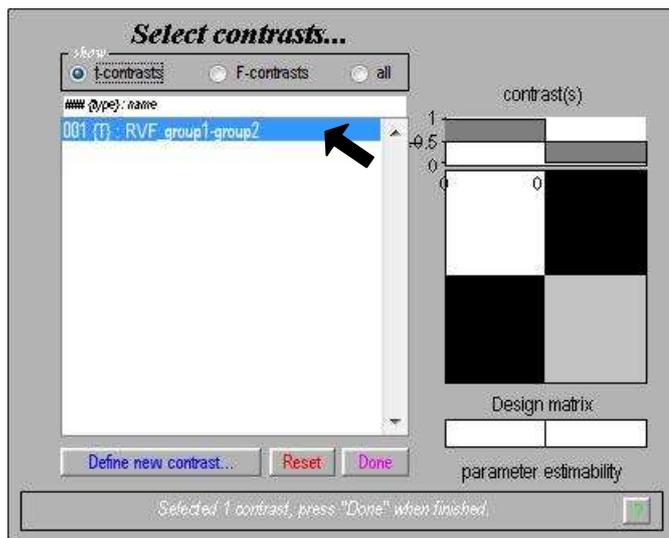


Fig. 4.3.9: esempio di contrasto "Gruppo 1-Gruppo 2" su analisi di secondo livello "two sample t-test"

mask with other contrast(s)	no
title for comparison	RVF_group1-group2
threshold {T or p value}	0.001
& extent threshold {voxels}	0

Fig. 4.3.10: esempio di impostazioni per visualizzare mappa "two sample t-test" gruppo1-gruppo2; contrasto campo visivo destro

Cap.5 Verifica della modellizzazione del segnale BOLD

In questo capitolo vengono esposti i risultati delle analisi condotte. Inizialmente è stata effettuata una comparazione sull'effetto di diversi livelli di smoothing applicati alle funzionali T2 in fase di pre-processing. Successivamente si è passati a un'analisi dell'efficienza di modellizzazione del segnale BOLD per diversi modelli di funzione emodinamica. Ci si è avvalsi sia di un'indagine visiva, quindi di tipo qualitativo, sia di un'indagine numerica di tipo quantitativo. Il modello che descrive con maggiore precisione i dati è stato quindi utilizzato per generare le mappe di secondo livello di soggetti sani e schizofrenici.

5.1 *Smoothing*

Il primo test effettuato è stato la verifica dell'effetto sulla mappa di secondo livello di smoothing diversi applicati alle immagini T2-pesate in fase di pre-processing. A questo pro, sono state generate mappe di primo livello da immagini sottoposte a smoothing con kernel di 6, 8 e 10 mm, e immagini non sottoposte a smoothing, utilizzando la funzione *canonical* senza regressori.

La verifica visiva delle suddette mappe ha portato alla conclusione che il miglior compromesso tra eliminazione di rumore e presenza di informazione significativa nelle zone di attivazione viene garantita dallo smoothing a 8 mm.

Di seguito vengono riportate le mappe di secondo livello relative all'attivazione del campo visivo destro in tutti i soggetti a diversi smoothing. Si nota come la mappa generata da immagini non sottoposte a smoothing (Fig. 5.1.1 - A) sia molto dispersiva e non identifichi una zona di attivazione precisa, mentre le altre mappe mostrano una zona di attivazione comune identificabile con quella indicata dalla letteratura (*Tettamanti et al, 2002*) per il campo visivo destro (Fig. 3.3.1). Il miglior compromesso tra buona localizzazione spaziale della zona ed eliminazione di rumore è fornito dalla mappa generata da immagini con smoothing a 8 mm (Fig. 5.1.1 - C).

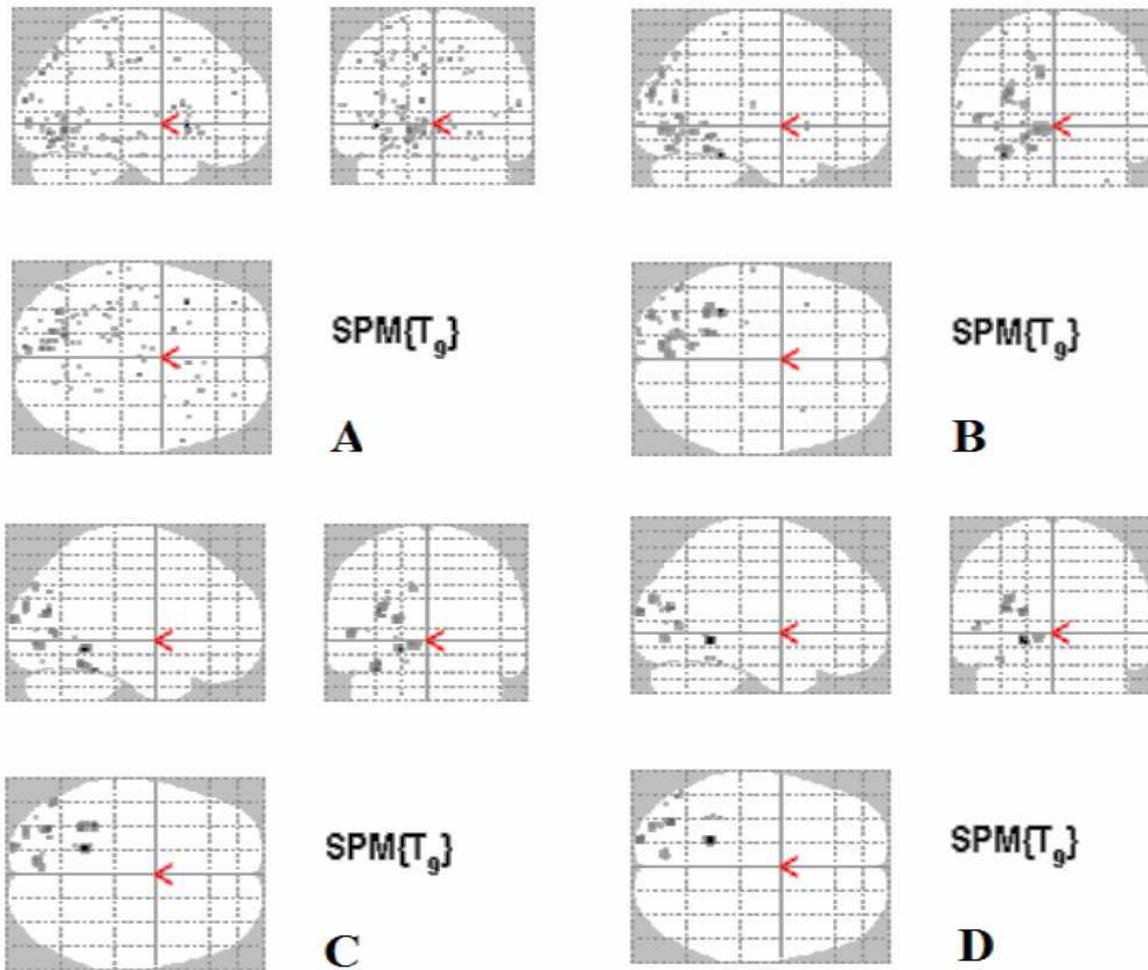


Fig. 5.1.1: Campo visivo destro, mappa di secondo livello per tutti i soggetti; $p < 0,001$; non corretto FWE. A): no smoothing - B): smoothing 6mm - C): smoothing 8mm - D): smoothing 10mm

5.2 Analisi di Primo Livello

Con lo scopo di determinare quale funzione canonica descriva al meglio l'andamento del segnale BOLD nel voxel, sono state eseguite delle verifiche numeriche con le quali ottenere un metro di confronto basato su valori oggettivi. Per far ciò sono state prese in considerazione le mappe di primo livello di 3 soggetti, 2 sani e uno schizofrenico, generate utilizzando le tre funzioni canoniche con e senza regressori multipli, per un totale di 6 possibili modelli da analizzare.

L'analisi è stata svolta sulle mappe della mano destra, quindi riferite ai contrasti campo visivo destro e mano destra, e campo visivo sinistro e mano destra; i soggetti selezionati sono stati considerati in quanto presentano le mappe, per $p < 0,001$, più simili ai risultati della letteratura (*Tettamanti et al, 2002*) rispetto agli altri soggetti.

Per ogni soggetto, sono stati selezionati i voxel significativamente attivi nelle mappe dei due contrasti selezionati, al fine di verificare quale di essi segua meglio l'andamento del segnale BOLD in quel voxel. In taluni casi, sono stati presi in considerazione anche voxel che risultano attivi solo con una o due delle possibili funzioni canoniche. Sono state eseguite in totale 9 analisi single-voxel.

Una volta selezionato il voxel nelle mappe di attivazione, è stato ricavato l'andamento del segnale BOLD relativo nelle scansioni funzionali T2, mediandone il valore in cubo 3x3. Sono stati poi ricavati:

- grafico segnale BOLD vs modello;
- grafico residui;
- Coefficienti di variazione parametri beta (CV);
- Somma degli scarti quadratici (RSS - Residual Square Sum).

Nel grafico segnale BOLD vs modello, la previsione del modello che viene rappresentata è stata ricavata mediante le seguenti formule:

$$\hat{Y} = X\hat{\beta}$$

$$\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y$$

dove $\hat{\beta}$ è il valore di beta ricalcolato, Y rappresenta l'andamento reale del segnale BOLD nel voxel, \hat{Y} è l'andamento ricalcolato, e X è la design matrix. La scelta di ricalcolare i valori di beta è stata operata in quanto vi è un fattore di scaling presente nel modello che lo rende diverso in ampiezza e valore medio rispetto al segnale BOLD nel voxel. Ricalcolando il modello come indicato i due andamenti risultano invece molto simili e dunque confrontabili.

Residui, coefficienti di variazione CV, e somma degli scarti quadratici RSS sono stati calcolati come indicato nel par. 2.3 - precisione del modello. In particolare, per quanto riguarda il grafico dei residui, è stata aggiunta una linea rossa continua al valore 0 per facilitare la verifica della scorrelazione e quindi della bontà del modello.

Vengono di seguito riportate le mappe di attivazione di primo livello di campo visivo destro e mano destra, e campo visivo sinistro e mano destra, i grafici e le tabelle numeriche relative all'analisi single-voxel per i soggetti 021, 048 (controlli) e 072 (schizofrenico).

Soggetto 021 - Campo visivo destro e mano destra

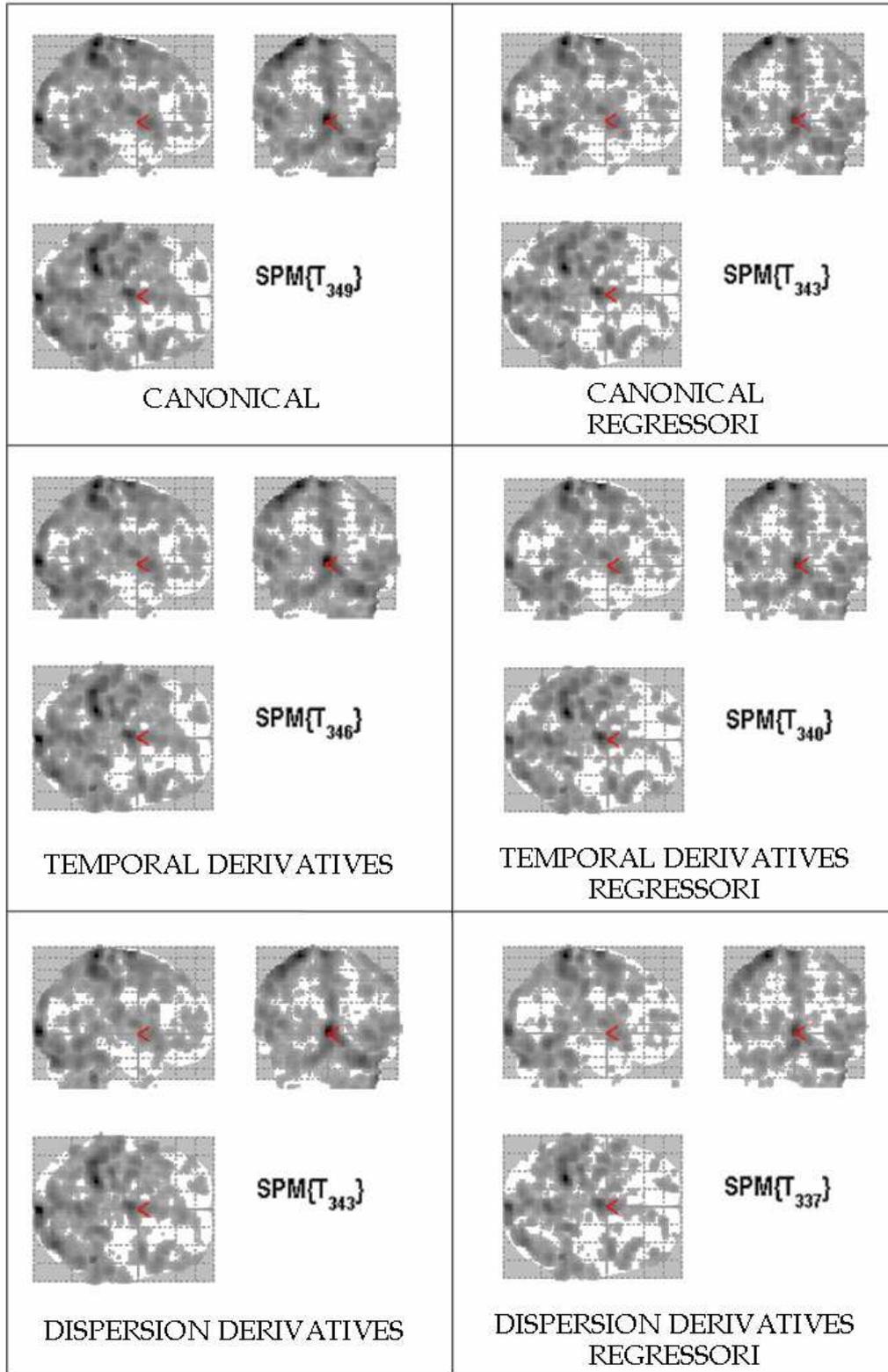


Fig. 5.2.1: Mappe di attivazione dei diversi modelli di canonica; $p < 0,001$; non corretto FWE

Soggetto 021 - voxel (63,36,55): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo destro e mano destra

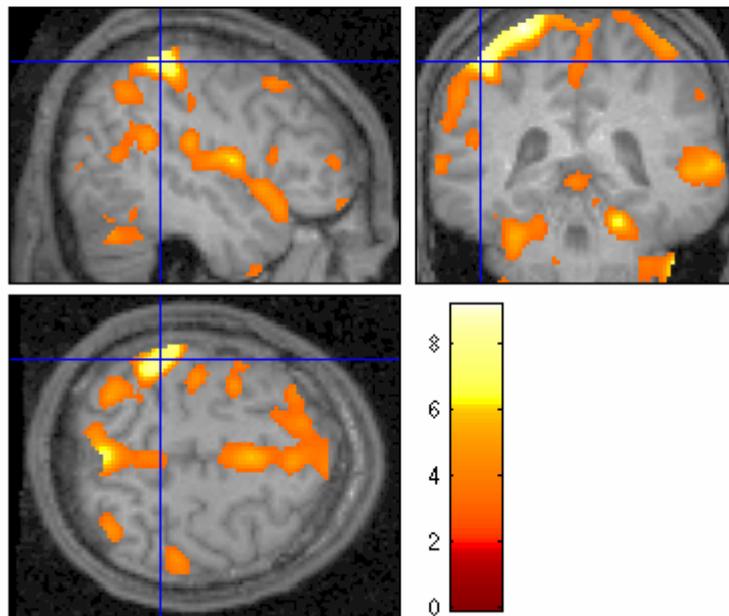
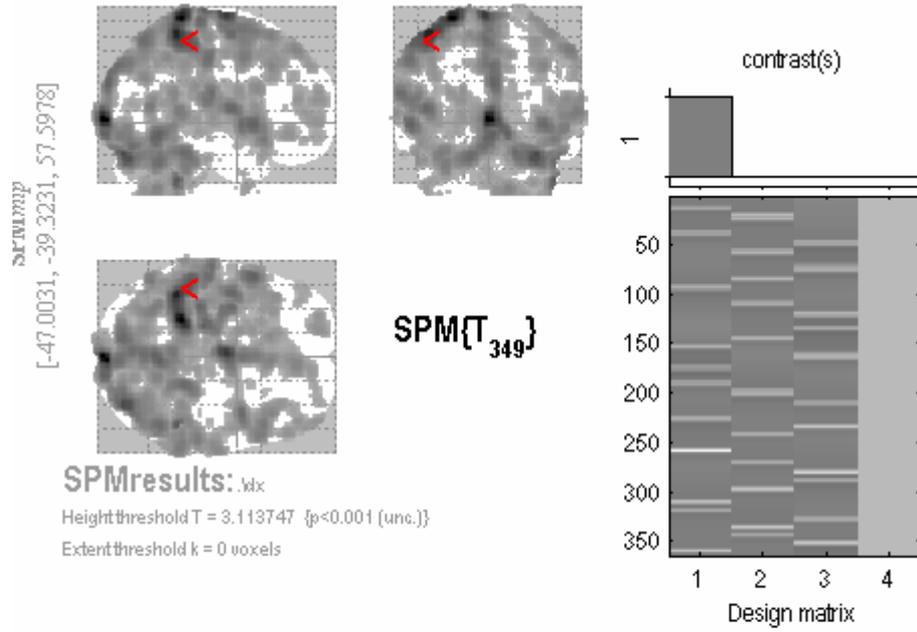


Fig. 5.2.2: Mappa di attivazione da modello canonical e rappresentazione su immagine morfologica T1; $p < 0,001$; non corretto FWE

Soggetto 021 - voxel (63,36,55): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo destro e mano destra

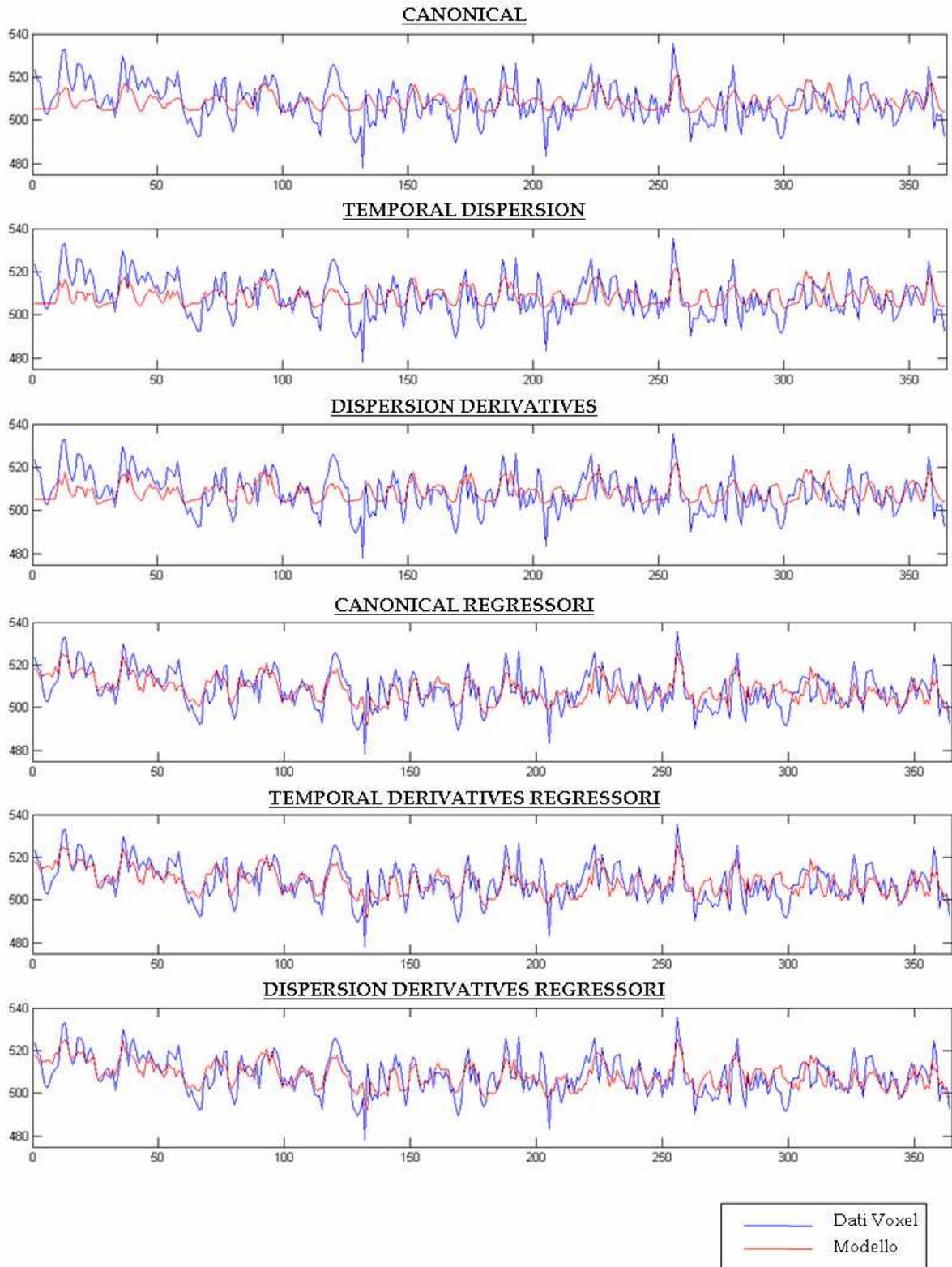


Fig. 5.2.3: Grafici segnale BOLD vs modello

Soggetto 021 - voxel (63,36,55): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo destro e mano destra

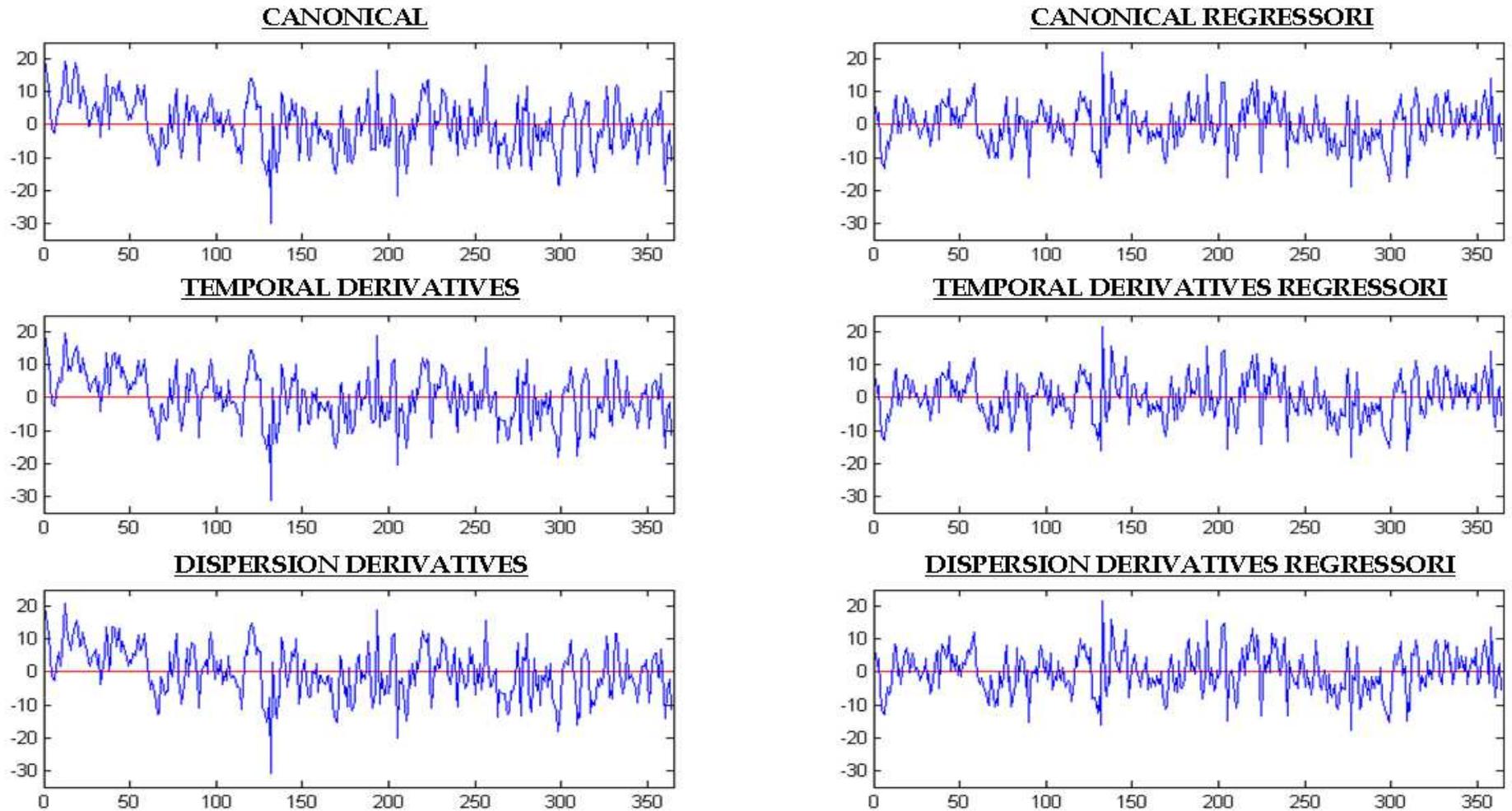


Fig. 5.2.4: Residui

Soggetto 021 - voxel (63,36,55): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo destro e mano destra

	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>1</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>2</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>3</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>4</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>5</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>6</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>7</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>8</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>9</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>10</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>11</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>12</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>13</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>14</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>15</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>16</u> (%)	<u>RSS</u>
Canonical	55	122	96	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22408
Temporal Derivatives	55	190	127	146	98	545	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21414
Dispersion Derivatives	56	192	-245	125	149	4036	98	589	1021	1	0	0	0	0	0	0	21174
Canonical Regressori	62	146	74	162	132	-56	-54	2280	-228	0	0	0	0	0	0	0	14920
Temporal Derivatives Regressori	62	2166	145	265	74	-1165	171	142	-60	-58	1585	-242	0	0	0	0	14766
Dispersion Derivatives Regressori	63	2301	-241	143	274	930	76	-997	5313	173	142	-60	-58	1574	-255	1	14569

