

COMPITI E SUDDIVISIONE FONDI TRA LE UNITÀ DI RICERCA  
prot. 2005027850

<b>Coordinatore Scientifico</b>	Gian Luca ROMANI
<b>Ateneo</b>	Università degli Studi "G. d'Annunzio" CHIETI-PESCARA
<b>Titolo della Ricerca</b>	INTEGRAZIONE MULTIMODALE DI TECNICHE DI IMAGING STRUTTURALE E FUNZIONALE PER LO STUDIO DELLA CONNETTIVITA' CEREBRALE
<b>Finanziamento assegnato</b>	Euro 203.000
<b>Durata</b>	24 Mesi

## Obiettivo della Ricerca

*L'obiettivo del presente progetto di ricerca è lo sviluppo di metodi di analisi di dati di neuroimaging funzionale multimodale e l'applicazione di questi metodi a studi di connettività cerebrale. Lo studio dell'attività cerebrale mediante tecniche di neuroimaging ha, grazie agli studi recenti, aumentato notevolmente le conoscenze della comunità scientifica. L'integrazione multimodale, ovvero l'uso combinato o simultaneo di tecniche di imaging complementari dal punto di vista della risoluzione spaziale e temporale, o dal punto di vista informativo (strutturale, funzionale-metabolico, elettrofisiologico), unito ad un metodo di analisi dei dati che sfrutti in modo appropriato la complementarietà dei dati stessi, ha già fornito risultati di notevole interesse per quanto riguarda l'individuazione di networks di attivazione durante particolari attività sensorimotorie o cognitive. E' quindi di particolare interesse sviluppare nuove e più raffinate tecniche di integrazione multimodale con lo scopo di definire una tecnica di indagine del cervello che ne colga i diversi aspetti fisiopatologici. In particolare è di notevole interesse lo studio della connettività cerebrale. La recente crescita dell'interesse della comunità scientifica nei confronti della connettività cerebrale è legato all'emergere a sua volta del concetto di integrazione funzionale negli studi di neuroscienze cognitive. La connettività tra aree cerebrali specializzate costituisce la base dell'emergenza di networks di attivazione nell'attività cerebrale e può essere stabilita mediante diversi tipi di dati sperimentali. La connettività anatomica è definita dall'esistenza di connessioni anatomiche tra aree cerebrali, la connettività funzionale è definita esclusivamente dai dati funzionali quando questi evidenziano, grazie al paradigma sperimentale e all'analisi delle attivazioni, un flusso di informazioni da un'area ad un'altra. Non è detto che questa connettività funzionale rispecchi esattamente quella anatomica, in quanto i circuiti coinvolti possono essere molto più complessi. Per questo è opportuno introdurre il concetto di connettività efficace, la quale è basata su modelli di interazione tra aree corticali fondati sulla conoscenza di connessioni anatomiche. Si tratta quindi di una connettività basata su ipotesi neurobiologiche che viene confrontata con dati sperimentali funzionali. E' chiaro che lo studio dell'integrazione funzionale e più in generale dell'attivazione di networks distribuiti nel cervello necessita sia di elevata risoluzione spaziale che di elevata risoluzione temporale. E' necessaria da un lato un'elevata risoluzione spaziale per individuare aree attivate con precisione, e dall'altro un'elevata risoluzione temporale per analizzare la dinamica di attivazione oltre alle relazioni di connettività tra aree diverse. L'idea alla base di questo progetto di ricerca è che lo studio della connettività possa progredire con l'uso integrato di tecniche di neuroimaging multimodale. Inoltre, lo studio della connettività darà i risultati più rilevanti se condotto in vivo sul cervello umano ed in particolare in modo non invasivo, in quanto questa modalità consente di reperire facilmente pazienti e soggetti volontari nonché di effettuare studi longitudinali (ad esempio plasticità, apprendimento, recupero dopo stroke ecc.). Senza quindi trascurare l'importanza degli studi su animali o degli studi invasivi, abbiamo concentrato l'attività esclusivamente sulla metodologia e sulle applicazioni non invasive. In questo progetto proponiamo di migliorare le tecniche di imaging multimodale e le metodologie di analisi dei dati, sia utilizzando nuovi metodi di analisi, sia sviluppando nuove tecniche di integrazione di dati diversi. In generale le tre tipologie di dati che saranno integrati sono: 1) dati di attivazione ad alta risoluzione temporale (elettrofisiologici - EEG/MEG), 2) dati di attivazione funzionale ad alta risoluzione spaziale (emodinamici-metabolici, fMRI), 3) dati di connettività funzionale e strutturale (TMS, DTI). L'obiettivo finale del progetto sarà la selezione di una metodologia integrata per lo studio della connettività cerebrale che verrà validata mediante alcuni paradigmi sperimentali e che potrà essere successivamente applicata a studi neurofisiologici e clinici.*