Tabella 5.2.1: Coefficienti Variazione Beta (CV %) e Somma degli Scarti Quadratici (RSS)

Soggetto 021 - Contrasto campo visivo sinistro e mano destra

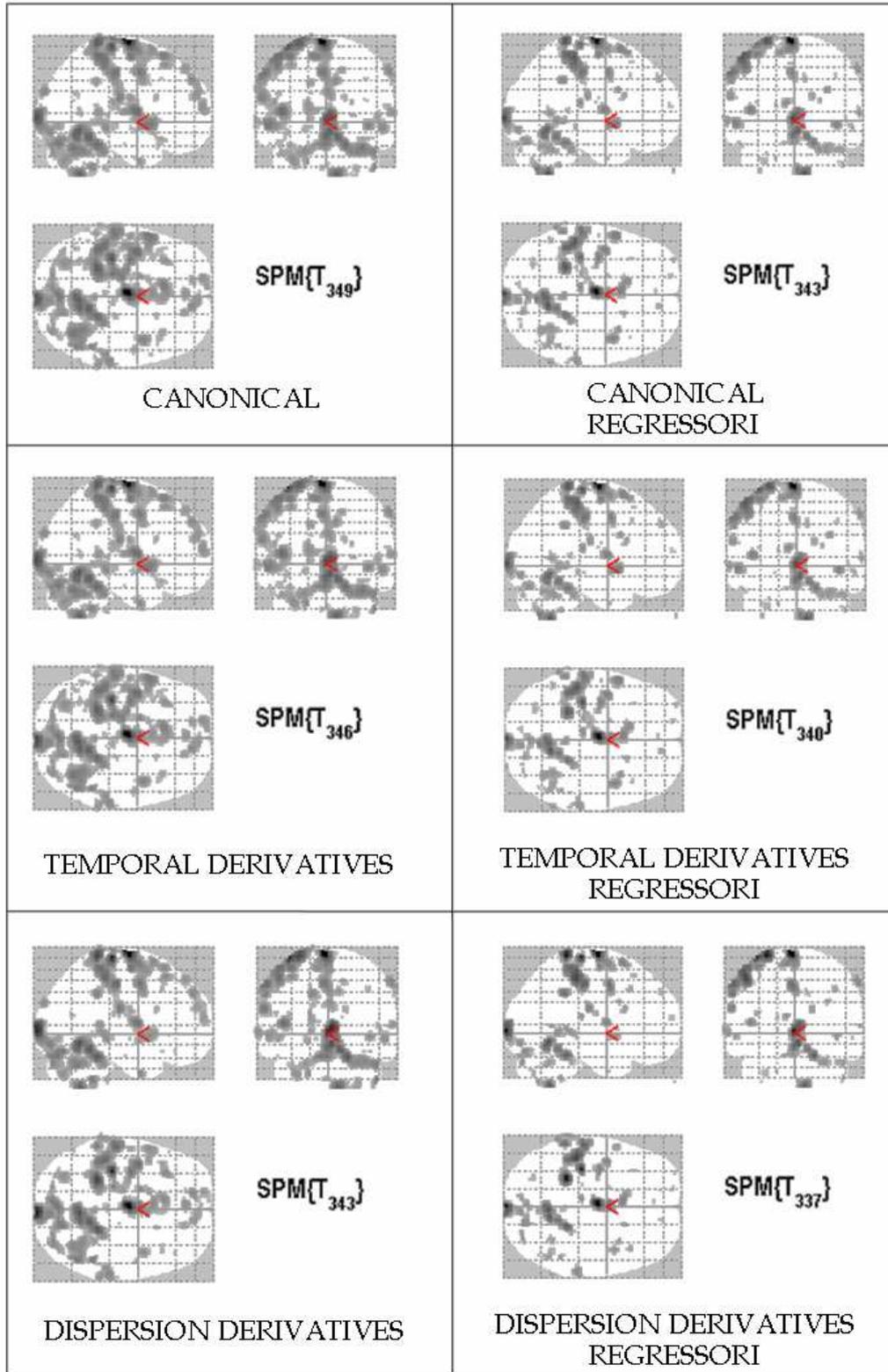


Fig. 5.2.5: Mappe di attivazione dei diversi modelli di canonica; $p < 0,001$; non corretto FWE

Soggetto 021 - voxel (40,54,62): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo
sinistro e mano destra

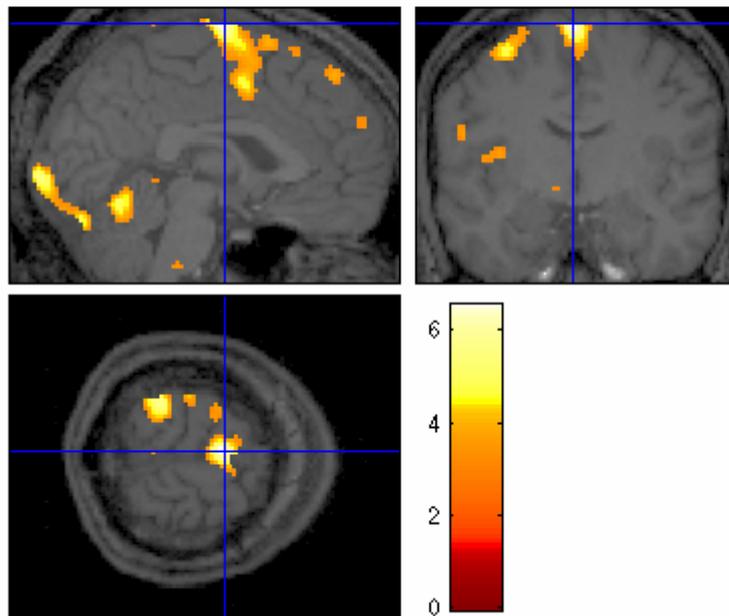
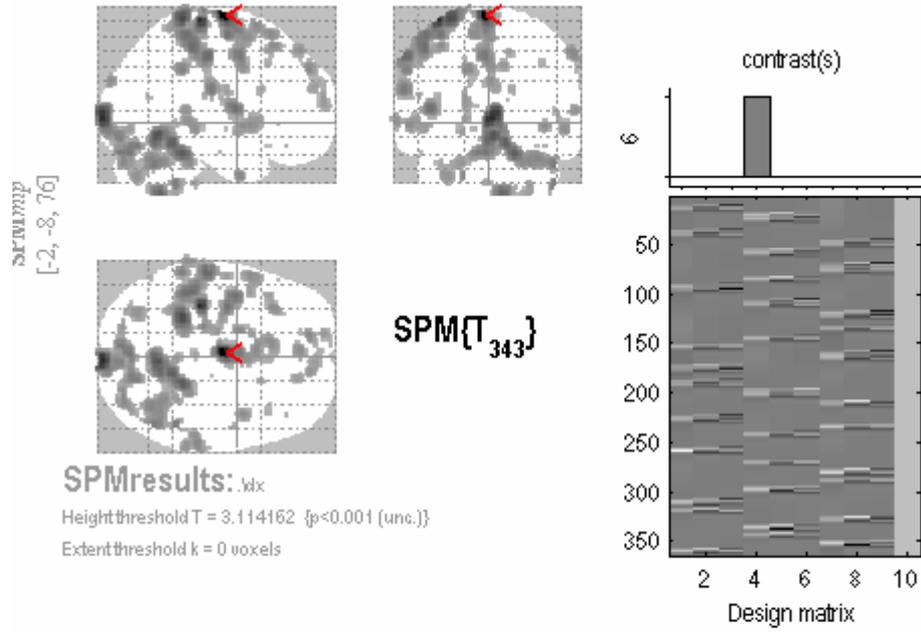


Fig. 5.2.6: Mappa di attivazione da modello dispersion derivatives e rappresentazione su immagine morfologica T1; $p < 0,001$; non corretto FWE

Soggetto 021 - voxel (40,54,62): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo
sinistro e mano destra

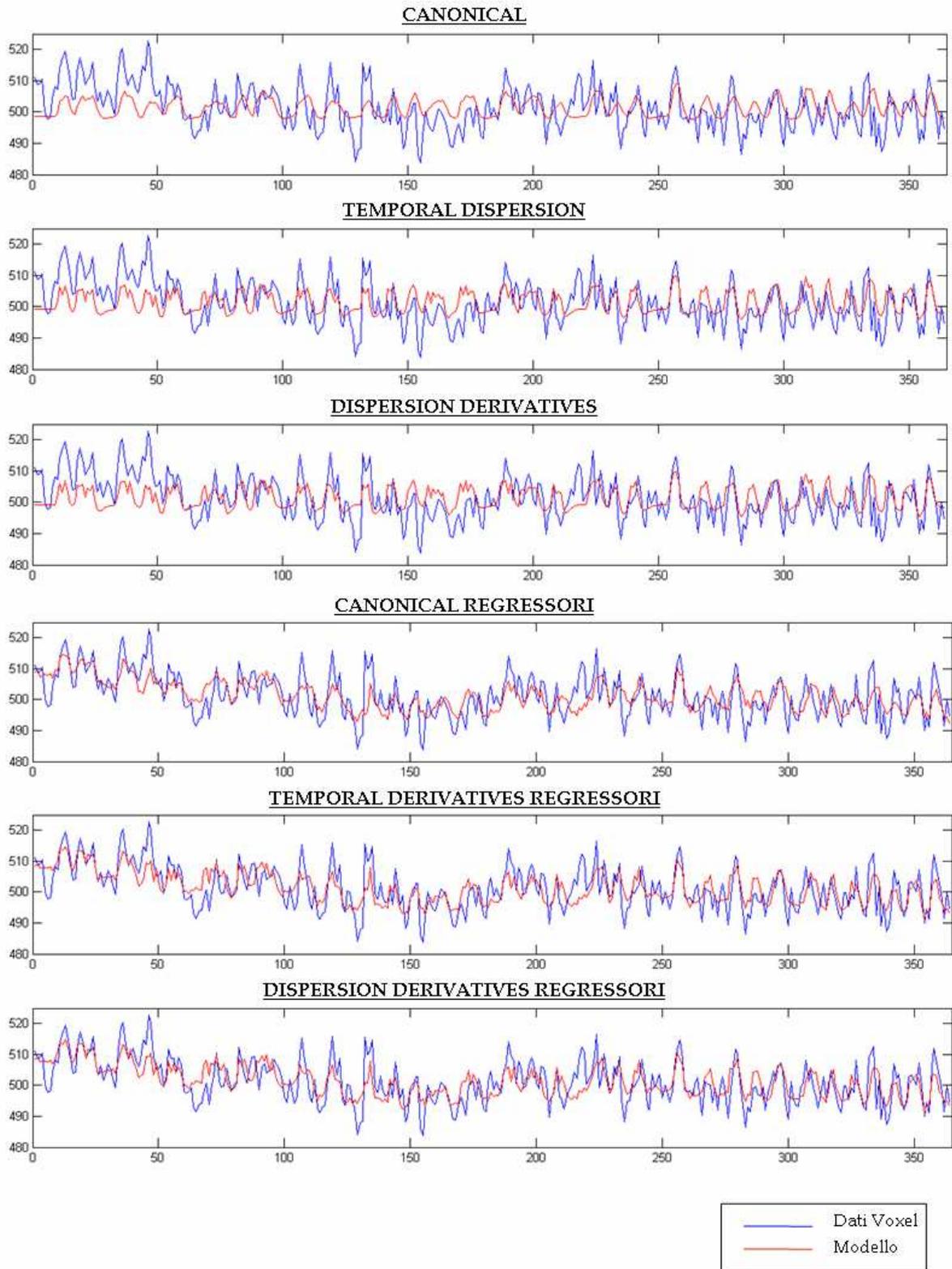


Fig. 5.2.7: Grafici segnale BOLD vs modello

Soggetto 021 - voxel (40,54,62): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo sinistro e mano destra

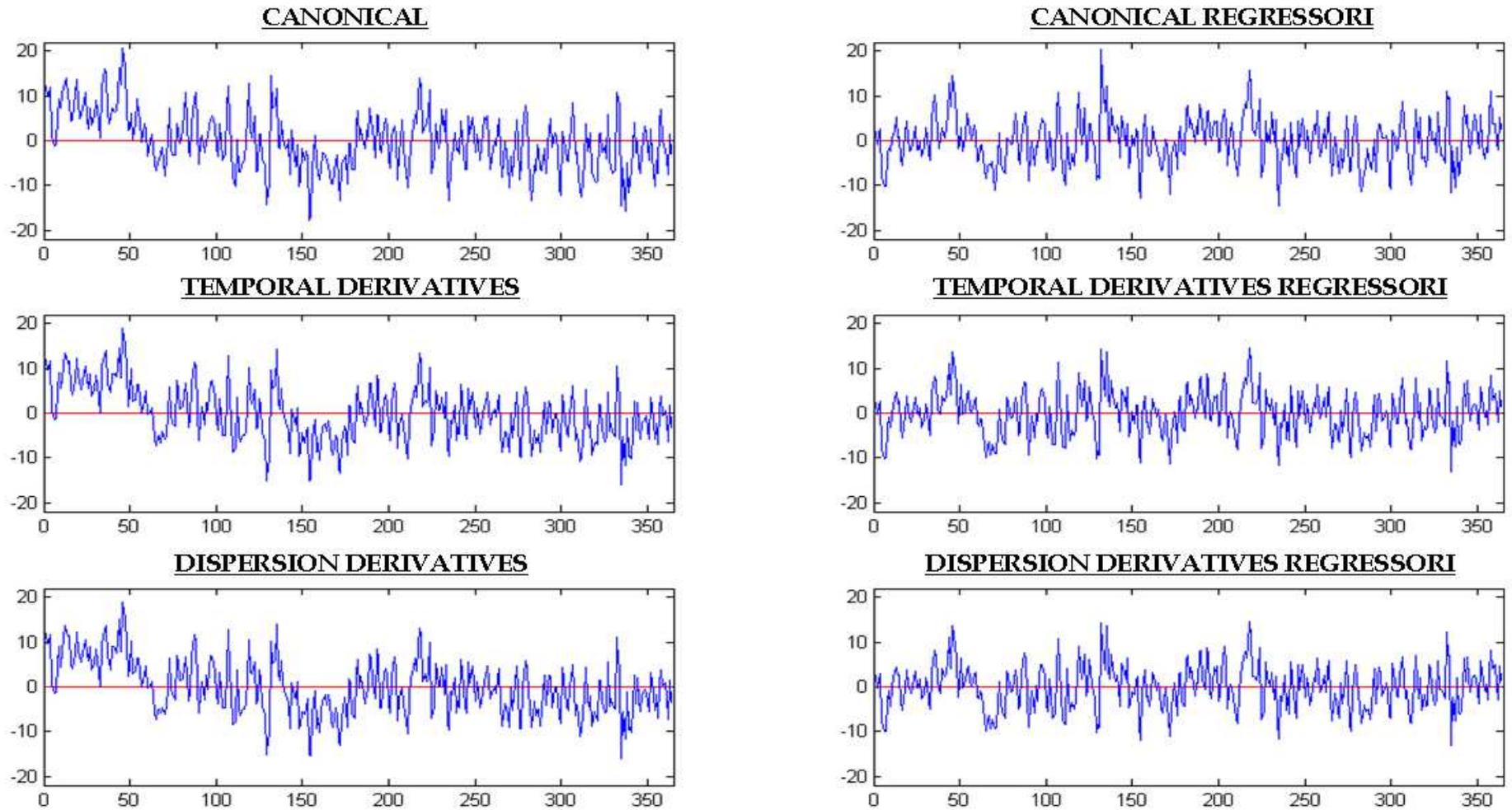


Fig. 5.2.8: Residui

Soggetto 021 - voxel (40,54,62): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo sinistro e mano destra

	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>1</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>2</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>3</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>4</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>5</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>6</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>7</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>8</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>9</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>10</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>11</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>12</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>13</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>14</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>15</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>16</u> <u>(%)</u>	<u>RSS</u>
Canonical	65	75	103	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15427
Temporal Derivatives	64	143	76	123	106	101	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13875
Dispersion Derivatives	68	143	-508	80	123	1639	112	101	573	0	0	0	0	0	0	0	13817
Canonical Regressori	69	85	85	117	177	-197	-130	135	-741	0	0	0	0	0	0	0	10134
Temporal Derivatives Regressori	65	193	84	144	87	109	138	312	-405	-223	112	-3717	0	0	0	0	9149
Dispersion Derivatives Regressori	68	192	-430	89	145	585	93	109	1896	138	297	-435	-226	112	-10191	0	9086

Tabella 5.2.2: Coefficienti Variazione Beta (CV %) e Somma degli Scarti Quadratici (RSS)

Soggetto 048 - Contrasto campo visivo destro e mano destra

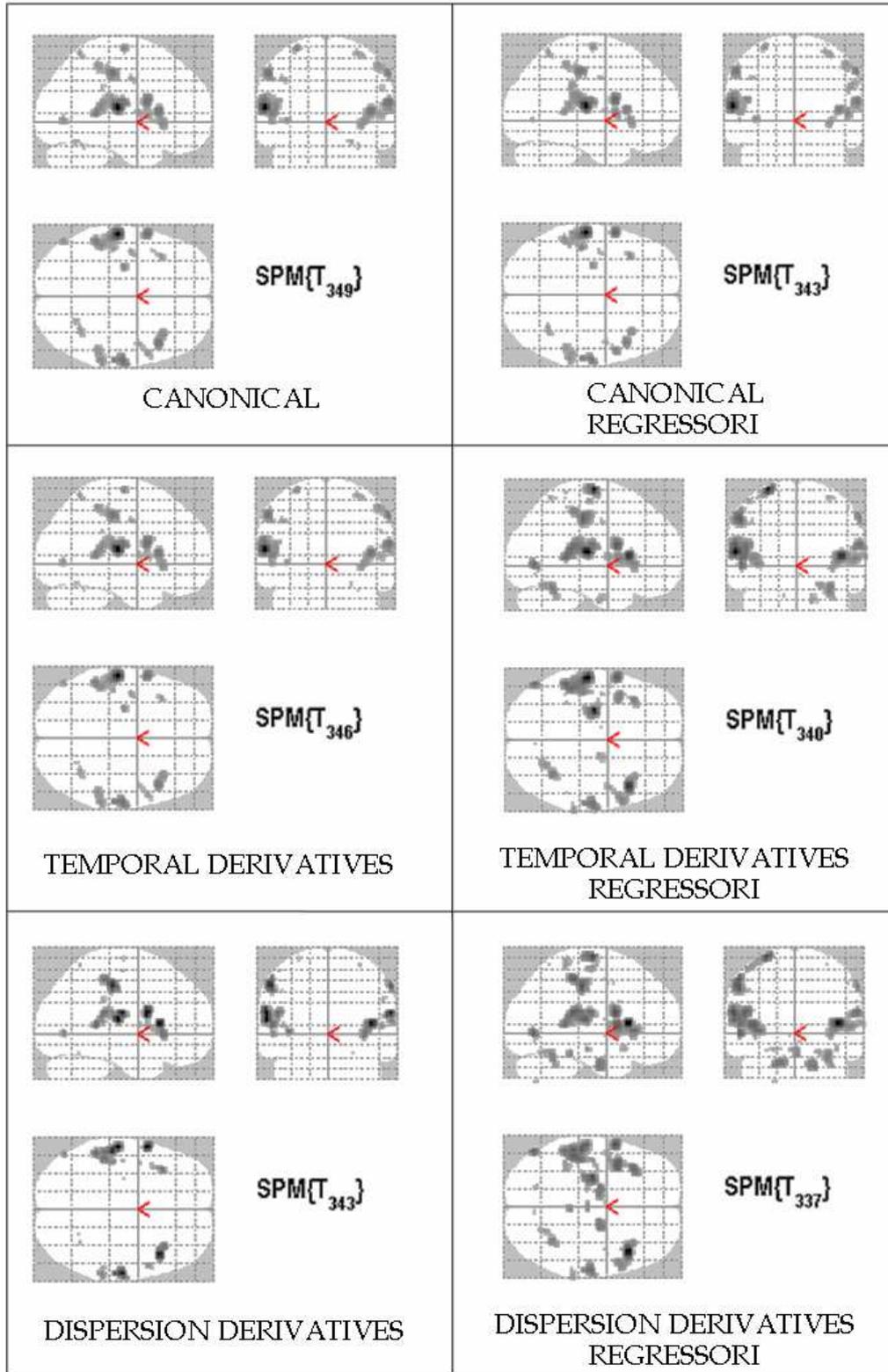


Fig. 5.2.9: Mappe di attivazione dei diversi modelli di canonica; $p < 0,001$; non corretto FWE

Soggetto 048 - voxel (70,47,32): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo destro e mano destra

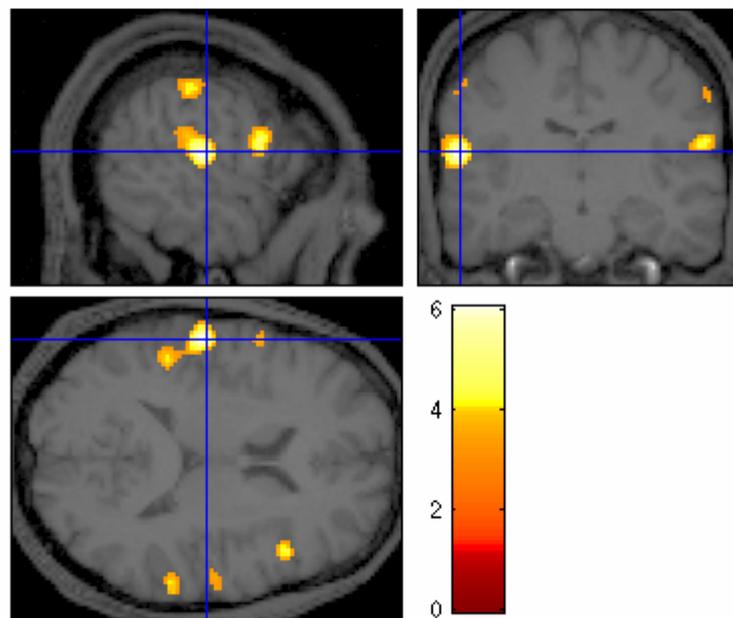
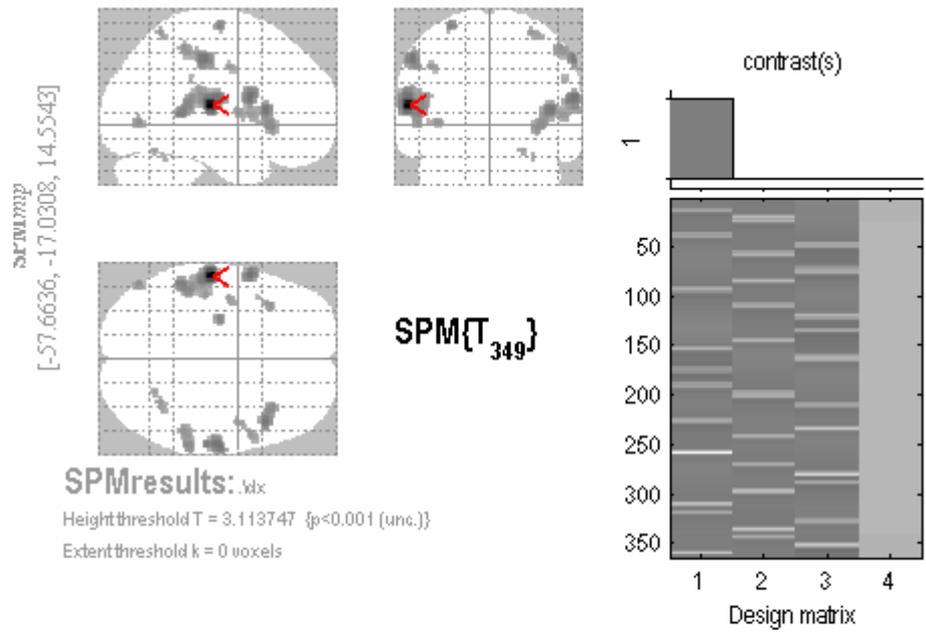


Fig. 5.2.10: Mappa di attivazione da modello canonical e rappresentazione su immagine morfologica T1; $p < 0,001$; non corretto FWE

Soggetto 048 - voxel (70,47,32): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo
destro e mano destra

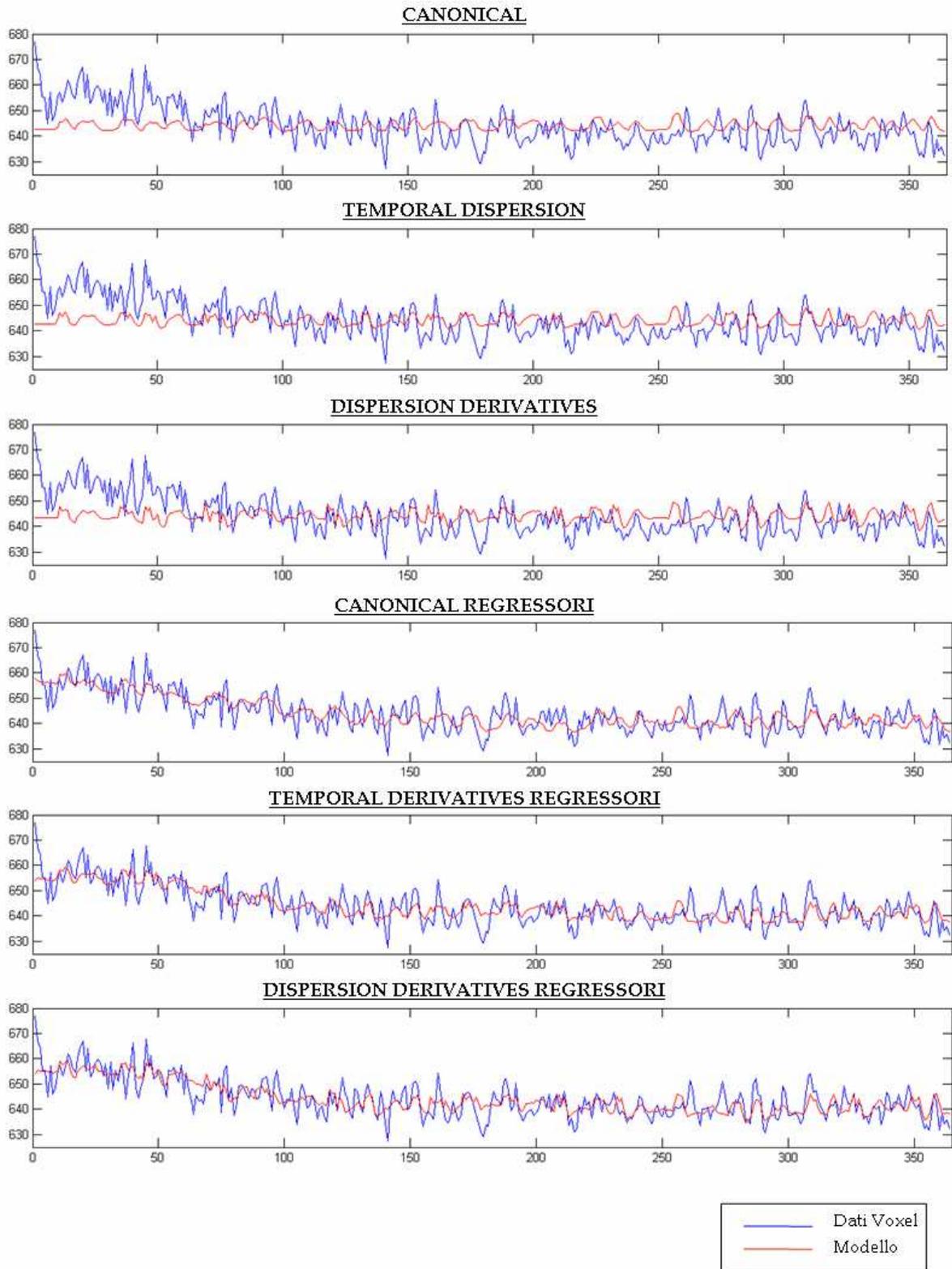


Fig. 5.2.11: Grafici segnale BOLD vs modello

Soggetto 048 - voxel (70,47,32): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo destro e mano destra

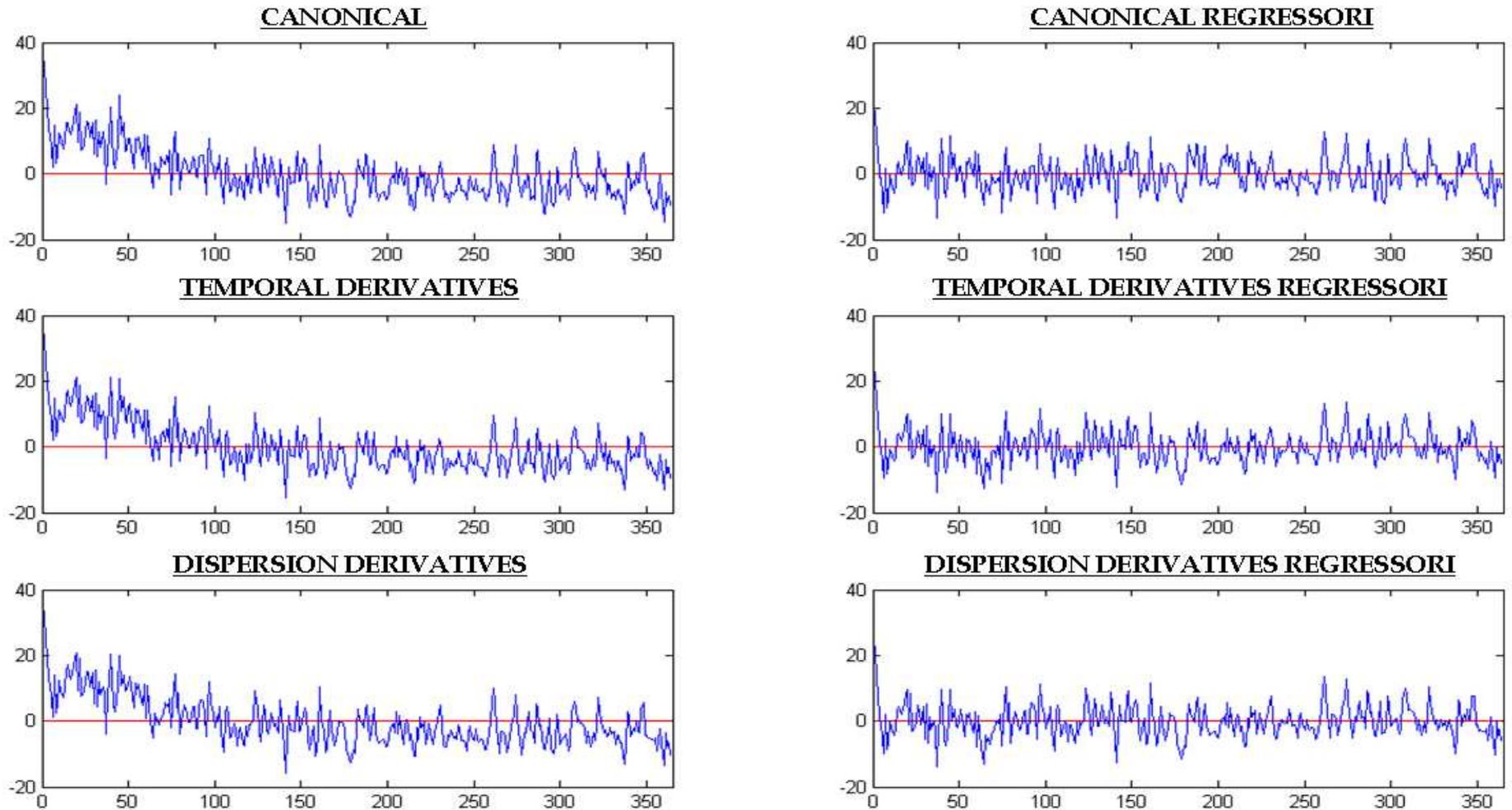


Fig. 5.2.12: Residui

Soggetto 048 - voxel (70,47,32): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo destro e mano destra

	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>1</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>2</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>3</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>4</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>5</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>6</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>7</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>8</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>9</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>10</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>11</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>12</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>13</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>14</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>15</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>16</u> <u>(%)</u>	<u>RSS</u>
Canonical	92	116	136	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19705
Temporal Derivatives	94	206	120	-578	142	134	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19216
Dispersion Derivatives	120	192	298	166	-794	1038	208	126	125	0	0	0	0	0	0	0	18814
Canonical Regressori	100	195	121	168	1565	-191	-472	-9523	-478	0	0	0	0	0	0	0	8859
Temporal Derivatives Regressori	82	200	121	-578	98	143	-439	-293	-4983	-152	-835	308	0	0	0	0	8625
Dispersion Derivatives Regressori	101	184	380	163	-871	612	128	133	145	-332	-367	1561	-163	-3239	288	0	8349

Tabella 5.2.3: Coefficienti Variazione Beta (CV %) e Somma degli Scarti Quadratici (RSS)

Soggetto 048 – voxel (53,49,61): attivazione in temporal e dispersion derivatives
con regressori aggiuntivi mappe campo visivo destro e mano destra

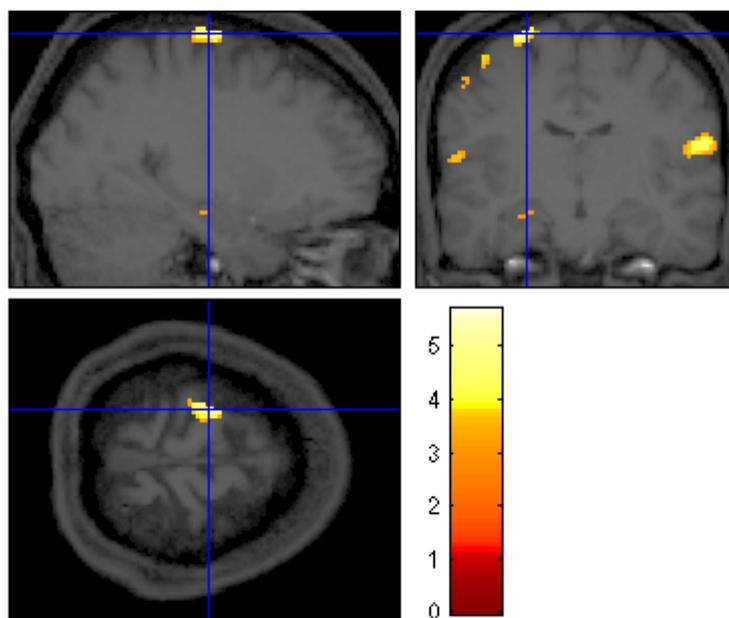
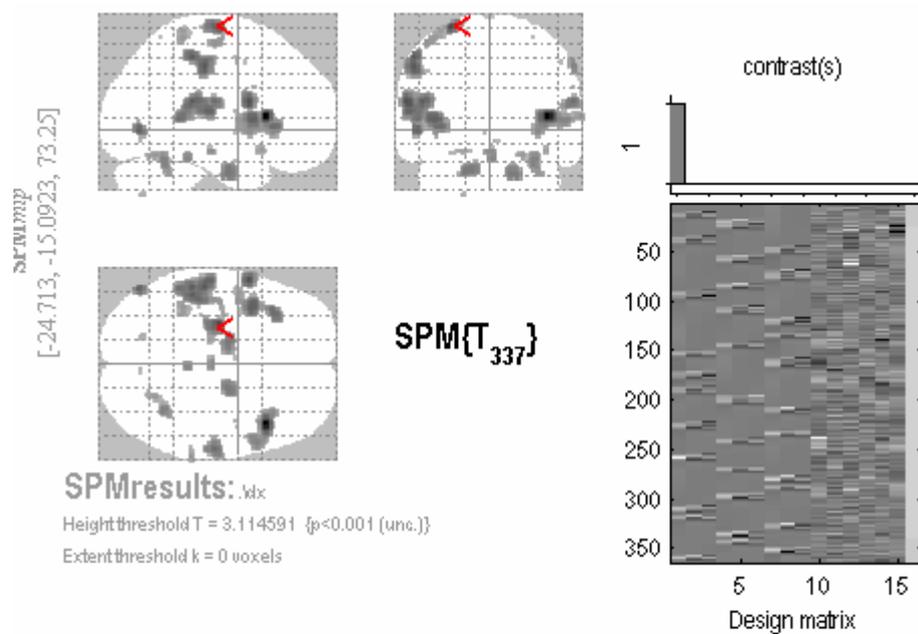


Fig. 5.2.13: Mappa di attivazione da modello dispersion derivatives con regressori aggiuntivi e rappresentazione su immagine morfologica T1; $p < 0,001$; non corretto FWE

Soggetto 048 - voxel (53,49,61): attivazione in temporal e dispersion derivatives
con regressori aggiuntivi mappe campo visivo destro e mano destra

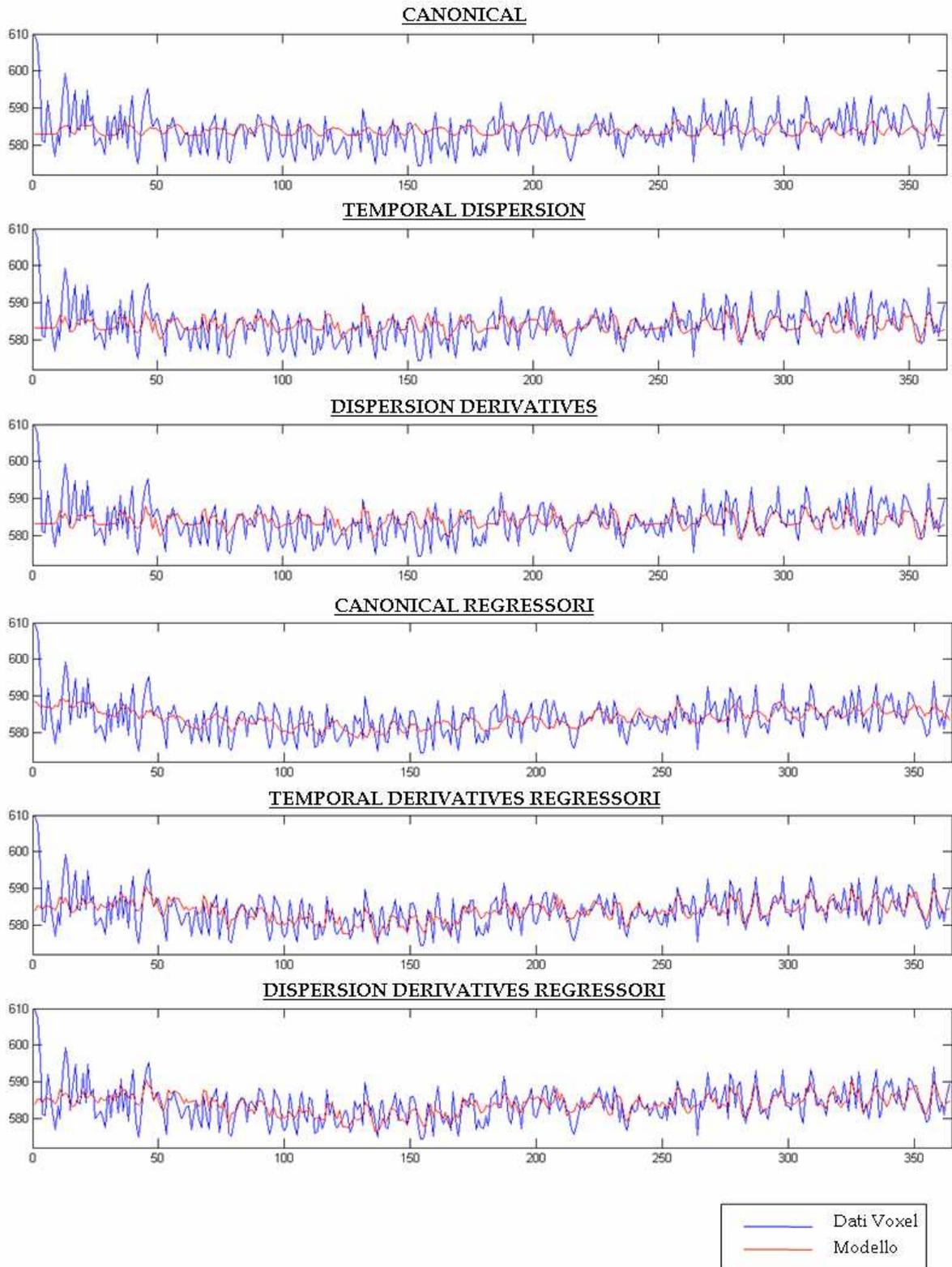


Fig. 5.2.14: Grafici segnale BOLD vs modello

Soggetto 048 - voxel (53,49,61): attivazione in temporal e dispersion derivatives con regressori aggiuntivi

mappe campo visivo destro e mano destra

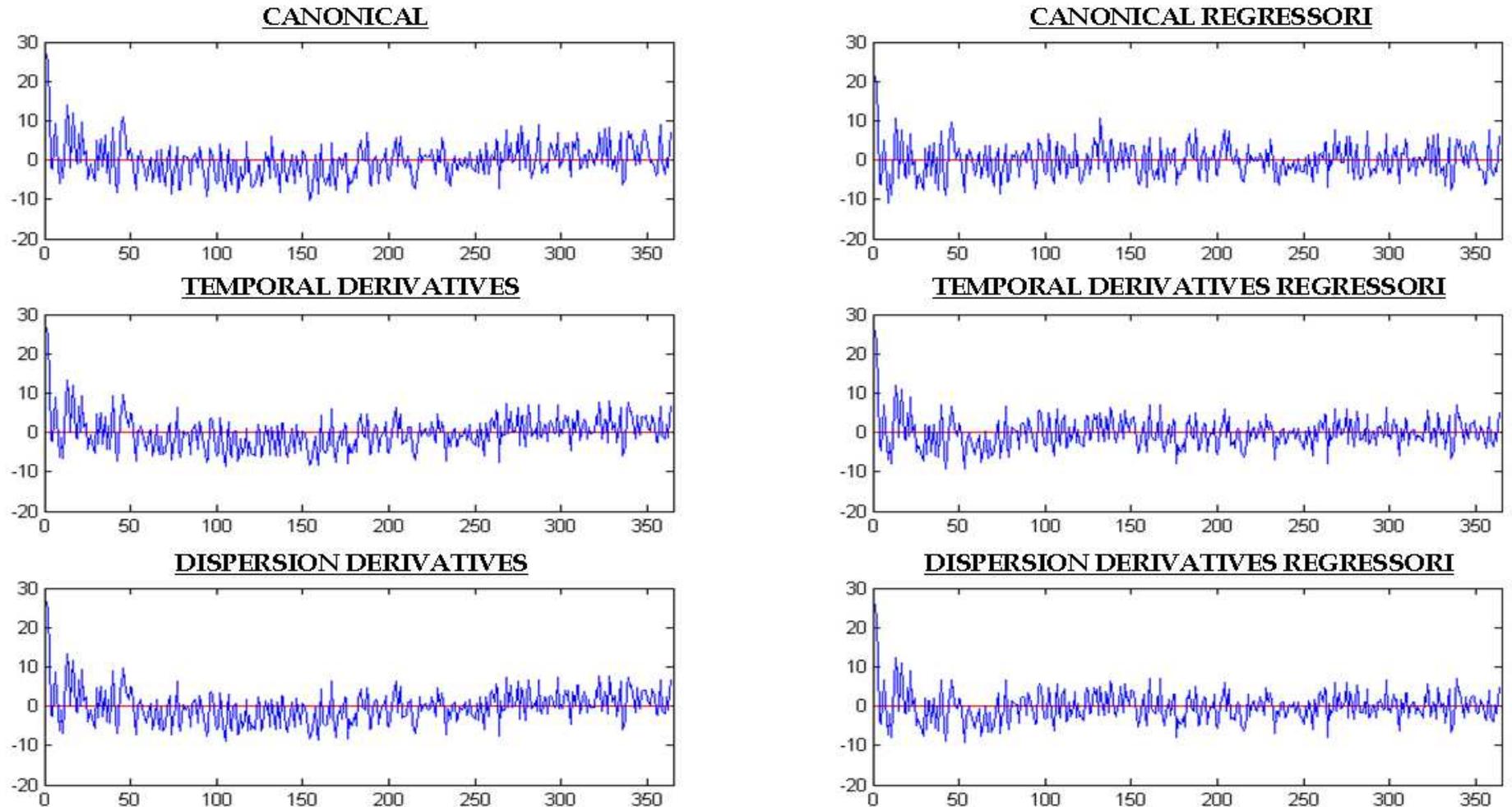


Fig. 5.2.15: Residui

Soggetto 048 - voxel (53,49,61): attivazione in temporal e dispersion derivatives con regressori aggiuntivi
mappe campo visivo destro e mano destra

	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>1</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>2</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>3</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>4</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>5</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>6</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>7</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>8</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>9</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>10</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>11</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>12</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>13</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>14</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>15</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>16</u> <u>(%)</u>	<u>RSS</u>
Canonical	139	144	214	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7925
Temporal Derivatives	144	152	153	322	240	87	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7100
Dispersion Derivatives	162	152	862	174	312	-1914	283	87	540	0	0	0	0	0	0	0	7078
Canonical Regressori	221	232	207	157	266	-172	-308	823	-182	0	0	0	0	0	0	0	6373
Temporal Derivatives Regressori	120	137	150	266	141	83	-2086	272	-2365	-164	-527	219	0	0	0	0	5792
Dispersion Derivatives Regressori	139	135	508	176	253	2666	168	82	663	-1302	253	-6391	-168	-626	213	0	5771

Tabella 5.2.4: Coefficienti Variazione Beta (CV%) e Somma degli Scarti Quadratici (RSS)

Soggetto 048 - Contrasto campo visivo sinistro e mano destra

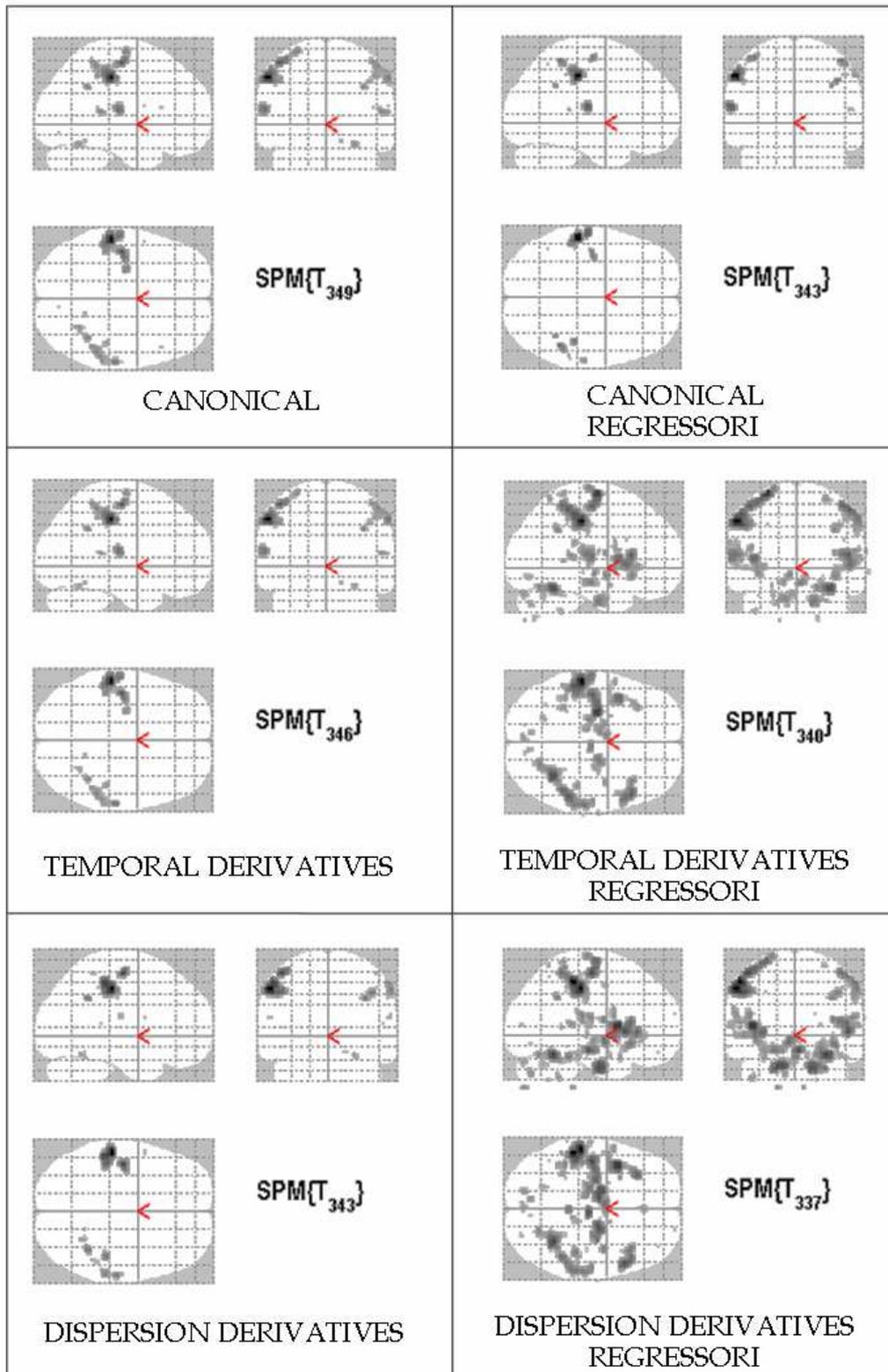


Fig. 5.2.16: Mappe di attivazione dei diversi modelli di canonica; $p < 0,001$; non corretto FWE

Soggetto 048 - voxel (68,44,48): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo
sinistro e mano destra

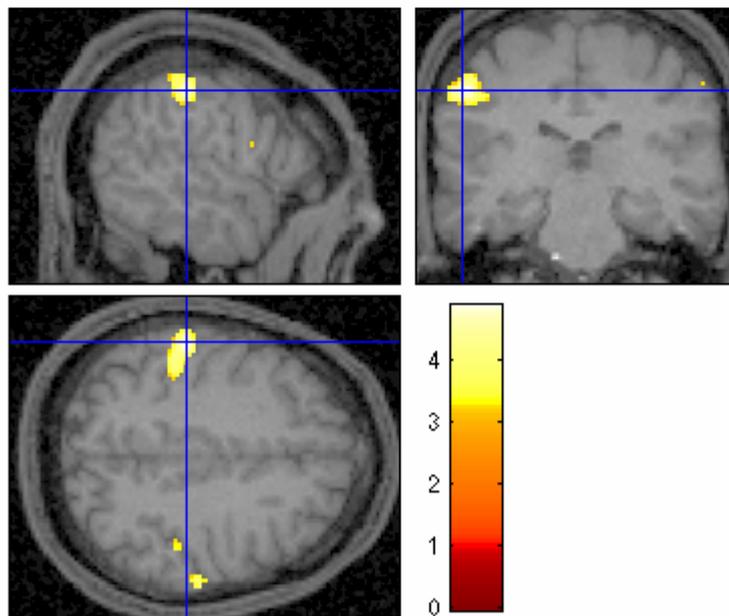
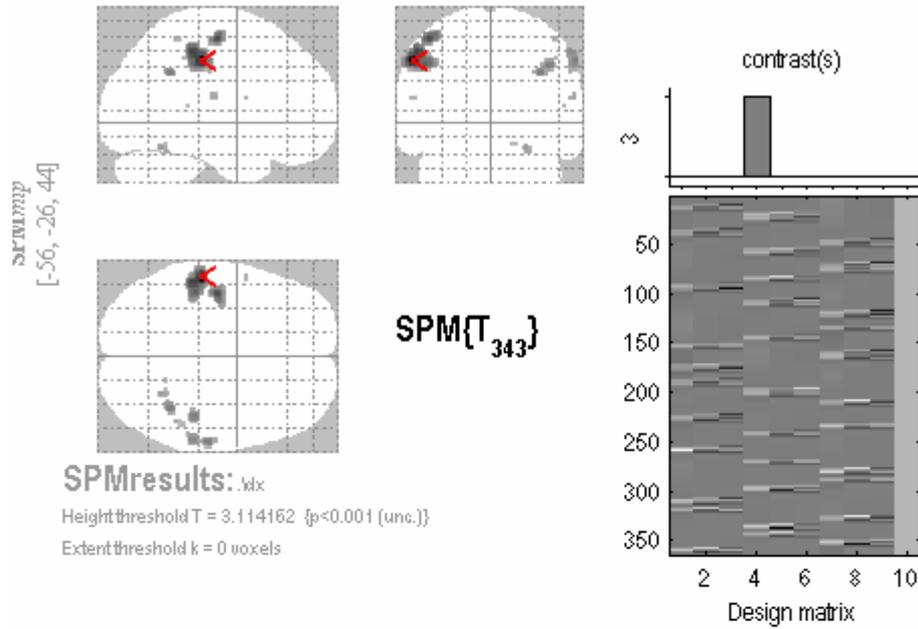