## Innovazione rispetto allo stato dell'arte nel campo

*La ricerca proposta nel presente progetto riguarda le metodologie di studio mediante neuroimaging funzionale della connettività cerebrale. In particolare si vogliono studiare e applicare metodi di imaging funzionale multimodale, e valutarne l'impatto, nello studio della connettività cerebrale. Questo argomento è di grande attualità per la comunità scientifica e rappresenta un'importante linea di sviluppo delle neuroscienze sia di base che cognitive. Infatti, la disponibilità sempre più diffusa di strumenti di imaging funzionale cerebrale non invasivo coincide con l'emergere nelle neuroscienze del concetto di integrazione funzionale, intesa come la cooperazione nell'attività cerebrale di diverse aree funzionali specializzate. Inoltre, lo studio della connettività ha una rilevanza fondamentale non solo nelle neuroscienze ma anche nella neurofisiopatologia. Basti pensare a tutte le patologie che determinano un deficit di connettività come le malattie neurodegenerative, le lesioni da ischemia o ictus. Da questo punto di vista è importante osservare che solo i metodi non invasivi consentono di ottenere immagini dell'intero encefalo durante la sua attività. In conseguenza di questo aumentato interesse, sono state recentemente sviluppate nuove metodologie di studio della connettività sia funzionale che strutturale. Ciò che tuttora appare come una lacuna nel panorama di queste nuove metodologie, è l'uso prevalente di dati unimodali, anziché dati multimodali. I tempi sono quindi maturi per proporre una combinazione di dati sulla connettività funzionale e*

strutturale da un lato, e funzionale emodinamica-metabolica e elettrofisiologica dall'altro, che costituisce uno sviluppo naturale delle tecniche esistenti e consentirà uno studio più accurato della connettività cerebrale. Pertanto il presente progetto è focalizzato sulla multimodalità e la sua applicazione allo studio della connettività. Punti qualificanti del presente progetto sono l'uso di tecnologie che rappresentano lo stato dell'arte attuale nel campo del neuroimaging, la proposta di metodi innovativi di analisi dei dati, e l'applicazione ad un argomento di rilevante interesse scientifico. La capacità del team di portare avanti il programma di ricerca è dimostrata dalle numerose pubblicazioni sull'argomento e dall'inserimento in network di ricerca a livello internazionale. La composizione del team comprende competenze di primo piano a livello nazionale e riflette diverse specializzazioni nelle diverse tecnologie di neuroimaging e di sviluppo metodologico nell'analisi dati. Il programma si propone di sfruttare queste diverse competenze in modo sinergico.