Fig. 5.2.17: : Mappa di attivazione da modello dispersion derivatives e rappresentazione su immagine morfologica T1; $p < 0,001$; non corretto FWE

Soggetto 048 - voxel (68,44,48): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo
sinistro e mano destra

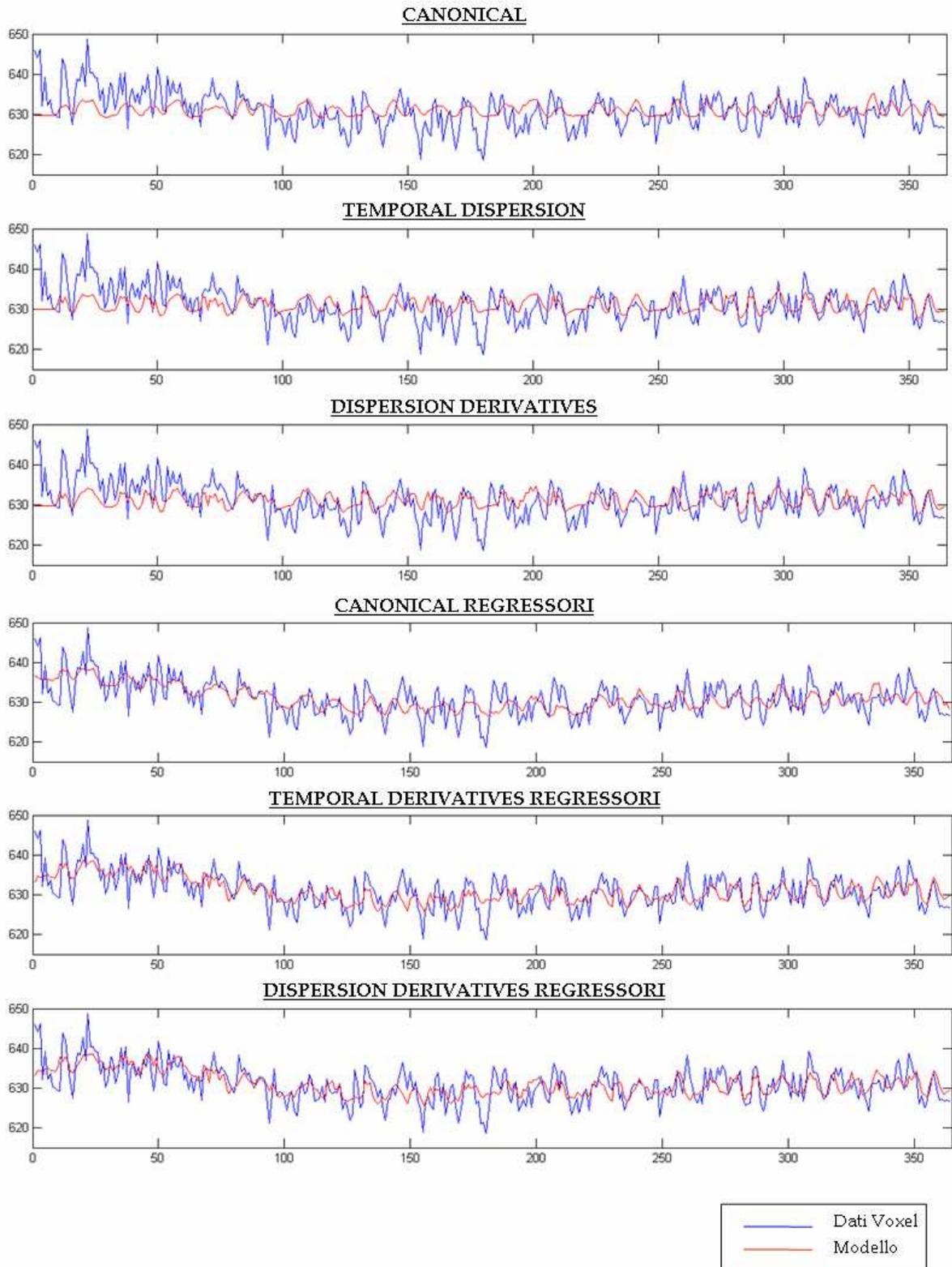


Fig. 5.2.18: Grafici segnale BOLD vs modello

Soggetto 048 - voxel (68,44,48): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo sinistro e mano destra

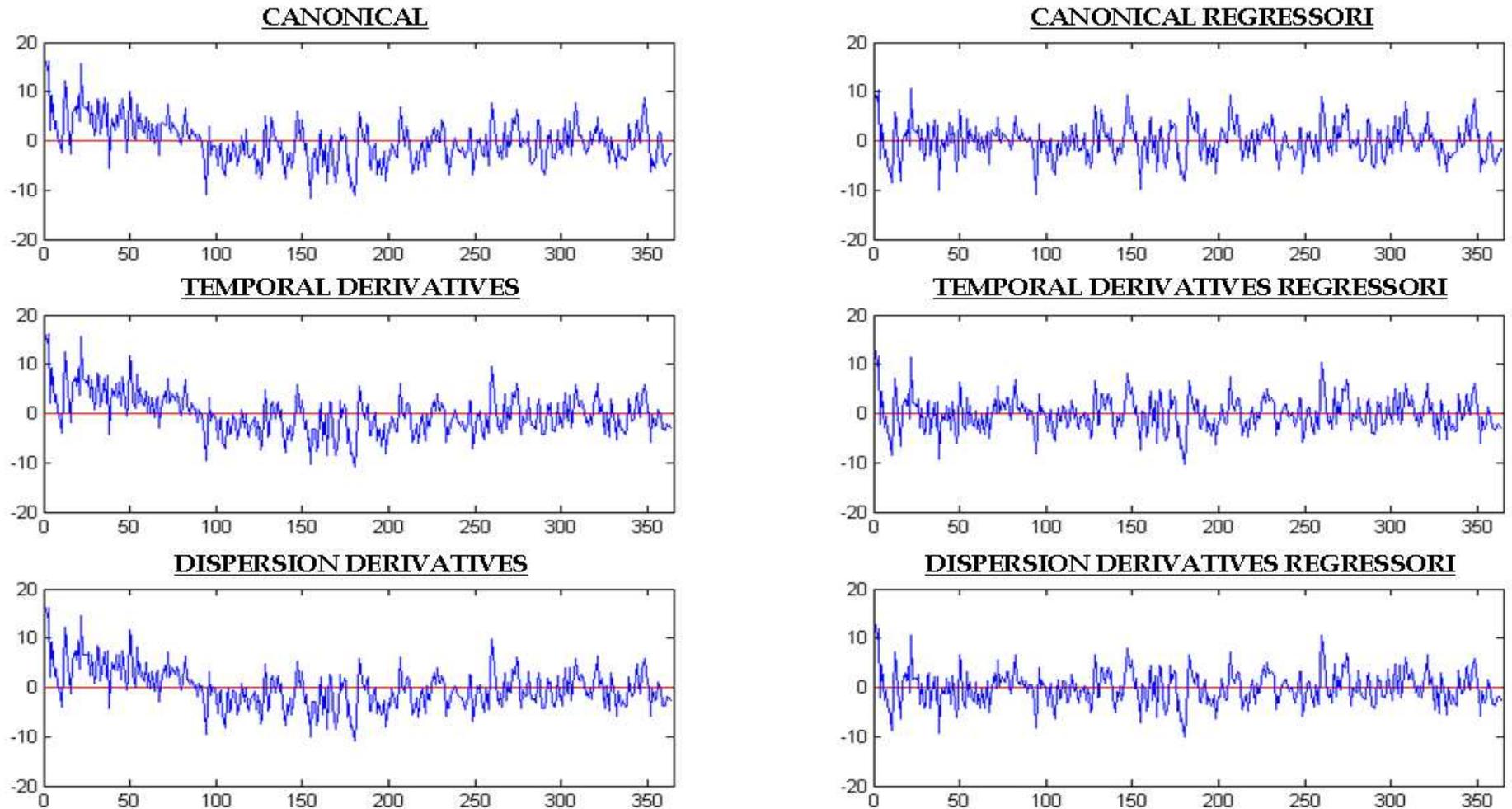


Fig. 5.2.19: Residui

Soggetto 048 - voxel (68,44,48): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo sinistro e mano destra

	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>1</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>2</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>3</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>4</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>5</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>6</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>7</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>8</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>9</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>10</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>11</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>12</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>13</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>14</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>15</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>16</u> (%)	RSS
Canonical	110	78	137	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6818
Temporal Derivatives	112	154	79	-885	143	102	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6409
Dispersion Derivatives	112	155	808	80	-869	-294	142	102	-15138	0	0	0	0	0	0	0	6368
Canonical Regressori	127	110	149	157	237	-841	867	-24041	-554	0	0	0	0	0	0	0	4626
Temporal Derivatives Regressori	95	145	83	-1426	106	100	3891	485	285	-330	-1178	680	0	0	0	0	4263
Dispersion Derivatives Regressori	97	146	766	85	-1394	-421	108	100	-1376	8067	482	289	-326	-1196	607	0	4239

Tabella 5.2.5: Coefficienti Variazione Beta (CV %) e Somma degli Scarti Quadratici (RSS)

Soggetto 048 – voxel (60,63,30): attivazione in temporal e dispersion derivatives
con regressori aggiuntivi mappe campo visivo sinistro e mano destra

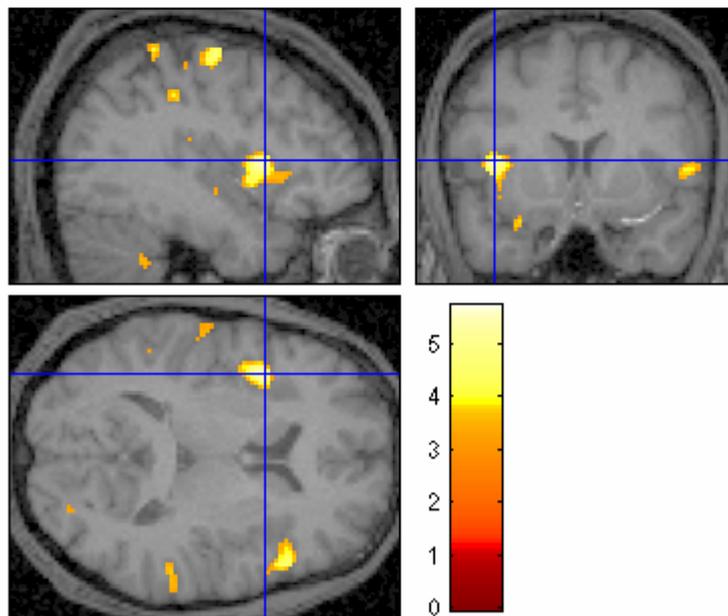
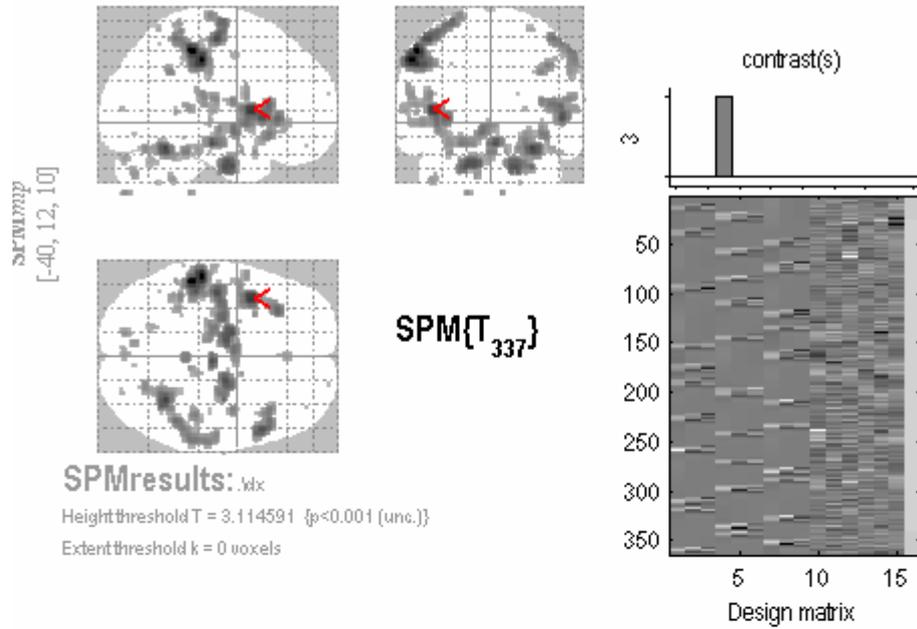


Fig. 5.2.20: Mappa di attivazione da modello dispersion derivatives e rappresentazione su immagine morfologica T1; $p < 0,001$; non corretto FWE

Soggetto 048 – voxel (60,63,30): attivazione in temporal e dispersion derivatives
con regressori aggiuntivi mappe campo visivo sinistro e mano destra

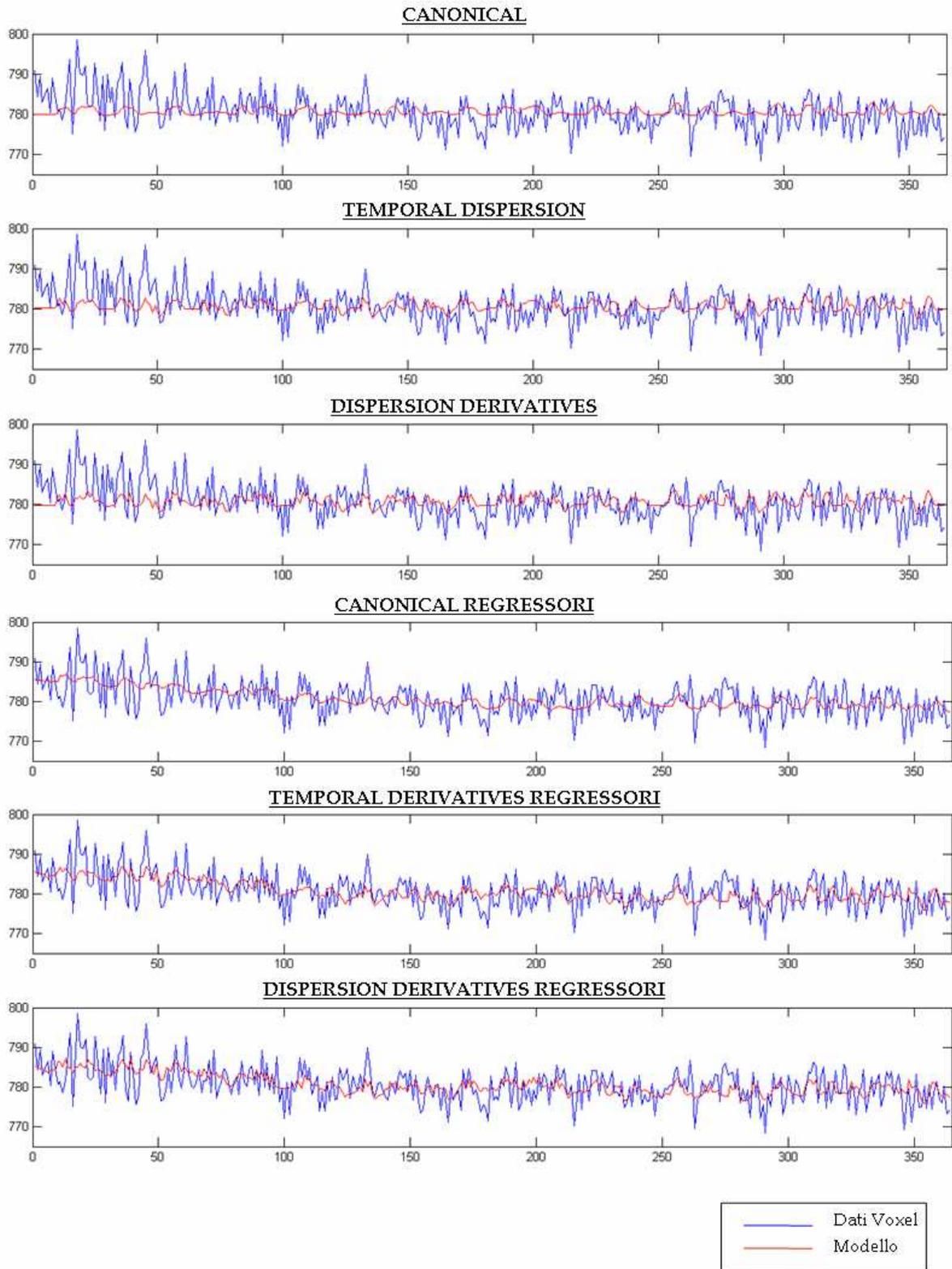


Fig. 5.2.21: Grafici segnale BOLD vs modello

Soggetto 048 - voxel (60,63,30): attivazione in temporal e dispersion derivatives con regressori aggiuntivi

mappe campo visivo sinistro e mano destra

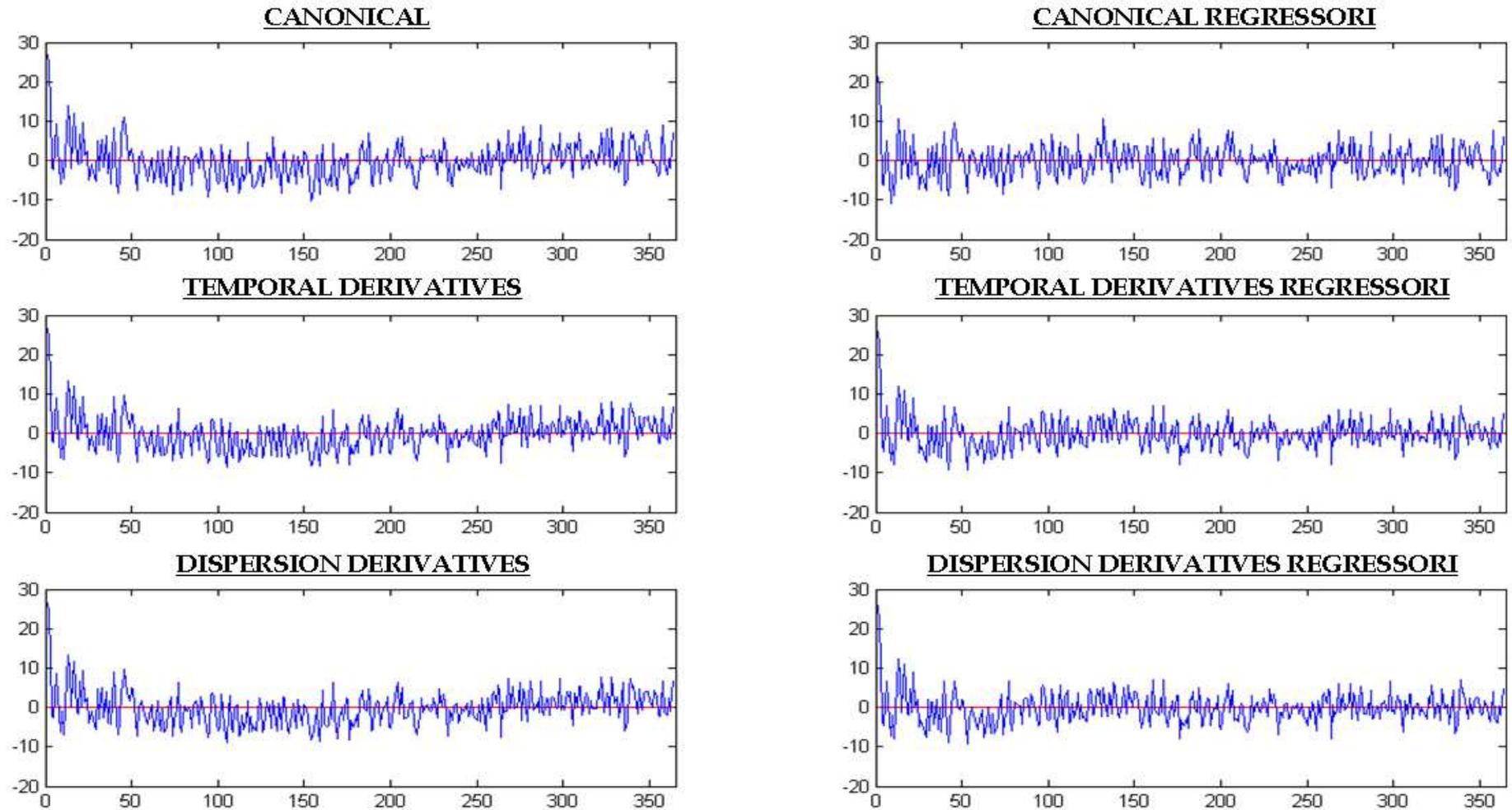


Fig. 5.2.22: Residui

Soggetto 048 - voxel (60,63,30): attivazione in temporal e dispersion derivatives con regressori aggiuntivi
mappe campo visivo sinistro e mano destra

	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>1</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>2</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>3</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>4</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>5</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>6</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>7</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>8</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>9</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>10</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>11</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>12</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>13</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>14</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>15</u> <u>(%)</u>	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>16</u> <u>(%)</u>	<u>RSS</u>
Canonical	139	144	214	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7925
Temporal Derivatives	144	152	153	322	240	87	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7100
Dispersion Derivatives	162	152	862	174	312	-1914	283	87	540	0	0	0	0	0	0	0	7078
Canonical Regressori	221	232	207	157	266	-172	-308	823	-182	0	0	0	0	0	0	0	6373
Temporal Derivatives Regressori	120	137	150	266	141	83	-2086	272	-2365	-164	-527	219	0	0	0	0	5792
Dispersion Derivatives Regressori	139	135	508	176	253	2666	168	82	663	-1302	253	-6391	-168	-626	213	0	5771

Tabella 5.2.6: Coefficienti Variazione Beta (CV %) e Somma degli Scarti Quadratici (RSS)

Soggetto 072 - Contrasto campo visivo destro e mano destra

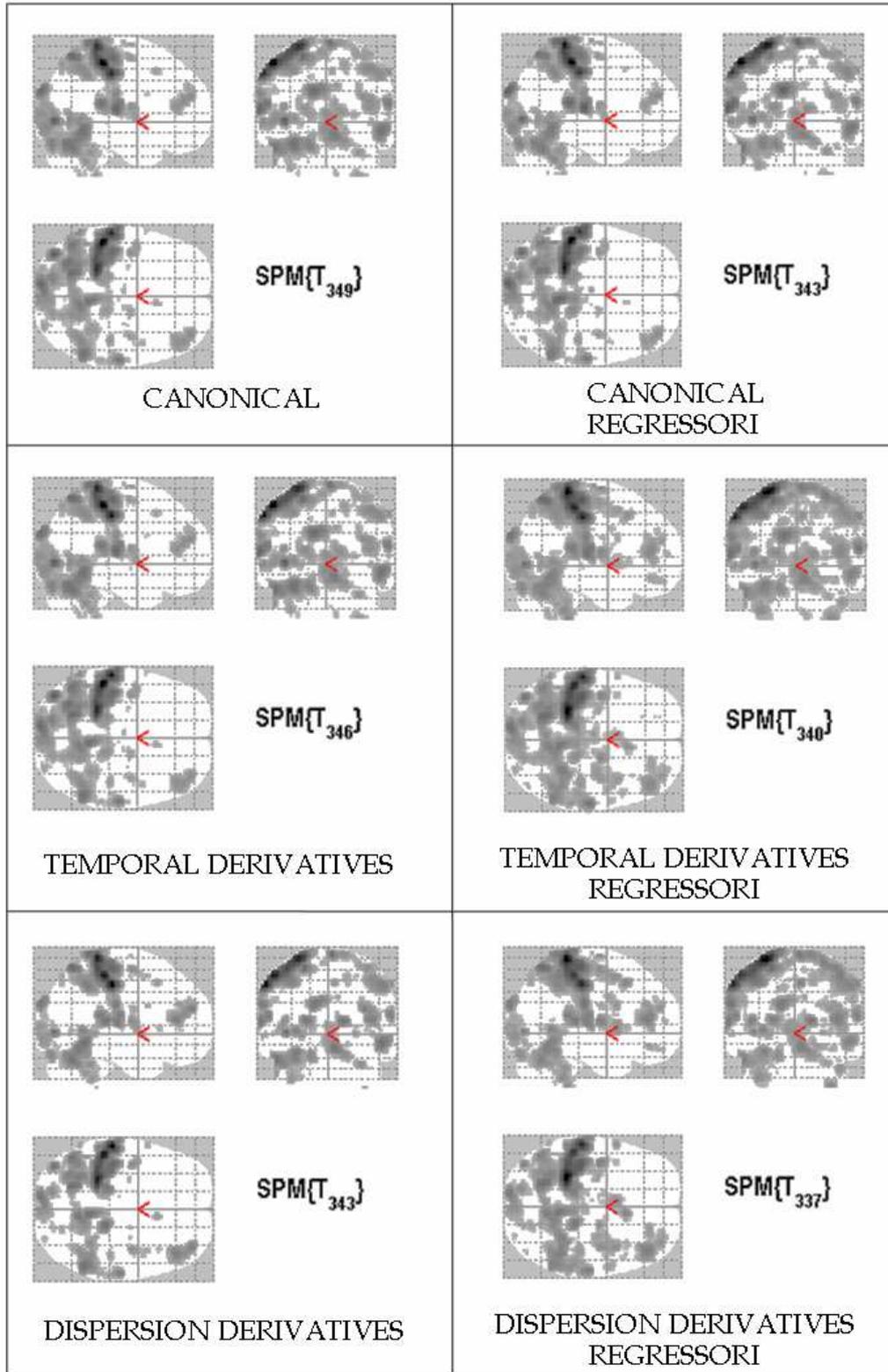


Fig. 5.2.23: Mappe di attivazione dei diversi modelli di canonica; $p < 0,001$; non corretto FWE

Soggetto 072 - voxel (64,39,54): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo destro e mano destra