## **Criteri di verificabilità**

**I ANNO:**

**Attività A:**

- 1) Generazione di modelli di testa realistici per almeno cinque soggetti volontari
- 2) Ricostruzione delle serie temporali delle attività bioelettriche delle sorgenti
- 3) Generazione di un modello per il calcolo diretto dell'attività emodinamica e bioelettrica

**Attività B:**

- 1) Generazione di immagini dei percorsi di fibre nervose a partire dalle immagini MRI in diffusione
- 2) Generazione di un modello di connessioni strutturali a partire dalle immagini dei percorsi di fibre nervose per lo studio della connettività
- 3) Generazione di un modello di connessioni strutturali a partire dalle immagini dei percorsi di fibre nervose per lo studio della coerenza

**Attività C:**

- 1) Acquisizione di immagini MRI strutturali ad alta risoluzione di almeno cinque soggetti volontari
- 2) Acquisizione di immagini MRI in diffusione per il calcolo del percorso delle fibre nervose in cinque soggetti volontari
- 3) Acquisizione di immagini funzionali (con EEG ad alta risoluzione, MEG, e fMRI) di attività spontanea in almeno cinque soggetti volontari
- 4) Acquisizione di immagini funzionali (con EEG ad alta risoluzione, MEG, e fMRI) di attivazioni semplici di aree primarie sensorimotorie in almeno cinque soggetti volontari
- 5) Acquisizione di immagini funzionali di attività correlata a compiti cognitivi (con EEG ad alta risoluzione, MEG, e fMRI) in almeno cinque soggetti volontari.

**Attività D:**

- D1.1 Acquisizione del tracciato EEG durante stimolazione TMS in 3 soggetti sani;
- D1.2 Sviluppo di prototipi di una procedura per la rimozione dell'artefatto da stimolo dai tracciati elettrici.
- D2 Acquisizione di MEP col paradigma del doppio stimolo intra-emisferico in veglia-sonno REM-sonno NREM in 5 soggetti.
- D3.1 Acquisizione dell'attività cerebrale in regione rolandica destra e sinistra nelle quattro condizioni: rilassamento (Relax), Stimolazione del nervo mediano (Sensoriale), Contrazione muscolare isometrica (Motoria), Simultanea contrazione isometrica e stimolazione del nervo che controlla il muscolo attivato (Sensori-Motoria) in 10 soggetti sani e 5 pazienti affetti da sclerosi multipla;
- D3.2 Valutazione dell'attività in regione sensoriale (sorgenti cerebrali attivate dalla stimolazione del nervo mediano) ed in regione motoria (coerenza cortico-muscolare) e della loro variazione per la concomitante attivazione sensori-motoria (condizione Sensori-Motoria rispetto alle Sensoriale e Motoria) nei soggetti sani.
- D4.1 In 3 soggetti sani, acquisizione dei dati MRI strutturali ed fMRI durante stimolazione sensoriale, movimento di apertura e chiusura della mano, ed il test di memoria episodica standardizzato succitato.
- D4.2 Valutazione durante stimolazione rTMS in 5 soggetti sani durante un test di memoria episodica standardizzato: paradigma A) regioni fronto-parietali destre e sinistre; paradigma B) regioni intraparietali destre e sinistre.

**II ANNO**

**Attività A:**

- 1) Generazione degli algoritmi per lo studio della connettività mediante i metodi SEM, MAR, DTF, PDC, sincronizzazione.
- 2) Generazione degli algoritmi per lo studio della connettività mediante il metodo DCM

**Attività B:**

- 1) Generazione degli algoritmi per lo studio della connettività
- 2) Generazione degli algoritmi per lo studio della coerenza

**Attività C:**

- 1) Applicazione dei metodi di multimodali di studio della connettività alle immagini funzionali di attività spontanea nei cinque soggetti volontari esaminati
- 2) Applicazione dei metodi di multimodali di studio della connettività alle immagini funzionali di attivazioni semplici di aree primarie sensorimotorie nei cinque soggetti volontari esaminati
- 3) Applicazione dei metodi di multimodali di studio della connettività alle immagini funzionali di attività correlata a compiti cognitivi nei cinque soggetti volontari esaminati

**Attività D:**

- D1.1 Acquisizione del tracciato EEG durante stimolazione TMS nei 6 soggetti sani;
- D1.2 ci si attende una descrizione del flusso d'attivazione anche nella componente interemisferica nei primi millisecondi dallo stimolo TMS, dopo aver ottenuto un'efficace rimozione dell'artefatto da stimolo;
- D2 Acquisizione di MEP col paradigma del doppio stimolo intra-emisferico in veglia-sonno REM-sonno NREM nei 10 soggetti. Si attende una riduzione via via più marcata della connettività interemisferica in funzione dello stato di coscienza (veglia-sonno NREM-sonno REM);
- D3.1 Acquisizione dell'attività cerebrale in regione rolandica destra e sinistra nelle quattro condizioni: rilassamento (Relax), Stimolazione del nervo mediano (Sensoriale), Contrazione muscolare isometrica (Motoria), Simultanea contrazione isometrica e stimolazione del nervo che controlla il muscolo attivato (Sensori-Motoria) nei 15 pazienti affetti da sclerosi multipla. Verrà inoltre

acquisita l'attività cerebrale durante la stimolazione sensoriale del pollice e mignolo della mano paretica e non paretica in 10 pazienti affetti da ictus mono-laterale. Ci si attende che la connettività cortico-muscolare nei pazienti con sclerosi multipla sia caratterizzata da proprietà osservate in stato di affaticamento nel sano (minor reclutamento neuronale maggiormente accoppiato all'attività muscolare); nei pazienti con ictus ci si attende che la connettività intra-corticale risulti alterata in stato di riposo e durante l'elaborazione del semplice stimolo sensoriale nel lato lesa rispetto al lato contro-lesionale ed i controlli.

D4.1 Nel soggetti sani, dopo acquisizione dei dati MRI strutturali ed fMRI durante stimolazione sensoriale ed il movimento di apertura e chiusura della mano, si effettuerà lo studio TMS+EEG. Ci si attende un potenziamento degli effetti di interazione corticale indotti dalla stimolazione TMS, a seguito del posizionamento della bobina TMS basato sull'integrazione MRI strutturale e funzionale rispetto al posizionamento utilizzando solo le informazioni di MRI strutturale.

## Elenco delle Unità di Ricerca

<b>Sede dell'Unità</b>	Università degli Studi "G. d'Annunzio" CHIETI-PESCARA
<b>Responsabile Scientifico</b>	Gian Luca ROMANI
<b>Finanziamento assegnato</b>	Euro 79.000

### Compito dell'Unità

L'UO di Chieti svolgerà in primo luogo un ruolo di coordinamento della ricerca di tutte le UO. In particolare si farà carico della corretta temporizzazione delle attività distribuite tra diverse UO. Inoltre l'UO di Chieti svilupperà una parte degli algoritmi tra cui in particolare la coerenza con vincoli a priori di connettività strutturale e la dynamic causal modelling per dati multimodali. Infine l'UO di Chieti sarà il centro di riferimento del progetto per l'acquisizione di dati multimodali. In particolare questa UO dispone di un tomografo MRI a 1,5 T per l'acquisizione di immagini funzionali, di un sistema MEG a 153 canali a copertura completa dello scalpo e un sistema EEG a 32 canali compatibile con la risonanza magnetica per l'acquisizione di dati EEG-fMRI simultanei. Questa UO avrà inoltre la responsabilità di svolgere le seguenti attività:

- 1) *Fusione di dati funzionali multimodali* La prima attività di questa UO è quella di sviluppare tecniche di integrazione multimodale di dati di neuroimaging funzionale finalizzate allo studio della connettività funzionale. L'obiettivo collegato a questa attività è quello di ottenere una tecnologia di acquisizione e analisi dati multimodale che consenta lo studio della dinamica di networks di attivazione. In pratica questa attività consiste nella fusione di dati funzionali ad alta risoluzione spaziale (fMRI) con dati ad alta risoluzione temporale (EEG/MEG).
- 2) *Fusione di dati funzionali e di dati strutturali* Con riferimento al concetto precedentemente illustrato di connettività efficace, è importante introdurre nei modelli di connettività funzionale le conoscenze acquisite sulle connessioni anatomiche tra aree cerebrali. Pertanto la seconda attività di questa UO sarà lo studio di tecniche di introduzioni di informazioni strutturali nelle tecniche di analisi di connettività funzionale. Qui l'obiettivo è di allargare l'integrazione a dati anatomici oltre che funzionali, con particolare riferimento all'individuazione di fibre nervose intracerebrali (fiber tracking) a partire da immagini MRI in diffusione (diffusion tensor imaging, DTI) fornite dalla UO di Pisa.
- 3) *Acquisizione dati funzionali multimodali* La terza attività di questa UO sarà di acquisire dati specifici, per l'applicazione dei metodi di analisi sviluppati, mediante tecniche di neuroimaging (fMRI, MEG, EEG, e EEG/fMRI simultanei). La capacità di questa UO di svolgere i compiti assegnati nell'ambito del progetto è assicurata dalla esperienza del gruppo di ricerca sia nel campo sperimentale che in quello dello sviluppo teorico di metodi di analisi e comprovata da un elevato numero di pubblicazioni su riviste internazionali.

---

<b>Sede dell'Unità</b>	Università degli Studi di ROMA "La Sapienza"
<b>Responsabile Scientifico</b>	Serenella SALINARI
<b>Finanziamento assegnato</b>	Euro 30.000

### Compito dell'Unità

Questa UO avrà la responsabilità di

- 1) *registrare un insieme di dati EEG ad alta risoluzione in soggetti sani volontari nelle condizioni sperimentali definite dal consorzio.*
- 2) *generare dei modelli geometrici e matematici che caratterizzano la conduzione di volume della testa, per i soggetti coinvolti nel progetto di ricerca*
- 3) *stimare l'attività corticale per mezzo del modello di testa realistico dei soggetti, facendo uso dell'integrazione multimodale di dati EEG ad alta risoluzione, di dati MEG, e di dati fMRI misurati dal medesimo soggetto. L'integrazione multimodale permetterà la valutazione precisa dell'attività corticale usando il modello di testa realistico di ogni soggetto coinvolto nell'esecuzione della task cognitiva.*
- 4) *stimare la connettività corticale funzionale fra specifiche regioni di interesse corticali con i metodi avanzati di PDC e di DTF, per ciascuno dei soggetti registrati, usando le serie temporali di densità di corrente corticale ricavate tramite la stima ottenuta dall'integrazione multimodale di EEG, MEG e fMRI. Si sottolinea che la presente unità di ricerca ha le capacità tecniche di*

*eseguire quanto detto grazie anche all'uso delle risorse EEG ad alta risoluzione presenti al dipartimento di Fisiologia Umana di Roma, Università "La Sapienza"; ed alla supervisione tecnica del Dr. Febo Cincotti, partecipante del presente progetto di ricerca. Inoltre la capacità tecnica di realizzare l'integrazione multimodale e la stima della connettività è garantita dalla serie di pubblicazioni della Prof. Salinari e del Dr. Cincotti strettamente correlate agli obiettivi scientifici indirizzati in questo progetto.*

---

<b>Sede dell'Unità</b>	Università "Campus Bio-Medico" ROMA
<b>Responsabile Scientifico</b>	Paolo Maria ROSSINI
<b>Finanziamento assegnato</b>	Euro 54.000