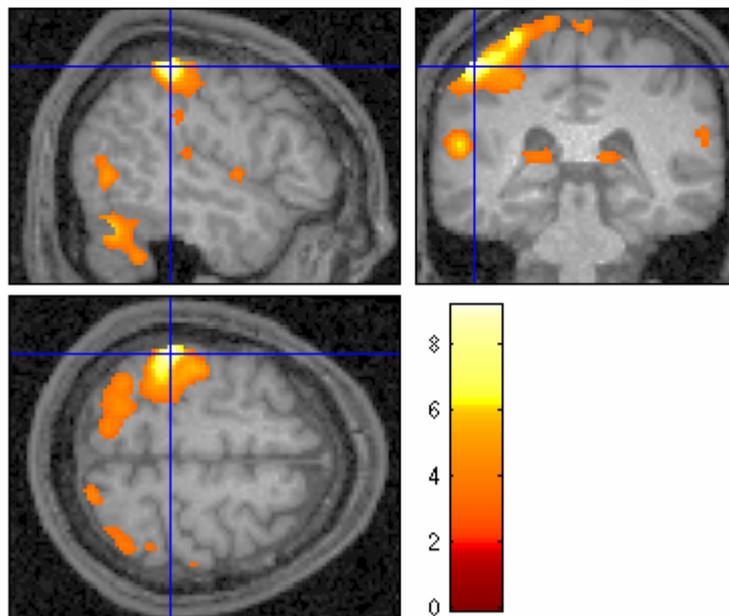
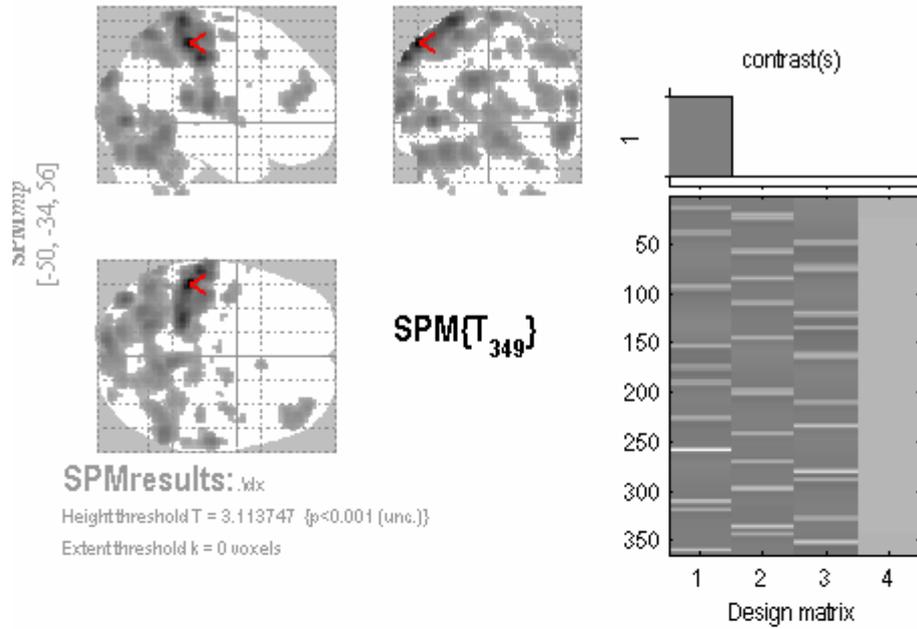


Fig. 5.2.24: Mappa di attivazione da modello canonical e rappresentazione su immagine morfologica T1; $p < 0,001$; non corretto FWE

Soggetto 072 - voxel (64,39,54): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo
destro e mano destra

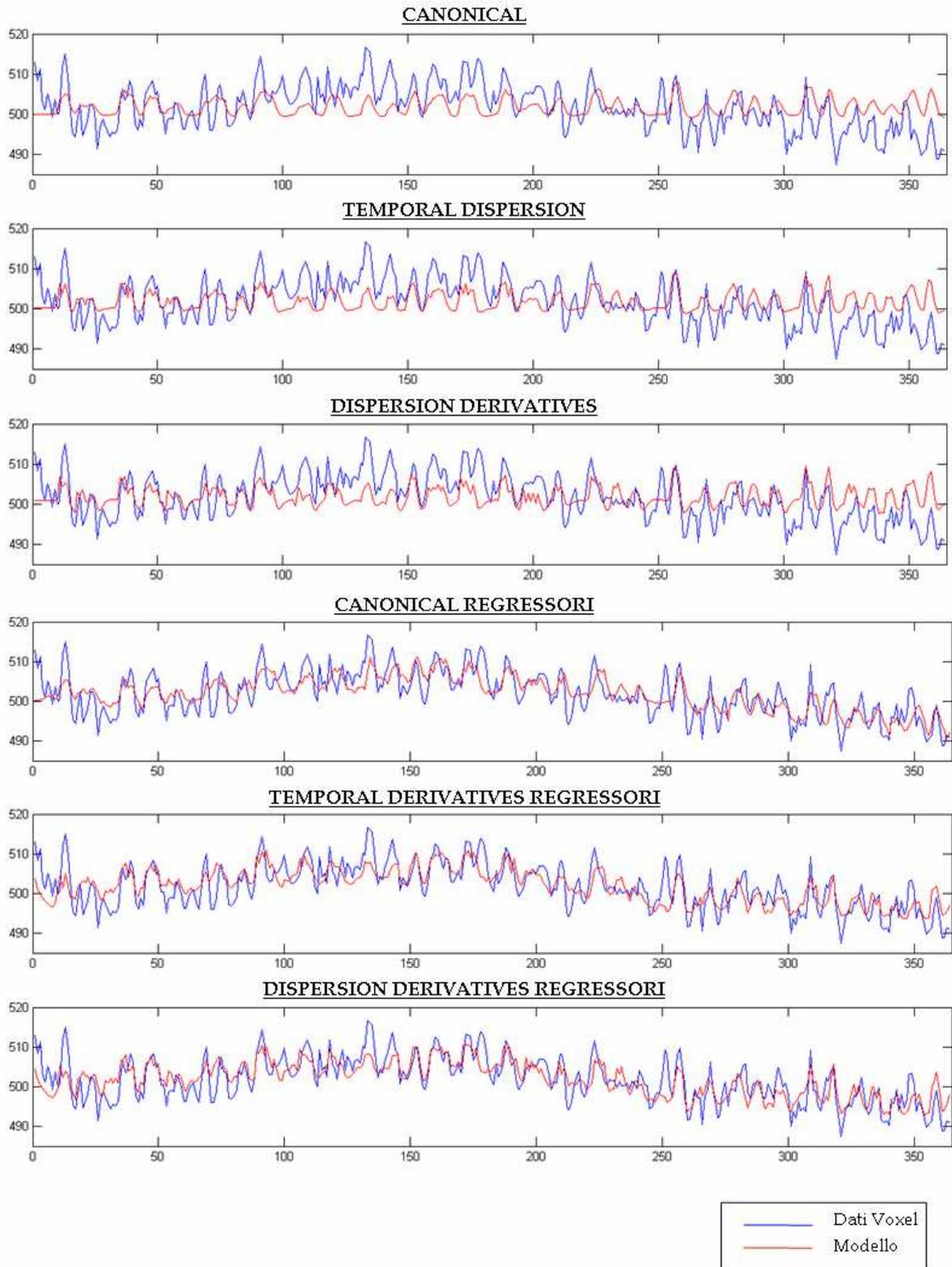


Fig. 5.2.25: Grafici segnale BOLD vs modello

Soggetto 072 - voxel (64,39,54): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo destro e mano destra

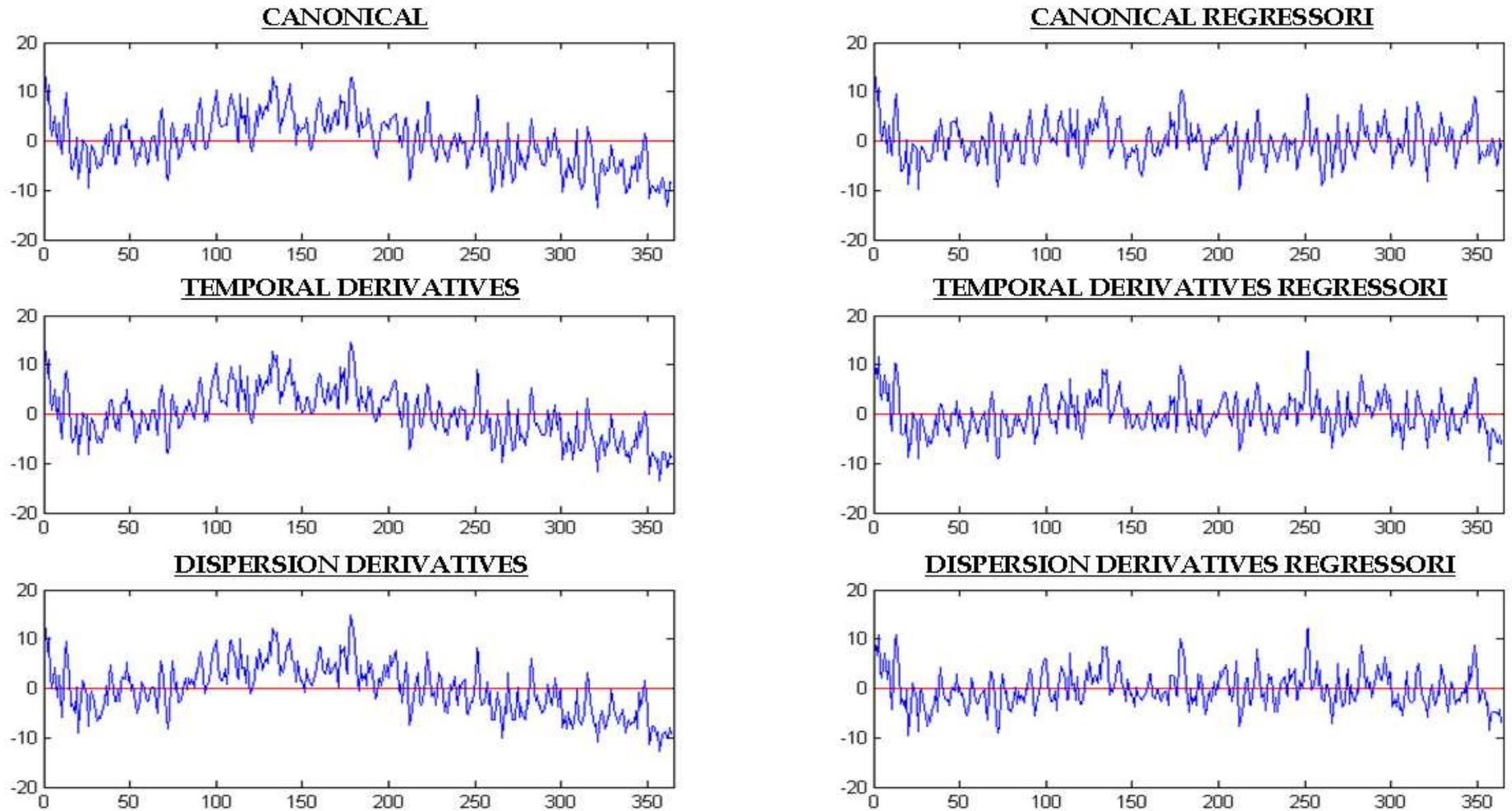


Fig. 5.2.26: Residui

Soggetto 072 - voxel (64,39,54): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo destro e mano destra

	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>1</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>2</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>3</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>4</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>5</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>6</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>7</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>8</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>9</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>10</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>11</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>12</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>13</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>14</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>15</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>16</u> (%)	<u>RSS</u>
Canonical	54	119	68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10315
Temporal Derivatives	54	105	126	174	70	265	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9877
Dispersion Derivatives	67	99	187	210	155	138	93	236	228	0	0	0	0	0	0	0	9611
Canonical Regressori	55	92	64	198	-200	-815	-146	-329	-131	0	0	0	0	0	0	0	5351
Temporal Derivatives Regressori	51	110	106	243	82	286	-465	715	-834	-64	45	-1708	0	0	0	0	5349
Dispersion Derivatives Regressori	63	103	153	164	208	188	114	254	195	-785	496	-1212	-61	44	-643	0	5107

Tabella 5.2.7: Coefficienti Variazione Beta (CV %) e Somma degli Scarti Quadratici (RSS)

Soggetto 072 - Contrasto campo visivo sinistro e mano destra

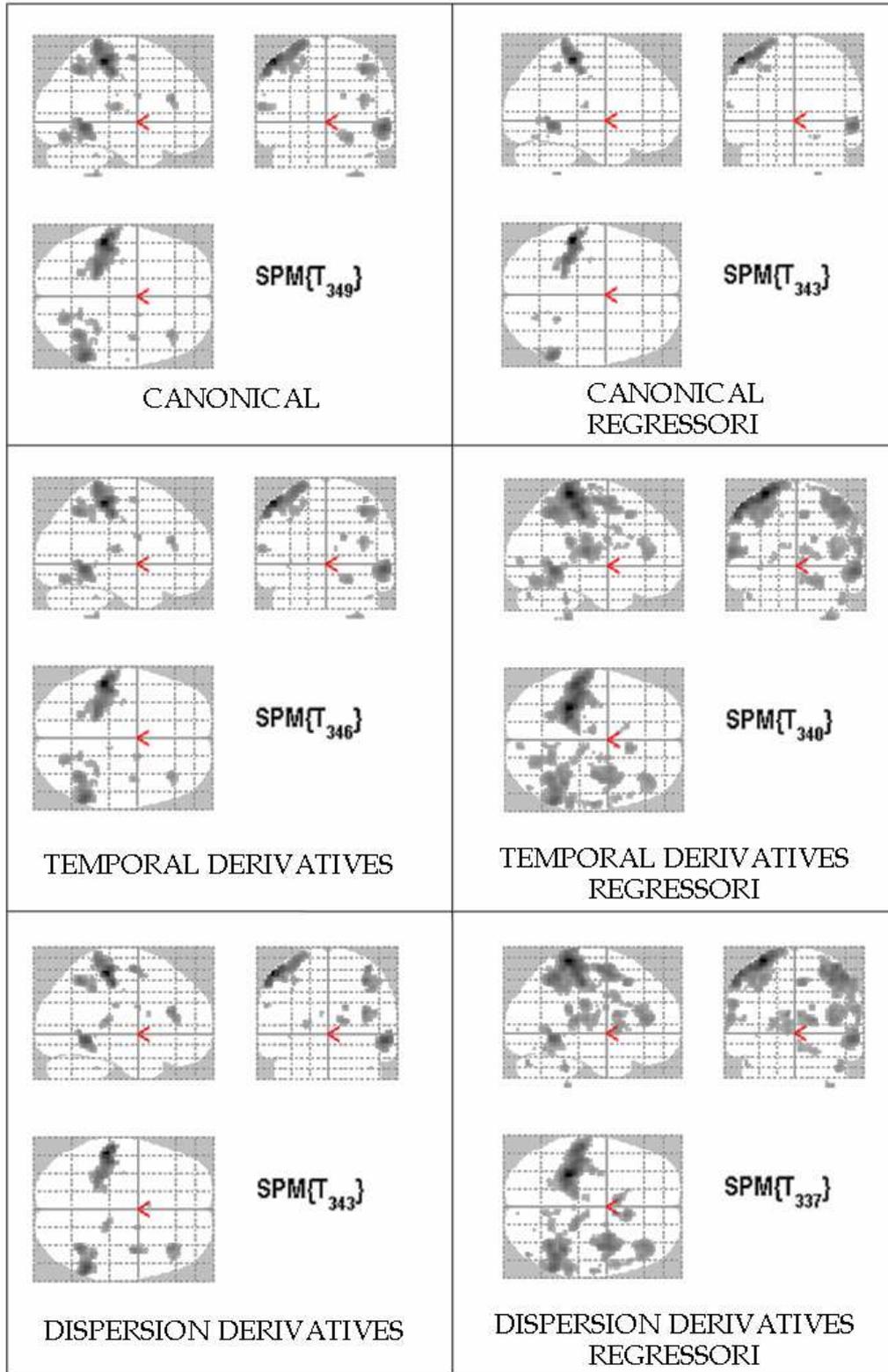


Fig. 5.2.27: Mappe di attivazione dei diversi modelli di canonica; $p < 0,001$; non corretto FWE

Soggetto 072 - voxel (11,31,24): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo
sinistro e mano destra

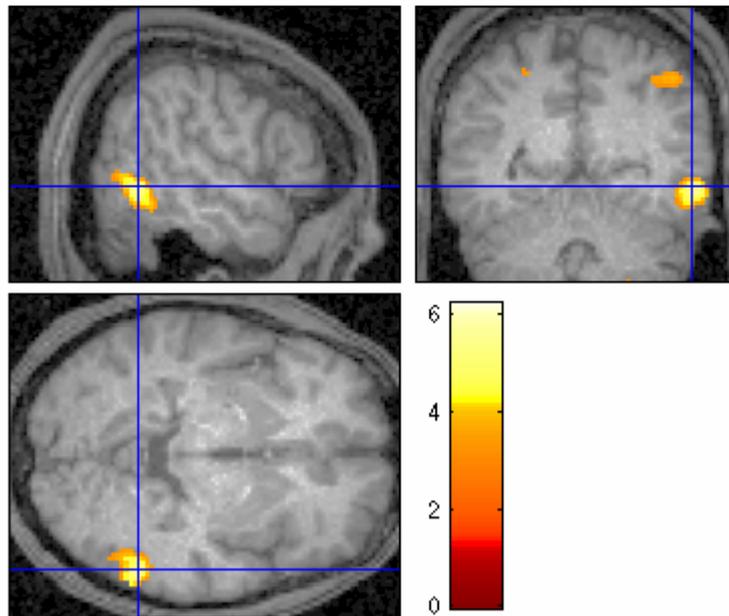
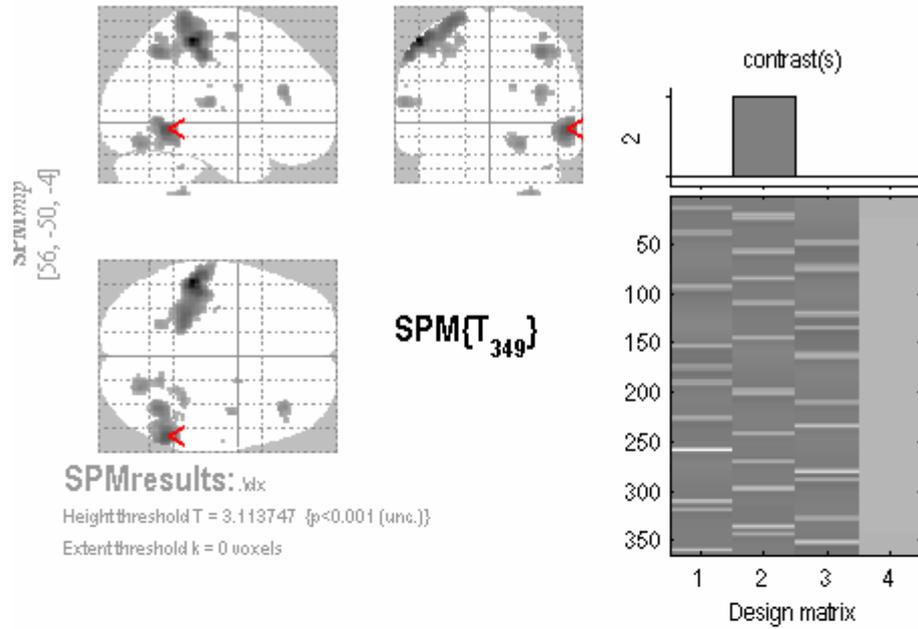


Fig. 5.2.28: Mappa di attivazione da modello canonical e rappresentazione su immagine morfologica T1; $p < 0,001$; non corretto FWE

Soggetto 072 - voxel (11,31,24): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo
sinistro e mano destra

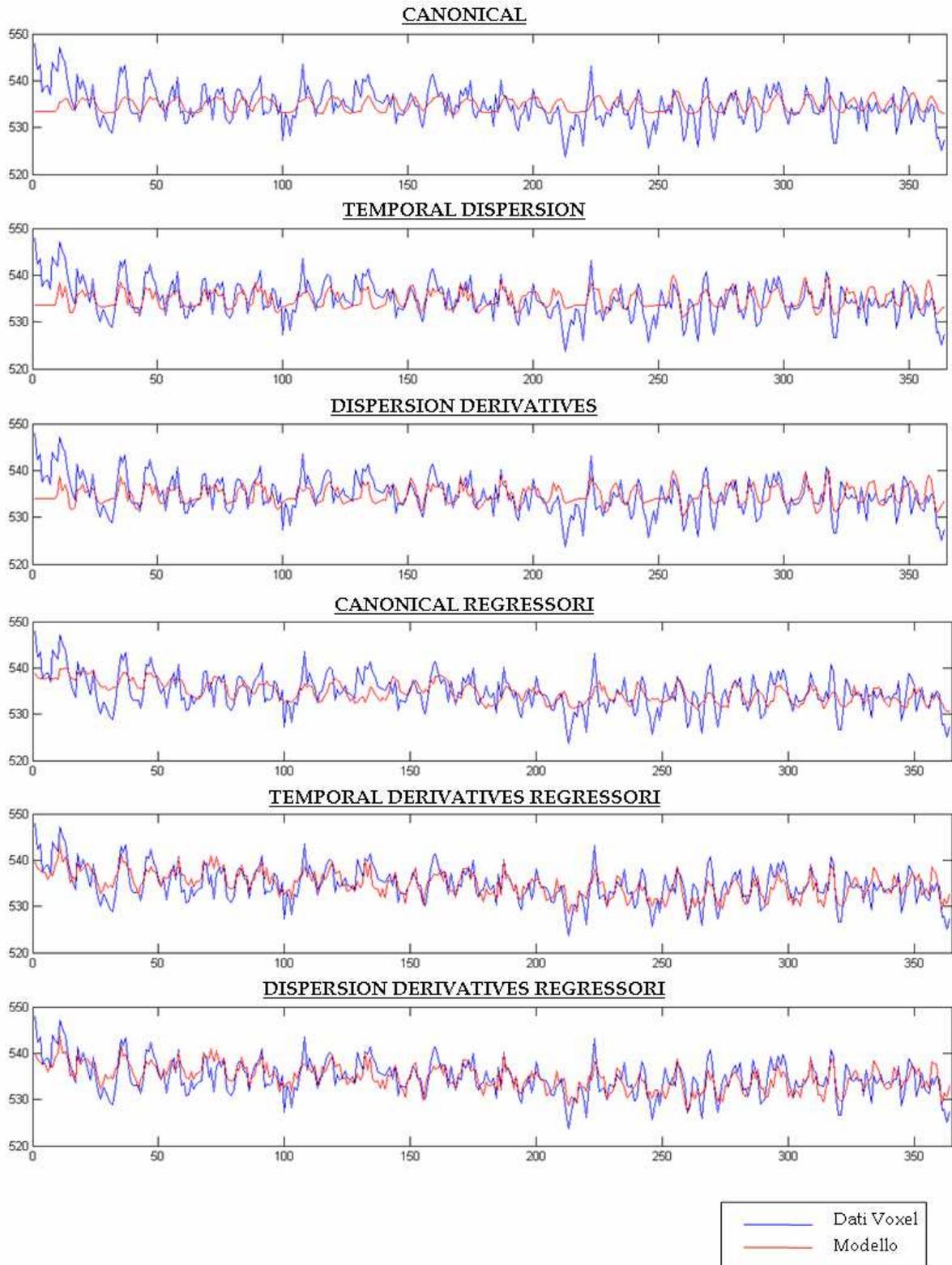


Fig. 5.2.29: Grafici segnale BOLD vs modello

Soggetto 072 - voxel (11,31,24): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo sinistro e mano destra

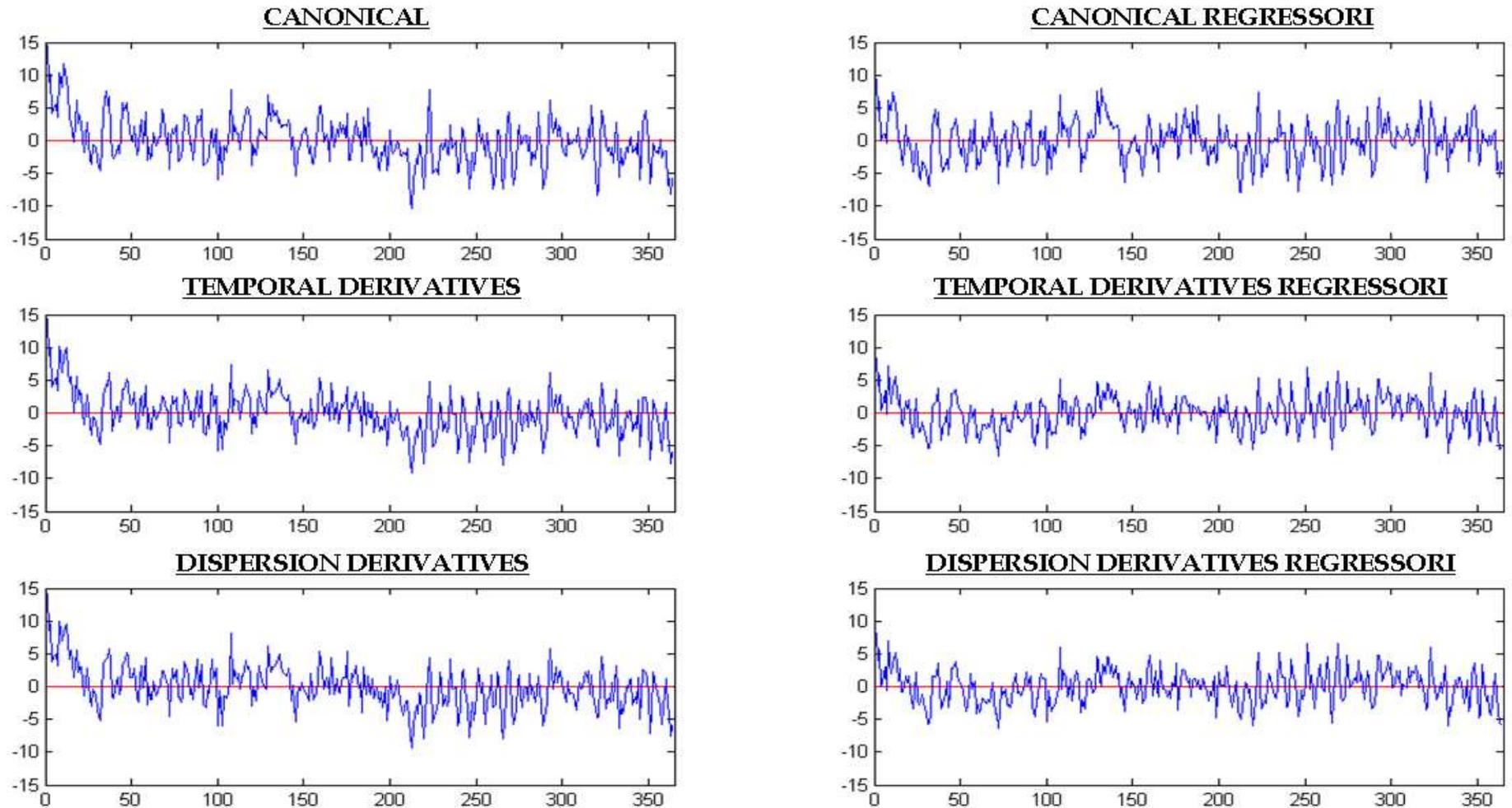


Fig. 5.2.30: Residui

Soggetto 072 - voxel (11,31,24): attivazione comune in tutte le mappe campo visivo sinistro e mano destra