### **Compito dell'Unità**

*Questa è una unità interdisciplinare, che riunisce competenze differenti (fisiologiche, tecnico-ingegneristiche, fisiche, neurofisiologiche e psicologiche) situate in laboratori separati sul territorio nazionale, ma ad alto grado di integrazione, come già dimostrato in passato. Il proposito dell'UO è di affrontare con metodologie all'avanguardia e complementari fra loro, più punti di vista del fenomeno della connettività cerebrale funzionale (che indichiamo qui a seguire col termine connettività) intesa nei differenti aspetti di connettività anatomica, co-attivazione, sincronia dell'attività delle regioni neuronali reclutate durante un processo cerebrale. Essa inoltre coinvolge l'accoppiamento funzionale fra aree cerebrali differenti (connettività cortico-corticale) e/o con recettori (connettività periferico-centrale) e/o effettori periferici (connettività cortico-muscolare). Aspetto di fondamentale rilevanza, è la modifica dei livelli di connettività nelle differenti condizioni fisiologiche (sonno, veglia, compiti cognitivi) e fisiopatologiche (stroke, sclerosi multipla). La multi-fattorialità del fenomeno pone l'esigenza dell'interdisciplinarietà dei metodi d'approccio, così da integrare le informazioni anatomiche (MRI) con quelle funzionali metaboliche (fMRI) e neurofisiologiche (elettroencefalografia EEG, magnetoencefalografia MEG, elettromiografia EMG, stimolazione magnetica transcranica TMS). Inoltre, mediante metodiche non invasive (rTMS), verrà indirettamente indagato il ruolo funzionale di gruppi neuronali specifici all'interno di una rete funzionale. I seguenti temi verranno affrontati nell'ambito di questo progetto:*

- 1) connettività cortico-corticale studiata mediante TMS+EEG (tasks motorie e cognitive). Claudio Bonato, Lab. di Neurofisiologia, IRCCS Brescia*
- 2) connettività cortico-corticale studiata con TMS per via transcallosa in varie condizioni fisiologiche (veglia, sonno). Gino De Gennaro, Dip Psicologia, Università "La Sapienza", Roma*
- 3) connettività cortico-muscolare (EEG/MEG-EMG) e cortico-corticale in pazienti con stroke e con sclerosi multipla. Franca Tecchio, CNR-ISTC, Ospedale FBF, Roma*
- 4) connettività cortico-corticale: integrazione TMS-MRI-fMRI, Filippo Carducci, Fisiologia Umana, Università "La Sapienza", Roma*

---

<b>Sede dell'Unità</b>	Università degli Studi di PISA
<b>Responsabile Scientifico</b>	Mirco COSOTTINI
<b>Finanziamento assegnato</b>	Euro 40.000

### **Compito dell'Unità**

*Il gruppo multidisciplinare di Pisa comprende il dipartimento di Neuroscienze ed il dipartimento di Fisica dell'Università di Pisa che operano in collaborazione con il Laboratorio di Risonanza Magnetica dell'Istituto Scientifico Stella Maris di Pisa. Questa UO dispone di un tomografo a risonanza magnetica a 1,5 T e di un sistema EEG. La competenza specifica di questa UO è l'acquisizione di dati di imaging del tensore di diffusione (DTI), nonché gli ulteriori metodi di indagine che si basano su tali dati DTI: il Fiber Tracking, ovvero "trattografia delle fibre", che consente di estrarre utili informazioni sulla connettività cerebrale, e la localizzazione della sorgente del segnale EEG che utilizza i dati DTI per ottenere un modello realistico in termini di conducibilità anisotropa. Inoltre ha competenza nell'acquisizione di dati di Risonanza Magnetica funzionale (fMRI), tecnica che può essere utilizzata per il completamento e la validazione delle due applicazioni descritte precedentemente. Questa UO avrà le seguenti responsabilità:*

- 1) Acquisizione dei dati di imaging del tensore di diffusione*
- 2) Generazione di modelli strutturali di connettività secondo il percorso delle fibre nervose ricostruito a partire dalle immagini del tensore di diffusione*
- 3) Generazione di modelli realistici della testa come volume di conduzione in termini di conducibilità anisotropa*
- 4) Acquisizione di dati di fMRI per verifica e validazione.*