	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>1</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>2</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>3</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>4</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>5</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>6</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>7</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>8</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>9</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>10</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>11</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>12</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>13</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>14</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>15</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>16</u> (%)	<u>RSS</u>
Canonical	88	89	87	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4540
Temporal Derivatives	88	70	90	254	88	116	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3910
Dispersion Derivatives	103	69	249	106	237	300	105	113	-2588	0	0	0	0	0	0	0	3855
Canonical Regressori	110	107	85	161	604	-129	-167	-171	-136	0	0	0	0	0	0	0	3506
Temporal Derivatives Regressori	100	78	99	582	118	156	324	61	-89	-182	-494	-271	0	0	0	0	2498
Dispersion Derivatives Regressori	124	76	256	123	491	232	153	151	4911	278	60	-91	-172	-538	-241	0	2450

Tabella 5.2.2.8: Coefficienti Variazione Beta (CV %) e Somma degli Scarti Quadratici (RSS)

Soggetto 072 - voxel (21,58,56): attivazione in temporal e dispersion derivatives
con regressori aggiuntivi mappe campo visivo sinistro e mano destra

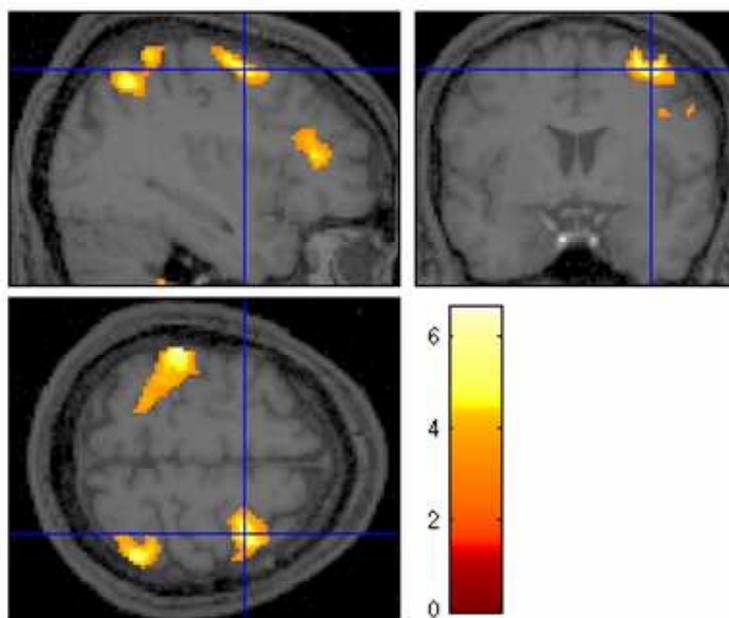
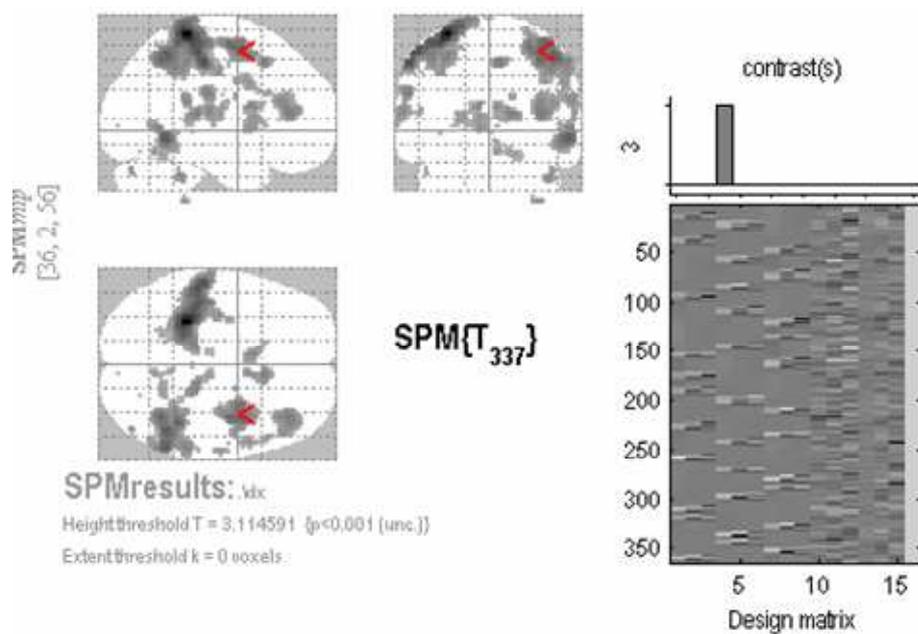


Fig. 5.2.31: Mappa di attivazione da modello dispersion derivatives con regressori aggiuntivi e rappresentazione su immagine morfologica T1; $p < 0,001$; non corretto FWE

Soggetto 072 - voxel (21,58,56): attivazione in temporal e dispersion derivatives
con regressori aggiuntivi mappe campo visivo sinistro e mano destra

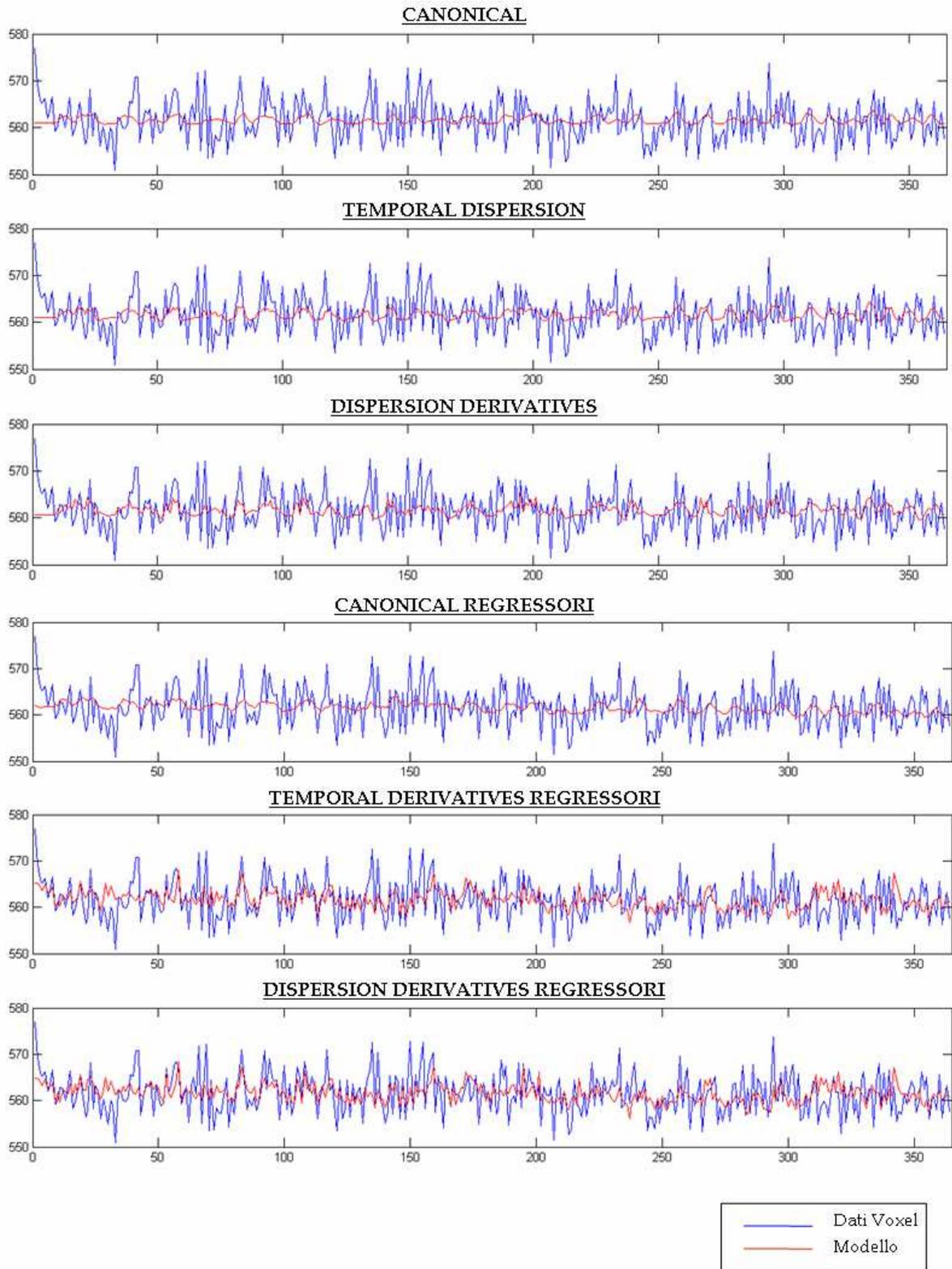


Fig. 5.2.32: Grafici segnale BOLD vs modello

Soggetto 072 - voxel (21,58,56): attivazione in temporal e dispersion derivatives con regressori aggiuntivi
mappe campo visivo sinistro e mano destra

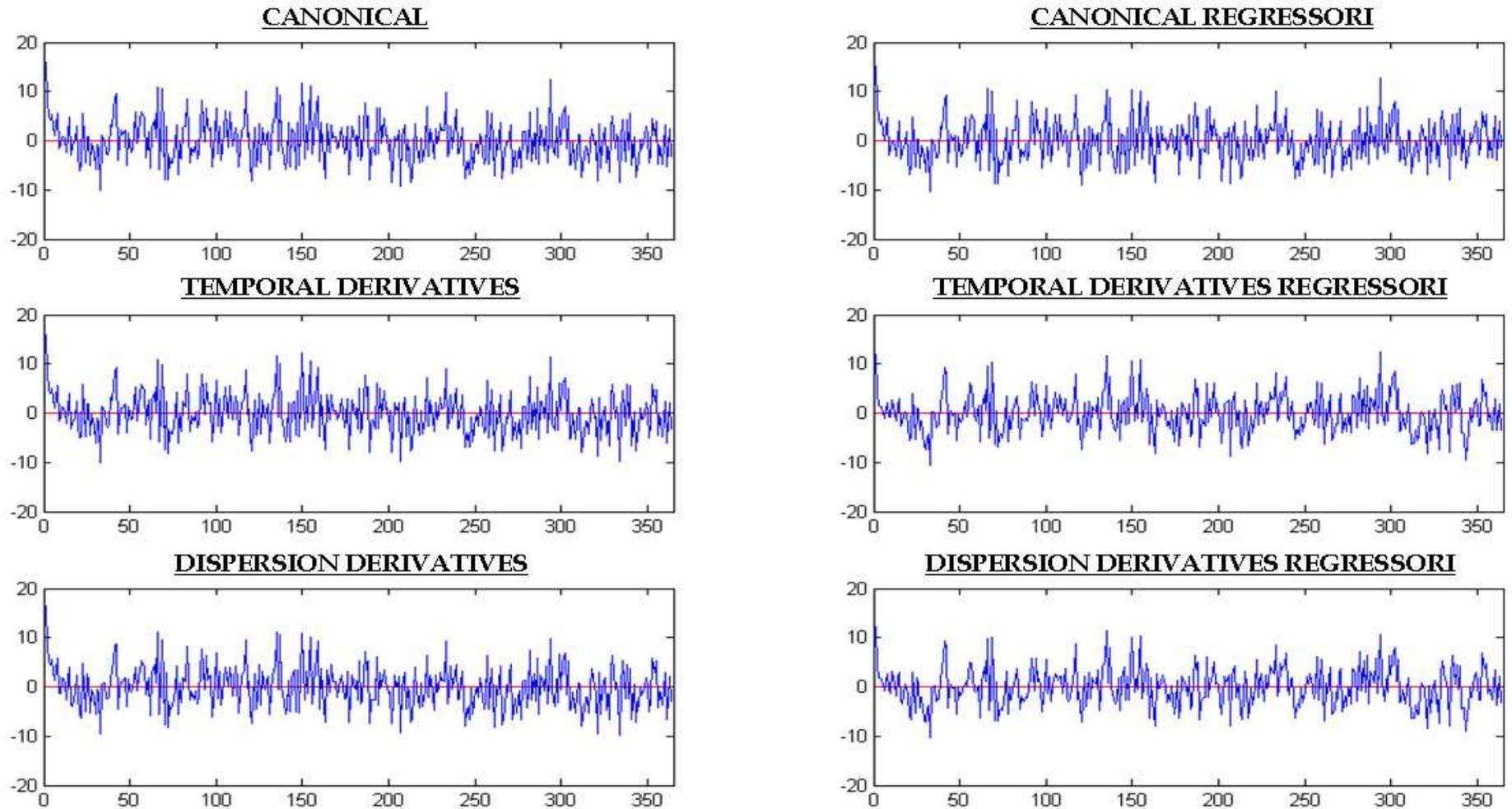


Fig. 5.2.33: Residui

Soggetto 072 - voxel (21,58,56): attivazione in temporal e dispersion derivatives con regressori aggiuntivi
mappe campo visivo sinistro e mano destra

	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>1</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>2</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>3</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>4</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>5</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>6</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>7</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>8</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>9</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>10</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>11</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>12</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>13</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>14</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>15</u> (%)	<u>CV</u> <u>Beta</u> <u>16</u> (%)	<u>RSS</u>
Canonical	261	227	505	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6702
Temporal Derivatives	261	-599	228	300	521	318	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6552
Dispersion Derivatives	215	-548	-367	194	314	-268	345	329	1076	0	0	0	0	0	0	0	6422
Canonical Regressori	294	247	574	523	589	-1587	-632	-586	-896	0	0	0	0	0	0	0	6517
Temporal Derivatives Regressori	236	-1197	160	197	381	386	-250	104	135	-132	227	465	0	0	0	0	5582
Dispersion Derivatives Regressori	195	-979	-438	142	202	-203	276	402	838	-224	103	138	-134	224	398	0	5456

Tabella 5.2.9: Coefficienti Variazione Beta (CV %) e Somma degli Scarti Quadratici (RSS)

5.2.1 Discussione risultati

Nella totalità delle 9 analisi single-voxel effettuate, l'utilizzo dei tre modelli di funzioni canoniche con regressori aggiuntivi ha portato ad un miglioramento del fit dei dati rispetto alla risposta fornita dai tre modelli che non ne fanno uso.

Osservando i grafici "segnale BOLD vs modello", si nota come i modelli canonical, temporal derivatives e dispersion derivatives seguano in maniera meno accurata l'andamento del segnale reale rispetto ai casi in cui sono stati aggiunti i parametri di riallineamento come regressori. In particolare nelle prime acquisizioni, ovvero nei primi istanti temporali, i modelli senza regressori aggiuntivi tracciano l'andamento dei dati oscillando su un valore medio minore del dato vero. Ciò è particolarmente visibile osservando il grafico dei residui: tali modelli presentano residui che nei primi istanti temporali non oscillano attorno allo zero. I residui invece dei modelli che utilizzano i regressori aggiuntivi sono caratterizzati da picchi più bassi, sono maggiormente scorrelati e hanno ampiezza mediamente minore. Inoltre non presentano nei primi istanti temporali oscillazione su un valore diverso da zero, evidenziando come i modelli con regressori aggiuntivi seguano l'andamento reale del segnale BOLD già dalle prime scansioni in maniera più efficace.

In tabella 5.2.1.1 vengono riportati i valori medi calcolati su tutti i 9 voxel considerati dei coefficienti di variazione CV e della somma degli scarti quadratici RSS per ognuno dei 6 modelli considerati.

Nel caso della funziona canonical, i valori medi dei CV dei parametri beta 1 e beta 2, riferiti rispettivamente ai contrasti campo visivo destro e mano destra e campo visivo sinistro e mano sinistra, aumentano nel caso di utilizzo dei regressori aggiuntivi. Il valore medio di CV per il parametro beta 3 (contrasto campo visivo bilaterale e mano destra) invece diminuisce utilizzando i regressori. Nel caso di temporal derivatives e dispersion derivatives invece, i valori medi dei coefficienti

di variazione dei parametri beta utilizzati per selezionare i contrasti diminuiscono con l'utilizzo di regressori aggiuntivi. Nello specifico, diminuiscono i valori medi dei CV di beta 1, beta 3 e beta 5 per temporal derivatives, e beta 1, beta 4 e beta 6 per dispersion derivatives. I CV dei parametri beta riferiti invece ai termini derivativi non seguono una tendenza di miglioramento o peggioramento in presenza o assenza di regressori aggiuntivi.

Infine, il valore medio della somma degli scarti quadratici RSS, risulta migliorare con l'utilizzo dei regressori aggiuntivi in tutti i casi.

Le tendenze riportate nella tabella dei valori medi rispecchiano i singoli casi. Non si verificano differenze sostanziali, in termini di miglioramento di precisione di stima, nel caso di voxel che risultano attivi solo con uno o due modelli rispetto ai voxel che presentano attivazione in tutti i modelli.

Il modello dispersion derivatives con regressori aggiuntivi presenta il valore di somma degli scarti quadratici RSS più basso, non solo in termini di media totale, ma anche considerando ognuno dei casi analizzati. Per questo motivo, il modello dispersion derivatives con regressori aggiuntivi è stato selezionato come metodo più affidabile per rappresentare l'attivazione delle aree cerebrali nell'analisi di primo livello. A seguito di ciò, le mappe generate con tale metodo sono state utilizzate per effettuare le analisi di secondo livello.

	CV Beta 1 (%)	CV Beta 2 (%)	CV Beta 3 (%)	CV Beta 4 (%)	CV Beta 5 (%)	CV Beta 6 (%)	CV Beta 7 (%)	CV Beta 8 (%)	CV Beta 9 (%)	CV Beta 10 (%)	CV Beta 11 (%)	CV Beta 12 (%)	CV Beta 13 (%)	CV Beta 14 (%)	CV Beta 15 (%)	CV Beta 16 (%)	RSS
Canonical	118	128	224	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11239
Temporal Derivatives	120	72	133	76	258	202	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10594
Dispersion Derivatives	120	76	85	145	65	489	208	204	-1199	0	0	0	0	0	0	0	10450
Canonical Regressori	138	163	213	223	838	-546	-725	-6945	-517	0	0	0	0	0	0	0	7330
Temporal Derivatives Regressori	108	227	125	75	156	28	367	161	-958	-165	-158	-340	0	0	0	0	6822
Dispersion Derivatives Regressori	109	264	69	137	83	483	149	43	1249	815	129	-720	-164	-441	-934	0	6702

Tabella 5.2.1.1: Valori medi Coefficienti Variazione Beta (CV %) e Somma degli Scarti Quadratici (RSS) calcolati sulle 9 analisi single-voxel

5.3 Analisi di Secondo Livello

5.3.1 Analisi su un singolo gruppo

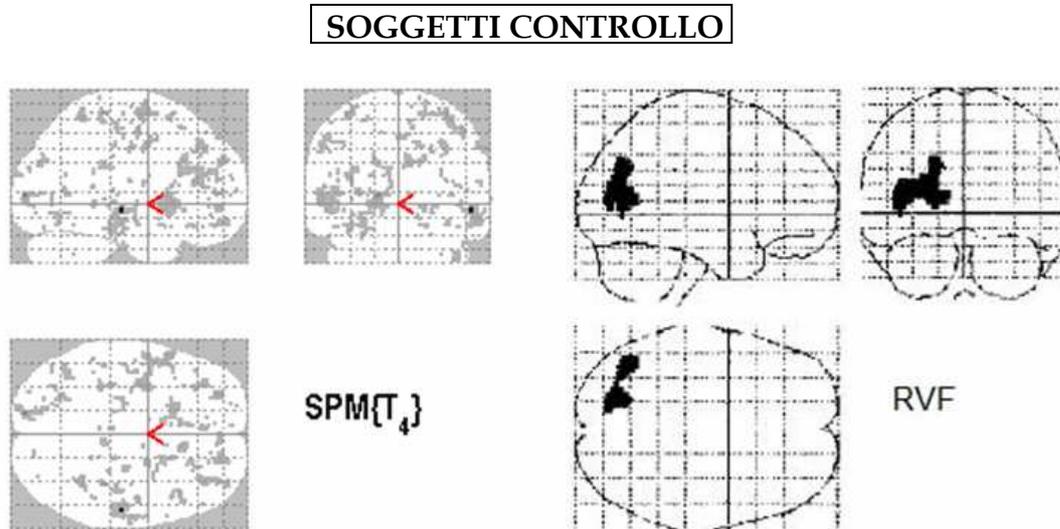


Fig. 5.3.1.1: Campo visivo destro: mappa di secondo livello $p < 0,001$ non corretto (SINISTRA) e riferimento letteratura (Tettamanti et al, 2002) (DESTRA)

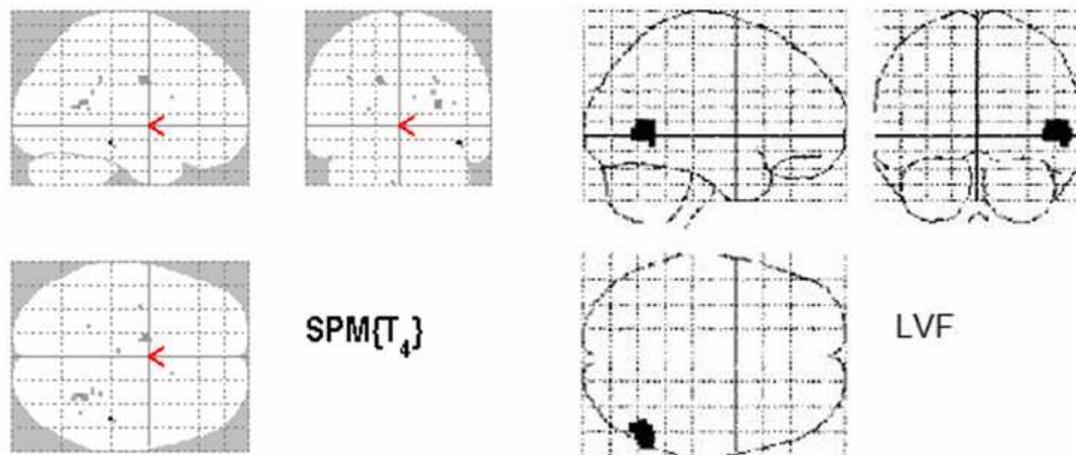


Fig. 5.3.1.2: Campo visivo sinistro: mappa di secondo livello $p < 0,001$ non corretto (SINISTRA) e riferimento letteratura (Tettamanti et al, 2002) (DESTRA)

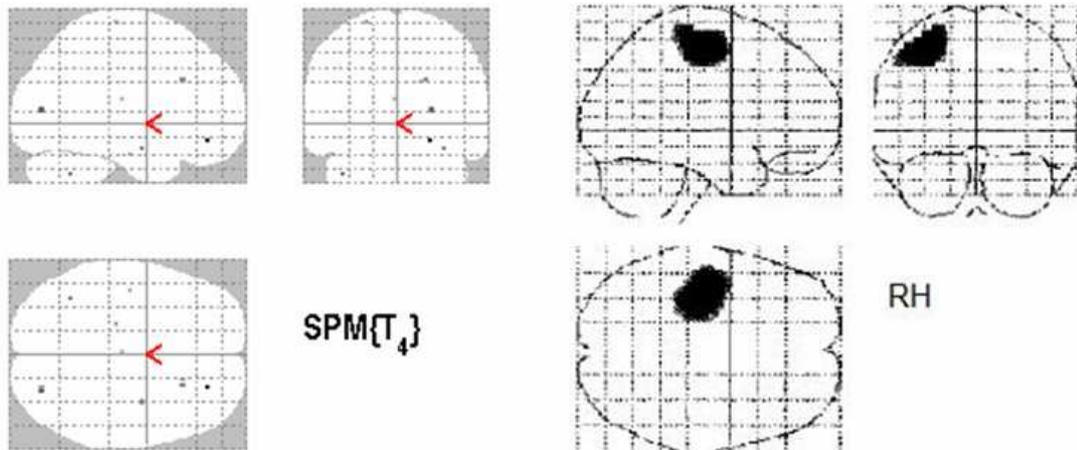


Fig. 5.3.1.3: Mano destra: mappa di secondo livello $p < 0,001$ non corretto (SINISTRA) e riferimento letteratura (Tettamanti et al, 2002) (DESTRA)

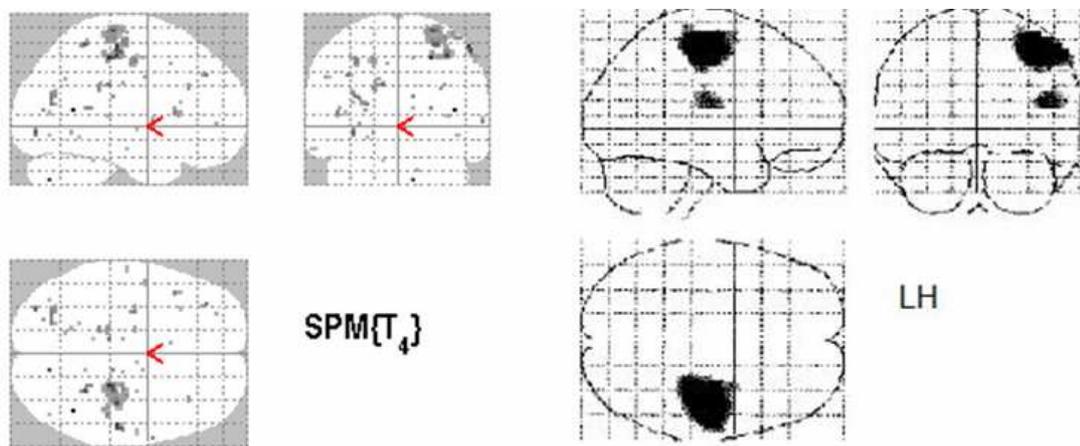


Fig. 5.3.1.4: Mano sinistra: mappa di secondo livello $p < 0,001$ non corretto (SINISTRA) e riferimento letteratura (Tettamanti et al, 2002) (DESTRA)

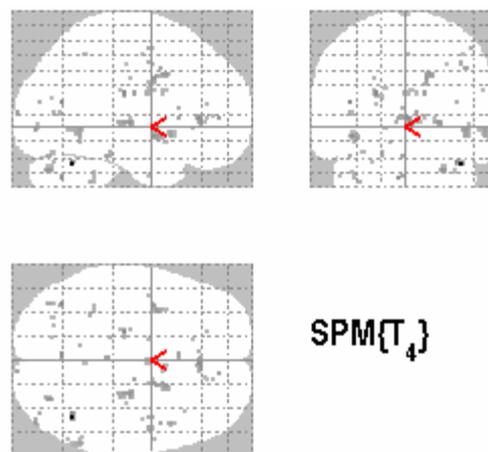


Fig. 5.3.1.5: Crossed Uncrossed Difference: mappa di secondo livello $p < 0,001$ non corretto

In base alle mappe ottenute (Fig. 5.3.1.1 - 5), le zone che risultano essere maggiormente attive nell'analisi di secondo livello "one sample t-test" sul gruppo dei soggetti sani sono:

Campo visivo destro. Area Brodmann 21 (materia grigia, emisfero destro, lobo temporale, giro temporale mediale); area Brodmann 17 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia visiva primaria, lobo occipitale, cuneus); area Brodmann 1 (materia grigia, emisfero destro, corteccia somatosensoriale primaria, lobo parietale, giro postcentrale); area Brodmann 10 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia anteriore prefrontale, lobo frontale, giro frontale mediale).

Campo visivo sinistro. Area Brodmann 20 (materia grigia, emisfero destro, lobo temporale, giro fusiforme); area Brodmann 24 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia cingolata anteriore ventrale, lobo limbico, giro cingolato); area Brodmann 6 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia premotoria, lobo frontale, giro precentrale).

Mano destra. Area Brodmann 11 (materia grigia, emisfero sinistro, area orbitofrontale, lobo frontale, giro frontale mediale); area Brodmann 17 (materia grigia, emisfero destro, corteccia visiva primaria, lobo occipitale, cuneus);

Mano sinistra. Area Brodmann 39 (materia grigia, emisfero destro, area di Wernicke legata al linguaggio, lobo temporale, giro temporale mediale); area Brodmann 3 (materia grigia, emisfero destro, corteccia somatosensoriale primaria, lobo parietale, giro postcentrale); area Brodmann 4 (materia grigia, emisfero destro, corteccia motoria primaria, lobo frontale, giro precentrale); area Brodmann 1 (materia grigia, emisfero destro, corteccia somatosensoriale primaria, lobo parietale, giro postcentrale).

Crossed-Uncrossed Difference. Area Brodmann 39 (materia grigia, emisfero sinistro, area di Wernicke legata al linguaggio, lobo temporale, giro temporale mediale); caudate body (materia grigia, emisfero sinistro); area Brodmann 24 (materia grigia, emisfero destro, corteccia cingolata anteriore ventrale, lobo limbico).

Confronto con letteratura

Considerando le zone che risultano attive nelle mappe di secondo livello ricavate in questa sede, e confrontandole con le aree indicate in letteratura (*Tettamanti et al, 2002*), si riscontrano scarse concordanze.

Si rileva accordo con la letteratura per area 4 di mano sinistra, e per area 24 della condizione crossed-uncrossed difference. L'area 17 attiva nel campo visivo destro è riferita alla corteccia visiva primaria, che sebbene non riportata nello studio di *Tettamanti et al*, potrebbe essere in effetti coinvolta nell'attivazione del campo visivo. Non si rileva attivazione del corpo calloso.

Da un punto di vista grafico, osservando le mappe e confrontandole con le indicazioni fornite in letteratura, si nota come nel caso del campo visivo destro vi sia una minima attivazione nella zona indicata dallo studio di *Tettamanti et al*, mentre non vi è similarità di attivazione nel caso di campo visivo sinistro e mano destra. Invece, nel caso di mano sinistra, la zona identificata come attiva nelle analisi è chiaramente simile a quella indicata dalla letteratura.

La discrepanza tra risultati ottenuti e dati provenienti da altri studi va attribuita soprattutto alla diversa validità statistica delle analisi, in quanto lo studio qui effettuato si basa su un numero di soggetti (cinque) di molto inferiore rispetto alla media delle altre analisi presenti in letteratura.

SOGGETTI SCHIZOFRENICI

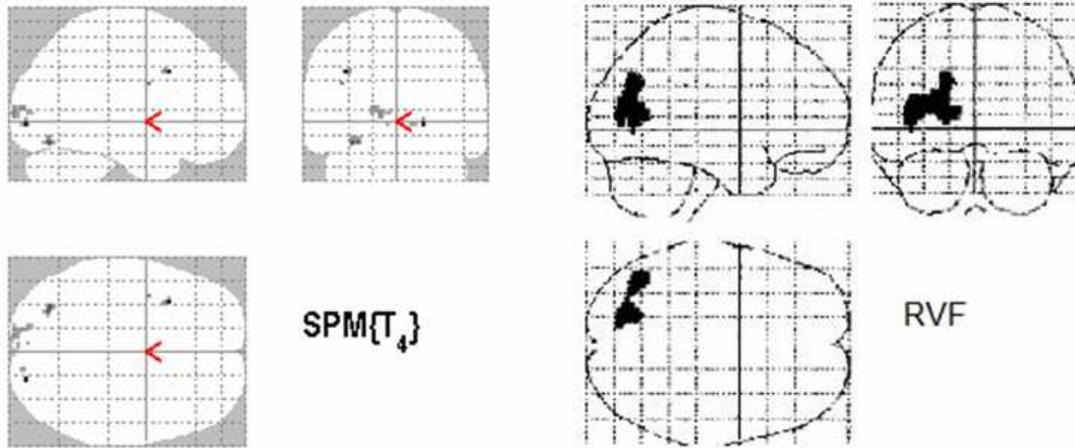


Fig. 5.3.1.6: Campo visivo destro: mappa di secondo livello $p < 0,001$ non corretto (SINISTRA) e riferimento letteratura (Tettamanti et al, 2002) (DESTRA)

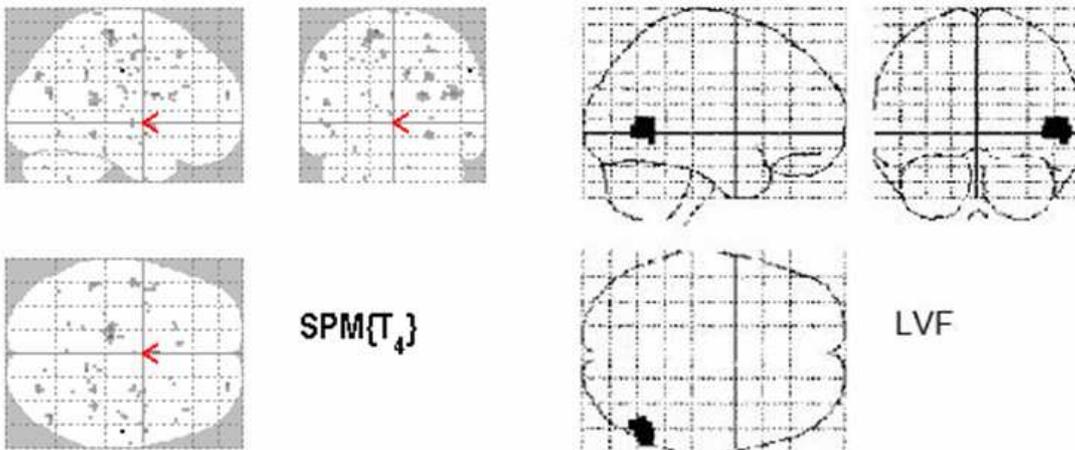


Fig. 5.3.1.7: Campo visivo sinistro: mappa di secondo livello $p < 0,001$ non corretto (SINISTRA) e riferimento letteratura (Tettamanti et al, 2002) (DESTRA)

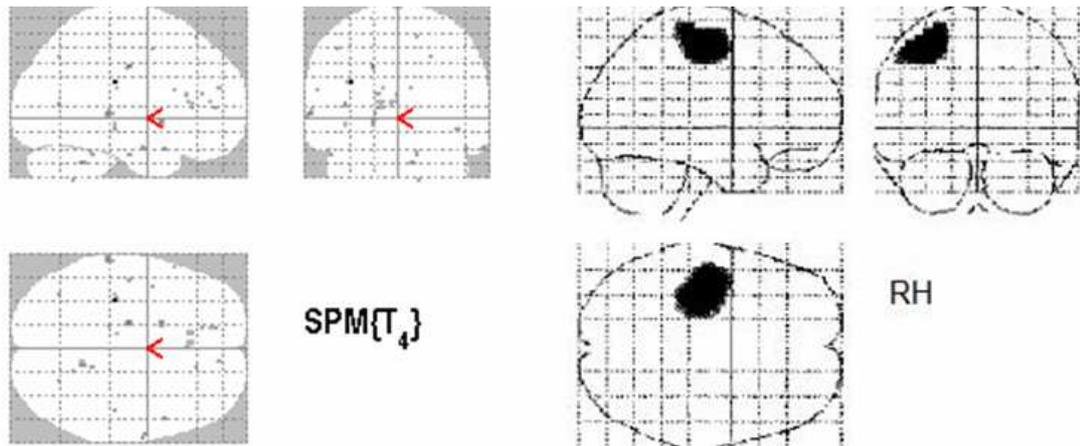


Fig. 5.3.1.8: Mano destra: mappa di secondo livello $p < 0,001$ non corretto (SINISTRA) e riferimento letteratura (Tettamanti et al, 2002) (DESTRA)

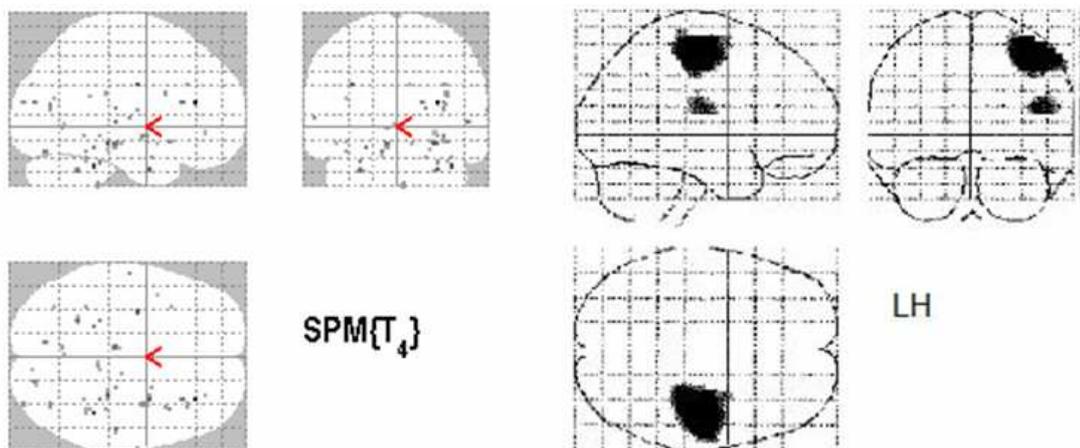


Fig. 5.3.1.9: Mano sinistra: mappa di secondo livello $p < 0,001$ non corretto (SINISTRA) e riferimento letteratura (Tettamanti et al, 2002) (DESTRA)

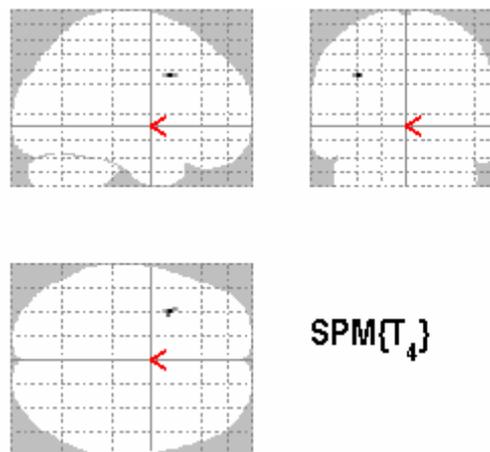


Fig. 5.3.1.10: Crossed Uncrossed Difference: mappa di secondo livello $p < 0,001$ non corretto

In base alle mappe ottenute (Fig. 5.3.1.6 - 10), le zone che risultano essere maggiormente attive nell'analisi di secondo livello "one sample t-test" sul gruppo dei soggetti schizofrenici sono:

Campo visivo destro. Area Brodmann 9 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia prefrontale dorsolaterale, lobo frontale, giro precentrale); area Brodmann 17 (materia grigia, emisfero destro, corteccia visiva primaria, lobo occipitale, giro linguale); area Brodmann 18 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia visiva secondaria, lobo occipitale, giro occipitale mediale).

Campo visivo sinistro. Area Brodmann 4 (materia grigia, emisfero destro, corteccia motoria primaria, lobo frontale, giro precentrale); area Brodmann 33 (materia grigia, emisfero sinistro, parte della corteccia cingolata anteriore, lobo limbico).

Mano destra. Area Brodmann 2 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia somatosensoriale primaria, lobo parietale, giro postcentrale); area Brodmann 24 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia cingolata anteriore ventrale, lobo limbico, giro cingolato); area Brodmann 22 (materia grigia, emisfero sinistro, area di Wernicke legata al linguaggio, lobo temporale, giro temporale superiore); area Brodmann 38 (materia grigia, emisfero destro, area temporopolare, lobo temporale, giro temporale superiore).

Mano sinistra. Area Brodmann 10 (materia grigia, emisfero destro, corteccia prefrontale anteriore, lobo frontale, giro frontale mediale); area Brodmann 6 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia premotoria e motoria supplementare, lobo frontale, giro precentrale); area Brodmann 38 (materia grigia, emisfero destro, area temporopolare, lobo temporale, giro temporale superiore).

Crossed-Uncrossed difference. Area Brodmann 9 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia prefrontale dorsolaterale, lobo frontale, giro precentrale).

Confronto con letteratura

Considerando le zone che risultano attive nelle mappe di secondo livello ricavate in questa sede, e confrontandole con le aree indicate in letteratura (*Tettamanti et al, 2002*), si riscontrano scarse concordanze, tenendo comunque conto della patologia che porta a una minore attivazione delle aree normalmente coinvolte in task motori (*Schroder et al, 1995*).

Si rileva accordo con la letteratura per area 18 di campo visivo destro, e per area 6 di mano sinistra. L'area 17 attiva nel campo visivo destro è riferita alla corteccia visiva primaria, che sebbene non riportata nello studio di *Tettamanti et al*, potrebbe essere in effetti coinvolta nell'attivazione del campo visivo. Non si rileva attivazione del corpo calloso.

Da un punto di vista grafico, osservando le mappe e confrontandole con le indicazioni fornite in letteratura, si nota come nel caso del campo visivo destro vi sia una discreta attivazione nella zona indicata dallo studio di *Tettamanti et al*, mentre non vi è similarità di attivazione nel caso di campo visivo sinistro, mano destra e mano sinistra.

La discrepanza tra risultati ottenuti e dati provenienti da altri studi va attribuita soprattutto alla diversa validità statistica delle analisi, in quanto lo studio qui effettuato si basa su un numero di soggetti (cinque) di molto inferiore rispetto alla media delle altre analisi presenti in letteratura.

SOGGETTI CONTROLLO e SCHIZOFRENICI

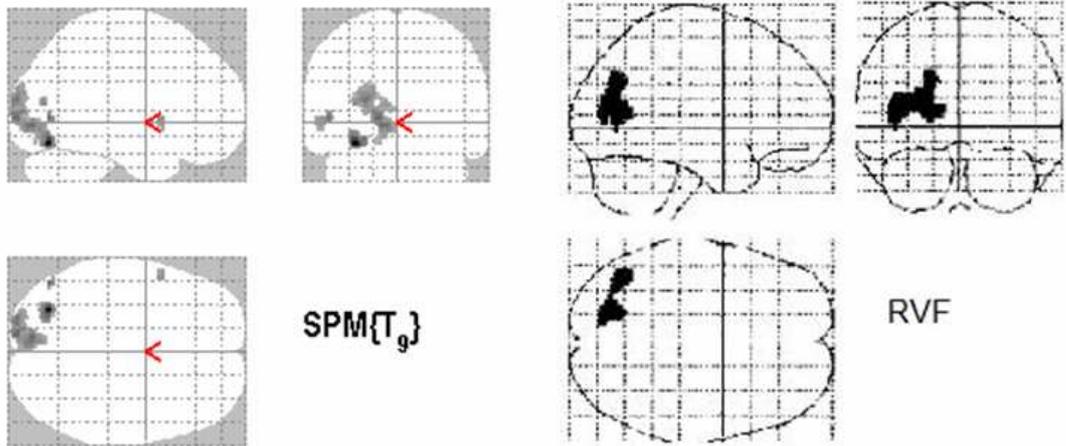


Fig. 5.3.1.11: Campo visivo destro: mappa di secondo livello $p < 0,001$ non corretto (SINISTRA) e riferimento letteratura (Tettamanti et al, 2002) (DESTRA)

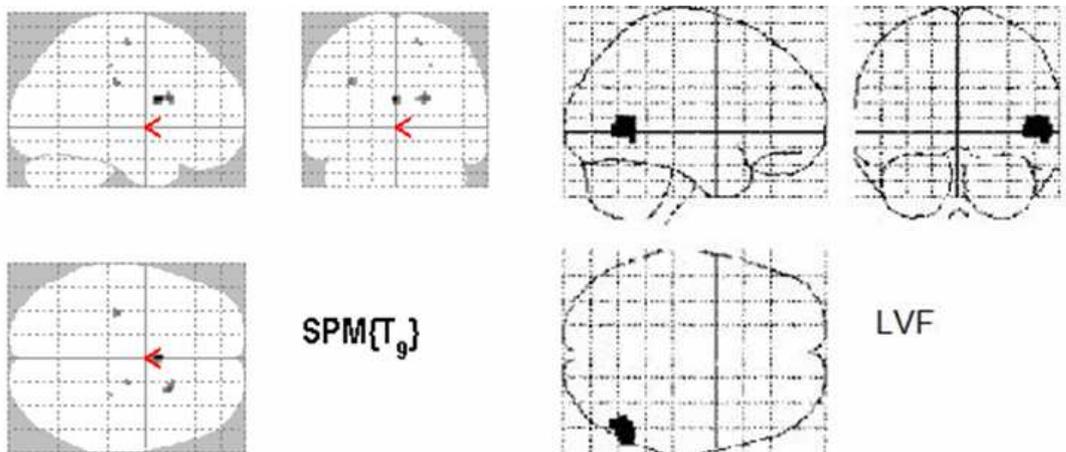


Fig. 5.3.1.12: Campo visivo sinistro: mappa di secondo livello $p < 0,001$ non corretto (SINISTRA) e riferimento letteratura (Tettamanti et al, 2002) (DESTRA)

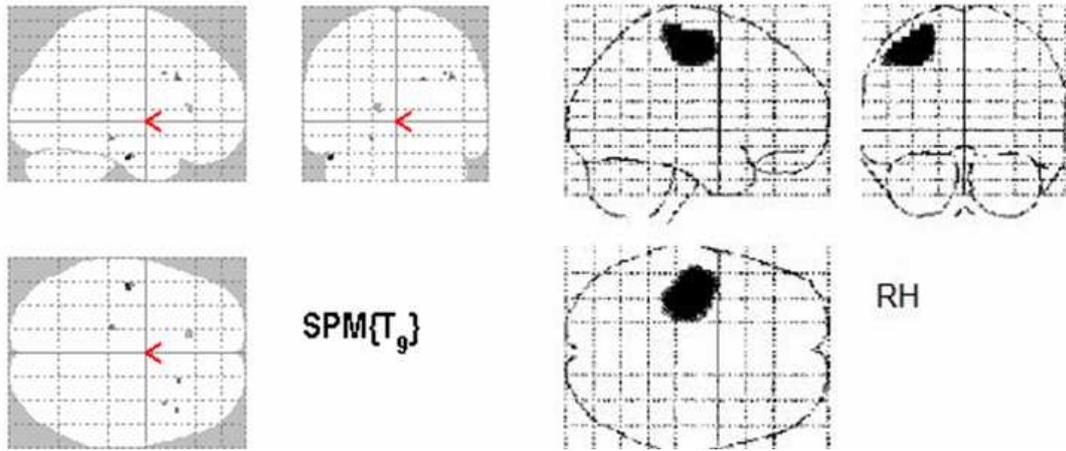


Fig. 5.3.1.13: Mano destra: mappa di secondo livello $p < 0,001$ non corretto (SINISTRA) e riferimento letteratura (Tettamanti et al, 2002) (DESTRA)

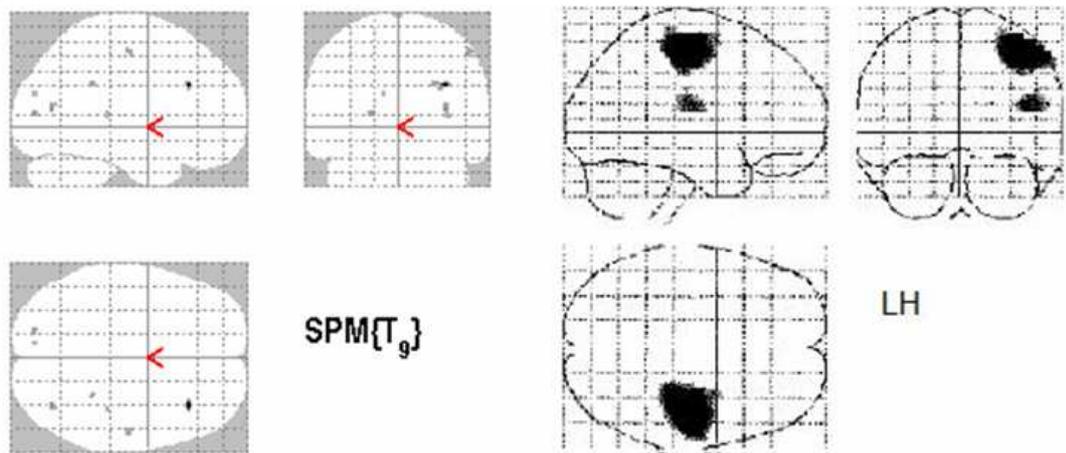


Fig. 5.3.1.14: Mano sinistra: mappa di secondo livello $p < 0,001$ non corretto (SINISTRA) e riferimento letteratura (Tettamanti et al, 2002) (DESTRA)

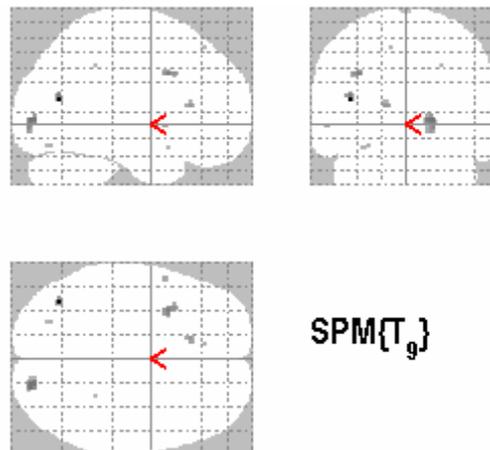


Fig. 5.3.1.15: Crossed Uncrossed Difference: mappa di secondo livello $p < 0,01$ non corretto

In base alle mappe ottenute (Fig. 5.3.1.11 - 15), le zone che risultano essere maggiormente attive nell'analisi di secondo livello "one sample t-test" sul gruppo dei soggetti sani e schizofrenici sono:

Campo visivo destro. Area Brodmann 17 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia visiva primaria, lobo occipitale, cuneus); area Brodmann 18 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia visiva secondaria, lobo occipitale, giro linguale); area Brodmann 19 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia visiva associativa, lobo occipitale, giro occipitale mediano); area Brodmann 37 (materia grigia, emisfero sinistro, riconoscimento forme e colori, lobo occipitale, giro occipitale mediano).

Campo visivo sinistro. Area Brodmann 33 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia entorinale - memoria, lobo limbico, giro cingolato anteriore); area Brodmann 6 (materia grigia, emisfero destro, corteccia premotoria, lobo frontale, giro frontale mediano); area Brodmann 4 (materia grigia, emisfero destro, corteccia motoria primaria, lobo frontale, giro precentrale).

Mano destra. Area Brodmann 20 (materia grigia, emisfero sinistro, lobo temporale, giro temporale inferiore); area Brodmann 9 (materia grigia, emisfero destro, corteccia prefrontale dorsolaterale, lobo frontale, giro frontale mediano);

Mano sinistra. Area Brodmann 9 (materia grigia, emisfero destro, corteccia prefrontale dorsolaterale, lobo frontale, giro frontale mediano); area Brodmann 17 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia visiva primaria, lobo occipitale, cuneus); area Brodmann 3 (materia grigia, emisfero destro, corteccia somatosensoriale primaria, lobo parietale, giro postcentrale).

Crossed-Uncrossed Difference (mappa $p < 0,01$). Area Brodmann 39 (materia grigia, emisfero sinistro, area di Wernicke legata al linguaggio, lobo temporale, giro temporale mediano); area Brodmann 17 (materia grigia, emisfero destro, corteccia visiva primaria, lobo occipitale, giro linguale).

Confronto con letteratura

Considerando le zone che risultano attive nelle mappe di secondo livello ricavate in questa sede, e confrontandole con le aree indicate in letteratura (*Tettamanti et al, 2002*), si riscontrano discrete concordanze.

Si rileva accordo con la letteratura per tutte le aree del campo visivo destro (37, 19 e 18); inoltre l'area 17 che risulta attiva è riferita alla corteccia visiva primaria, e sebbene non riportata nello studio di *Tettamanti et al*, potrebbe essere in effetti coinvolta nell'attivazione del campo visivo. Non si hanno concordanze nelle mappe di campo visivo sinistro, mano destra, mano sinistra e Crossed-Uncrossed Difference. Tuttavia, l'area 9 attiva in mano destra e sinistra è legata alla pianificazione dei movimenti, e sebbene non sia espressamente indicata in letteratura come zona relativa a tali condizioni, potrebbe in realtà essere coinvolta nel movimento degli arti.

Da un punto di vista grafico, osservando le mappe e confrontandole con le indicazioni fornite in letteratura, si nota come nel caso del campo visivo destro vi sia una discreta attivazione nella zona indicata dallo studio di *Tettamanti et al*, e una debole ma pur presente corrispondenza di attivazione nella mano sinistra. Non vi è similarità di attivazione nel caso di campo visivo sinistro e nella mano destra.

La maggior attendibilità dei risultati ottenuti nel caso del campo visivo destro è con tutta probabilità da attribuire all'incremento di validità statistica dovuto maggior quantità di soggetti coinvolti. Tale quantità è in ogni caso di molto inferiore rispetto alla media delle altre analisi presenti in letteratura, e ciò è dimostrato dalla non corrispondenza di risultati negli altri contrasti considerati.

5.3.2 Confronto tra Controlli e Pazienti Schizofrenici

SOGGETTI CONTROLLO - SOGGETTI SCHIZOFRENICI

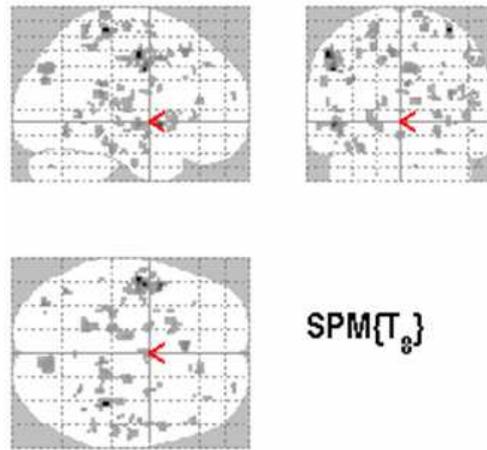


Fig. 5.3.2.1: Campo visivo destro: mappa di secondo livello Controlli - Schizofrenici; $p < 0,001$ non corretto.

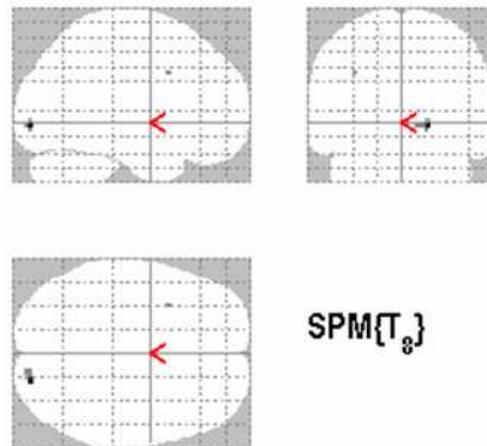


Fig. 5.3.2.2: Campo visivo sinistro: mappa di secondo livello Controlli - Schizofrenici; $p < 0,001$ non corretto.

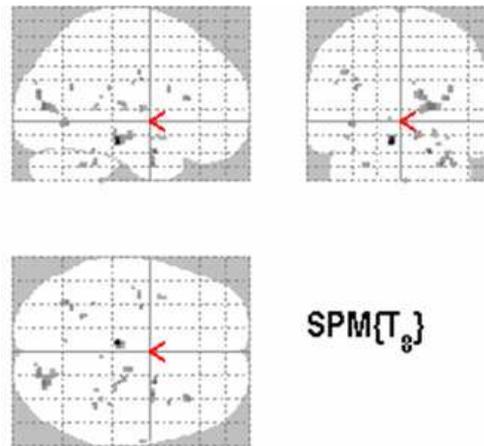


Fig. 5.3.2.3: Mano destra: mappa di secondo livello Controlli - Schizofrenici; $p < 0,001$ non corretto.

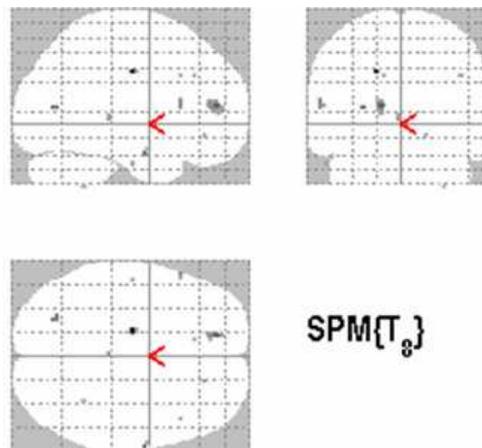


Fig. 5.3.2.4: Mano sinistra: mappa di secondo livello Controlli - Schizofrenici; $p < 0,001$ non corretto.

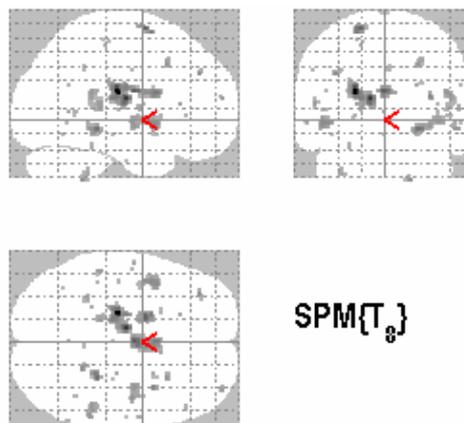


Fig. 5.3.2.5: Crossed Uncrossed Difference: mappa di secondo livello Controlli - Schizofrenici;
 $p < 0,001$ non corretto

In base alle mappe ottenute (Fig. 5.3.2.1 - 5), le zone che risultano essere maggiormente attive dall'analisi di secondo livello "two sample t-test" come differenza gruppo di controllo meno gruppo schizofrenici sono:

Campo visivo destro. Area Brodmann 1 (materia grigia, emisfero destro, corteccia somatosensoriale, lobo parietale, giro postcentrale); area Brodmann 4 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia motoria primaria, lobo frontale, giro precentrale); area Brodmann 6 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia premotoria, lobo frontale, giro precentrale); area Brodmann 22 (materia grigia, emisfero sinistro, area di Wernicke legata al linguaggio, lobo temporale, giro temporale superiore).

Campo visivo sinistro. Area Brodmann 17 (materia grigia, emisfero destro, corteccia visiva primaria, lobo occipitale, giro linguale); area Brodmann 9 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia prefrontale dorsolaterale, lobo frontale, giro precentrale).

Mano destra. Sostanza nera di Sömmering (brainstem sinistro, materia grigia); area Brodmann 34 (materia grigia, emisfero destro, corteccia entorinale anteriore, lobo limbico, uncus); Area Brodmann 17 (materia grigia, emisfero destro, corteccia visiva primaria, lobo occipitale, cuneus); area Brodmann 38 (materia grigia, emisfero destro, area temporopolare, lobo temporale, giro temporale superiore).

Mano sinistra. Area Brodmann 24 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia cingolata anteriore ventrale, lobo limbico, giro cingolato); area Brodmann 10 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia prefrontale anteriore, lobo frontale, giro frontale mediale); area Brodmann 21 (materia grigia, emisfero destro, lobo temporale, giro temporale inferiore); area Brodmann 30 (materia grigia, emisfero sinistro, parte della corteccia cingolata, lobo limbico, giro cingolato posteriore).

Crossed-Uncrossed Difference. Caudate body (materia grigia, emisfero sinistro); talamo (materia grigia, emisfero sinistro, nucleo anteriore); corpo calloso (materia bianca, intraemisferico).

SOGGETTI SCHIZOFRENICI - SOGGETTI CONTROLLO

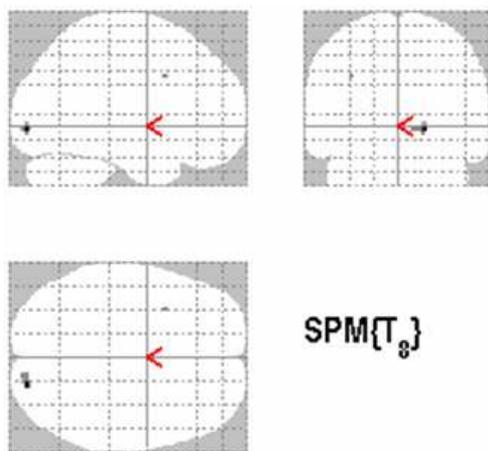


Fig. 5.3.2.6: Campo visivo destro: mappa di secondo livello Schizofrenici - Controlli; $p < 0,001$ non corretto.

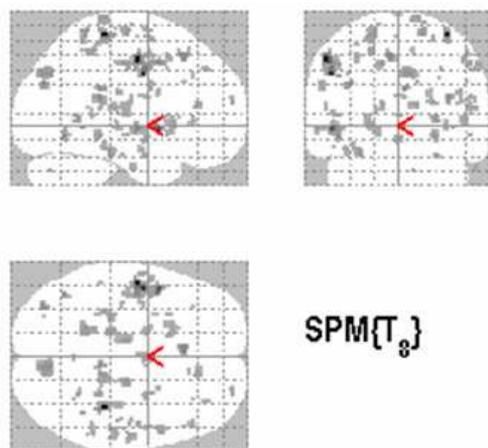


Fig. 5.3.2.7: Campo visivo sinistro: mappa di secondo livello Schizofrenici - Controlli; $p < 0,001$ non corretto.

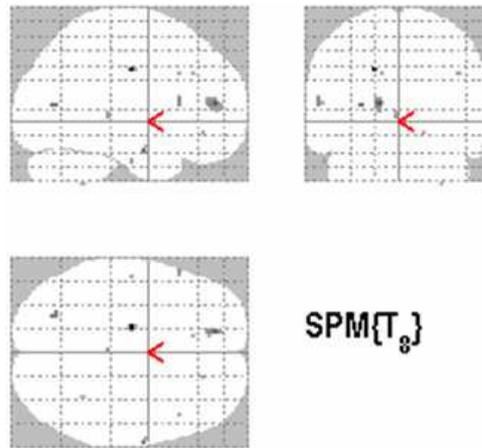


Fig. 5.3.2.8: Mano destra: mappa di secondo livello Schizofrenici - Controlli; $p < 0,001$ non corretto.

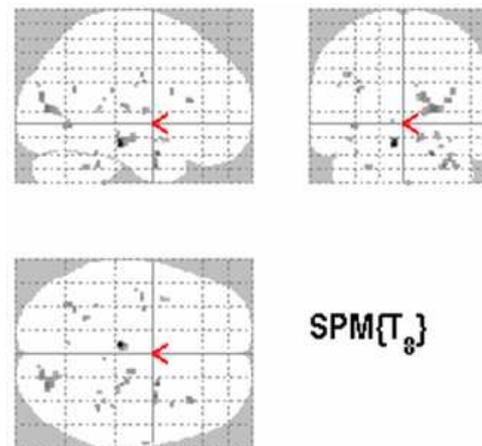


Fig. 5.3.2.9: Mano sinistra: mappa di secondo livello Schizofrenici - Controlli; $p < 0,001$ non corretto.

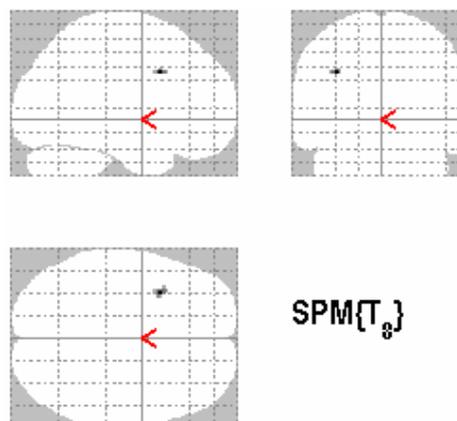


Fig. 5.3.2.10: Crossed Uncrossed Difference: mappa di secondo livello Schizofrenici - Controlli;
 $p < 0,001$ non corretto

In base alle mappe ottenute (Fig. 5.3.2.6 - 10), le zone che risultano essere maggiormente attive dall'analisi di secondo livello "two sample t-test" come differenza gruppo schizofrenici meno gruppo di controllo sono:

Campo visivo destro. Area Brodmann 17 (materia grigia, emisfero destro, corteccia visiva primaria, lobo occipitale, giro linguale); area Brodmann 9 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia prefrontale dorsolaterale, lobo frontale, giro precentrale).

Campo visivo sinistro. Area Brodmann 1 (materia grigia, emisfero destro, corteccia somatosensoriale, lobo parietale, giro postcentrale); area Brodmann 4 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia motoria primaria, lobo frontale, giro precentrale); area Brodmann 6 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia premotoria, lobo frontale, giro precentrale); area Brodmann 22 (materia grigia, emisfero sinistro, area di Wernicke legata al linguaggio, lobo temporale, giro temporale superiore).

Mano destra. Area Brodmann 24 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia cingolata anteriore ventrale, lobo limbico, giro cingolato); area Brodmann 10 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia prefrontale anteriore, lobo frontale, giro frontale mediale); area Brodmann 21 (materia grigia, emisfero destro, lobo temporale, giro temporale inferiore); area Brodmann 30 (materia grigia, emisfero sinistro, parte della corteccia cingolata, lobo limbico, giro cingolato posteriore).

Mano sinistra. Sostanza nera di Sömmering (brainstem sinistro, materia grigia); area Brodmann 34 (materia grigia, emisfero destro, corteccia entorinale anteriore, lobo limbico, uncus); Area Brodmann 17 (materia grigia, emisfero destro, corteccia visiva primaria, lobo occipitale, cuneus); area Brodmann 38 (materia grigia, emisfero destro, area temporopolare, lobo temporale, giro temporale superiore).

Crossed-Uncrossed Difference. Area Brodmann 9 (materia grigia, emisfero sinistro, corteccia prefrontale dorsolaterale, lobo frontale, giro precentrale).

Soggetti controllo vs Soggetti schizofrenici

Si rileva iper-attivazione dei pazienti sani rispetto agli schizofrenici in campo visivo destro, mano destra e Crossed-Uncrossed Difference con $p < 0,001$ (Fig. 5.3.2.1 - 5.3.2.3 - 5.3.2.5), e ipo-attivazione nei pazienti schizofrenici rispetto ai controlli (Fig. 5.3.2.6 - 5.3.2.8 - 5.3.2.10). In particolare, in prossimità del corpo calloso con $p < 0,001$ vi è iper-attivazione dei soggetti di controllo rispetto agli schizofrenici (Fig. 5.3.2.5) e ipo-attivazione degli schizofrenici rispetto ai soggetti di controllo (Fig. 5.3.2.10).

Si rileva inoltre iper-attivazione dei pazienti schizofrenici rispetto ai controlli in campo visivo sinistro e mano sinistra con $p < 0,001$ (Fig. 5.3.2.7 - 5.3.2.9).

Cap.6 Conclusioni

Il lavoro svolto in questa tesi ha permesso di trovare la combinazione di parametri migliore per l'analisi di dati da risonanza magnetica funzionale. Attraverso tale combinazione sono state generate le mappe di gruppo relative a 5 soggetti sani e 5 affetti da schizofrenia: su di esse, e su un'ulteriore analisi comprendente tutti i soggetti, è stato operato un confronto con la letteratura, e successivamente un'analisi delle differenze tra i due gruppi. Il paradigma comportamentale applicato è il test di Poffenberger, un protocollo di studio che si basa sulla comunicazione intraemisferica mediante stimolazione visiva e risposta motoria, con riferimento a uno studio presente in letteratura (*Tettamanti et al, 2002*).

Sono stati testati inizialmente diversi livelli di smoothing nella fase di pre-processing delle scansioni funzionali T2, allo scopo di verificare quale portasse miglioramento in termini sia di identificazione delle zone di attivazione che di eliminazione del rumore nelle mappe di attivazione. È stato selezionato uno

smoothing con kernel di 8 mm.

Sono state quindi generate le mappe dei singoli soggetti, utilizzando tre diversi modelli di funzione emodinamica. Tali funzioni sono state arricchite o meno di regressori aggiuntivi ricavati dai parametri di riallineamento delle scansioni funzionali in fase di pre-processing, per un totale di 6 mappe per ogni contrasto: campo visivo destro, campo visivo sinistro, mano destra, mano sinistra e Crossed-Uncrossed Difference. Si è poi provveduto a selezionare alcuni voxel di particolare interesse, e a confrontare i risultati provenienti dai vari modelli con l'andamento reale del segnale BOLD nei suddetti voxel. Il confronto tra le previsioni dei modelli e i dati veri è avvenuto per via numerica: in particolare, per ognuno dei voxel considerati, sono stati calcolati per ognuno dei modelli i residui, i coefficienti di variazione dei parametri beta, e la somma degli scarti quadratici. Mediando tali valori per i 9 voxel complessivamente considerati, si è concluso che la funzione emodinamica "canonical dispersion derivatives" con i parametri di riallineamento come regressori aggiuntivi permette di analizzare i dati nel modo migliore (Valore medi calcolati: somma scarti quadratici con "canonical dispersion derivatives più regressori aggiuntivi" = 6702, con altri modelli 6822, 7330, 10450, 10594, 11239; Coefficiente Variazione per parametro beta corrispondente a "campo visivo destro e mano destra" con "canonical dispersion derivatives più regressori aggiuntivi" = 109, con altri modelli 108, 138, 120, 118; Coefficiente Variazione per parametro beta corrispondente a "campo visivo sinistro e mano destra" con "canonical dispersion derivatives più regressori aggiuntivi" = 137, con altri modelli 128, 133, 145, 163,125; Coefficiente Variazione per parametro beta corrispondente a "campo visivo bilaterale e mano destra" con "canonical dispersion derivatives più regressori aggiuntivi" = 149, con altri modelli 224, 258, 208, 213, 156).

Con queste indicazioni sono state quindi generate le mappe di secondo livello riferite ai due gruppi di soggetti, e confrontate con i risultati dello studio condotto da Tettamanti. Le mappe dei soggetti di controllo hanno evidenziato una lieve concordanza per quanto riguarda l'attivazione della mano sinistra e della Crossed-

Uncrossed Difference, sia da un punto di vista grafico che di zone cerebrali attive. Si rileva una minima corrispondenza di attivazione da un punto di vista grafico per il campo visivo destro, e nessuna concordanza per campo visivo sinistro e mano destra.

Le mappe dei soggetti schizofrenici evidenziano concordanza per l'attivazione del campo visivo destro, sia graficamente che come zone cerebrali attive. Lieve corrispondenza di zone attive per la mano sinistra, e nessuna corrispondenza per campo visivo sinistro e mano destra. Non si rileva attivazione del corpo calloso, a conferma degli studi sulla sua disfunzionalità nel caso di soggetto affetto da schizofrenia.

Le mappe relative a entrambi i gruppi di soggetti, sani e schizofrenici, hanno evidenziato piena concordanza con lo studio condotto da *Tettamanti et al* per quanto riguarda il campo visivo destro, e, a parte una lieve similitudine grafica per la mano sinistra, nessun'altra concordanza per le altre condizioni.

Infine, l'analisi per ricavare le differenze statistiche tra i due gruppi di soggetti ha riportato iper-attivazione per campo visivo destro, mano destra e Crossed-Uncrossed Difference per i soggetti di controllo rispetto agli schizofrenici, e viceversa per campo visivo sinistro e mano sinistra. In particolare è ben evidente l'iper-attivazione in prossimità del corpo calloso nei soggetti di controllo rispetto agli schizofrenici e la ipo-attivazione nei soggetti schizofrenici rispetto ai controlli.

La scarsa concordanza con la letteratura dei risultati ottenuti è da attribuire alla minore quantità di campioni considerati in questa tesi rispetto ad altri studi, che diminuiscono così la validità statistica delle evidenze riportate. Ulteriori studi potranno essere condotti aumentando il numero di soggetti in esame, potendo operare così un'analisi statisticamente più robusta, ed eventualmente riportare maggiori informazioni sulle differenze tra le zone di attivazione dei soggetti affetti da schizofrenia e quelle dei soggetti sani.

Bibliografia

Bellani M, Marzi CA, Savazzi S, Perlini C, Cerruti S, Ferro A, Marinelli V, Sponda S, Rambaldelli G, Tansella M, Brambilla P., **Laterality effects in schizophrenia and bipolar disorder**, *Exp Brain Res.* 2010 Mar;201(2):339-44, (2010)

Bertolino A, Blasi G, Caforio G, Latorre V, De Candia M, Rubino V, Callicott JH, Mattay VS, Bellomo A, Scarabino T, Weinberger DR, Nardini M, **Functional lateralization of the sensorimotor cortex in patients with schizophrenia: effects of treatment with olanzapine**, *Biol Psychiatry* 56:190-197, (2004)

Callicott J.H., Egan M.F., Mattay V.S., Bertolino A., Bone A.D., Verchinski B., Weinberger D.R., **Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia**, *Am. J. Psychiatry* 160, 709- 719, (2003)

Cosgrove KP, Mazure CM, Staley JK., **Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry**, *Biol Psychiat* 62 (8): 847-55 (2007)

Fishman J, Schwartz F, Bertuch E, Lesser B, Rescigno D, Viegner B., **Laterality in schizophrenia. A reaction time study**, *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*; 241: 126-130, (1991)

Friston K. J., Fletcher P., Josephs O., Holmes A., Rugg M. D., & Turner R, **Event related fMRI: Characterizing differential responses**, *NeuroImage*, 7, 30-40, (1998)

Friston K. J., Zarahn E., Josephs O., Henson R. N. A., and Dale A., **Stochastic designs in event-related fMRI**, *NeuroImage* **10**: 607–619, (1999)

Gur RE, Chin S., **Laterality in functional brain imaging studies of schizophrenia**, *Schizophr Bull*; 25: 141–56, (1999)

Hugdahl K., Rund B. R., Lund A., Asbjørnsen A., Egeland J., Landrø N. I., Roness A., Stordal K., Sundet K., Thomsen T., **Brain activation measured with fMRI during a mental arithmetic task in schizophrenia and major depression**, *Am. J. Psychiatry* 161, 286–293 doi: 10.1176/appi.ajp.161.2.286, (2004)

Jezzard P., Rauschecker J. P. & Malonek D., **An *in vivo* model for functional MRI in cat visual cortex**, *Magn. Reson. Med.* **38**, 699–705 (1997)

John Ashburner, Gareth Barnes, Chun-Chuan Chen, Jean Daunizeau, Guillaume Flandin, Karl Friston, Stefan Kiebel, James Kilner, Vladimir Litvak, Rosalyn Moran, Will Penny, Klaas Stephan, Rik Henson, Chloe Hutton, Volkmar Glauche, Jérémie Mattout, Christophe Phillips, **SPM8 Manual**, *Institute of Neurology, UCL London*, (2010)

Kalb, Roland, **Symmetry reversal in schizophrenia**, *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 57(4), (2003)

Kandel E, Schwartz J, Jessel T., **Principles of Neural Science**, 4th ed. p1182. *New York: McGraw-Hill*; (2000)

Kandell E, **Principles of Neural Science**, *McGrawHill*, (1991)

Kircher TT, Liddle PF, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK, **Reversed lateralization of temporal activation during speech production in thought disordered patients with schizophrenia**, *Psychol Med.*;32(3):439-49, (2002)

Mazerolle Erin L, Beyea Steven D, Gawryluk Jodie R, Brewer Kimberly D, Bowen Chris V, D'Arcy Ryan C N, **Confirming white matter fMRI activation in the corpus callosum: co-localization with DTI tractography**, *NeuroImage*; 50(2):616-21, (2010)

Miezin F. M., Maccotta L., Ollinger J. M., Peterson S. E., & Buckner R. L., **Characterizing the hemodynamic response: effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing**. *NeuroImage* 11, 735-759 (2000)

Ogawa S., Lee T.M., Kay A.R., Tank D.W., **Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation**, *Proceedings National Academy of Science*, 87: 9868-9872, (1990)

Ogawa S., Tank D.W., R. Menon R.S., Ellermann J.M., Kim S. G., Merkle H. and Ugurbil K., **Intrinsic Signal Changes Accompanying Sensory Stimulation: Functional Brain Mapping With Magnetic Resonance Imaging**, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 89, 5951-5955, (1992)

Peter Jezzard, Paul M. Matthews, Stephen M. Smith, **Functional MRI: An Introduction to Methods**, *Oxford University Press*; p. 13, (2001)

Peter Jezzard, Paul M. Matthews, Stephen M. Smith, **Functional MRI: An Introduction to Methods**, *Oxford University Press*; (2001)

Poffenberger AT, **Reaction time to retinal stimulation with special reference to the time lost in conduction through nervous centers**, *Arch Psychol* 23: 1-73, (1912)

Price C. J., Veltman D. J., Ashburner J., Josephs O., & Friston K. J., **The critical relationship between the timing of stimulus presentation and data acquisition in blocked designs with fMRI**, *Neuroimage*, 10(1), 36-44, (1999)

Roy C.S. and Sherrington C.S., **On the regulation of the blood supply of the brain**, *Journal of Physiology, (London)*, 11, 85-108, (1890)

Schroder J, Wenz F, Schad LR, Baudenistel K, Knopp MV, **Sensorimotor cortex and supplementary motor area changes in schizophrenia: A study with functional magnetic resonance imaging**, *Br J Psychiatry* 167:197-201, (1995)

Schummers J., Yu H., Sur M., **Tuned Responses of Astrocytes and Their Influence on Hemodynamic Signals in the Visual Cortex**, *Science*, 320(5883), 1638-1643, (2008)

Selemon L.D, Rajkowska G, and Goldman-Rakic P.S., **Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex: A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17**, *Archives of General Psychiatry*, 52:805-818, (1995)

Sommer et al., **Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis**, *British Journal of Psychiatry*, 178,344-51, (2001)

Sommer IE, Ramsey NF, Kahn RS, **Language lateralization in schizophrenia, an fMRI study**, *Schizophr Res*;52:57–67, (2001)

Tettamanti M., Paulesu E., Scifo P., Maravita A., Fazio F., Perani D., & Marzi C. A., **Interhemispheric transmission of visuomotor information in humans: fMRI evidence**, *Journal of Neurophysiology* 88, 1051–1058, (2002)

Ward, **Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia**, *Schizophrenia Res.*, 22(3),197-213, (1996)

Wright, **Testing for laterality differences in regional brain volumes**, *Arch. Gen. Psychiatry*, 57(5),11-21, (2000)