

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"



FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

**DOTTORATO DI RICERCA IN "IMAGING MOLECOLARE"
XXIV CICLO
DIR. PROF. M. SALVATORE**

TESI DI DOTTORATO

**Connettività inter-emisferica: studio integrato
mediante trattografia e Risonanza Funzionale
nei Soggetti Normali ed in pazienti con
Agenesia del Corpo Calloso**

Relatore:

Chiar.mo Prof.

Arturo Brunetti

Candidato:

Dott. Marco Ferraioli

ANNO ACC. 2010/2011

INDICE

§ 1. INTRODUZIONE.....	2
1.1 Anatomia del Corpo Calloso e note di fisiopatologia.....	2
1.2 Agenesia del Corpo Calloso.....	3
1.3 Risonanza Magnetica: DTI e trattografia	5
1.4 RS-fMRI: studi a riposo e durante esecuzione di task	7
1.5 Scopo dello studio	8
§ 2. MATERIALI E METODI	8
2.1 Pazienti.....	8
2.2 Metodologia.....	9
2.2.1 <i>Imaging anatomico</i>	9
2.2.2 <i>DTI</i>	10
2.2.3 <i>RS-fMRI</i>	11
§ 3. RISULTATI.....	14
§ 4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	21
BIBLIOGRAFIA.....	24

§ 1. INTRODUZIONE

1.1 Anatomia del Corpo Calloso e note di fisiopatologia

Il corpo calloso è la più grande struttura di connessione di sostanza bianca presente nell'encefalo umano e trasferisce informazioni attraverso gli emisferi cerebrali destro e sinistro (1).

Esso si forma a livello della linea mediana tra l'8^a e la 20^a settimana di gestazione (2) e le sue fibre mieliniche, penetrando entro gli emisferi, partecipano alla costituzione della volta dei ventricoli laterali, per poi irradiarsi in gran parte nei centri semiovali (3).

In una sezione sagittale mediana il corpo calloso appare come una lamina quadrilatera di colore bianco a direzione pressoché orizzontale, incurvata all'estremità anteriore e a quella posteriore (3).

Si distinguono in esso le seguenti parti: il tronco che ne costituisce la porzione principale, il ginocchio che costituisce la porzione anteriore ripiegata e che continua in una sorta di cuneo chiamato rostro, e posteriormente lo splenio che ne è la parte più spessa (3).

La più alta densità di grandi fibre (3-5 μm) si trova nell'istmo e nello splenio posteriore, che proiettano alle aree motoria e somatosensoriale, mentre la più alta densità di piccole fibre si trova a livello del ginocchio e del rostro, con connessioni alla corteccia associativa prefrontale e temporo-parietale (4).

Nella porzione media il corpo calloso dà inserzione al setto pellucido, mentre posteriormente aderisce alle fibre trasversali del fornice (3); lo splenio si adagia sulla lamina quadrigemina del mesencefalo e prende rapporti con i tubercoli superiori e con l'epifisi (3).

Le radiazioni del corpo calloso si estendono in direzione trasversale per unire fra loro i due emisferi telencefalici e formano, sia in avanti verso il lobo frontale sia indietro verso il lobo occipitale, due sistemi di fibre ad arco rispettivamente con concavità anteriore e posteriore (forceps minor e forceps maior) (3).

Le fibre del ginocchio mettono in connessione le porzioni anteriori e orbitarie dei lobi frontali, mentre quelle dello splenio provengono dal giro temporale medio, dal giro del cingolo, dal precuneo e specialmente dalla corteccia occipito-parietale (3).

Funzionalmente, il ruolo predominante del corpo calloso è quello di trasferire informazioni tra i due emisferici cerebrali (1).

Lesioni nel suo contesto determinano disturbi mentali, con incoordinazione dell'ideazione, modificazioni del carattere e specialmente alterazione nell'esecuzione dei movimenti (aprassia motoria), legati al mancato trasferimento di tali informazioni da un emisfero all'altro (3).

1.2 Agenesia del Corpo Calloso

La disgenesia callosa (CD) è una infrequente anomalia congenita nella quale si vengono a creare fibre di connessione aberranti di sostanza bianca, a causa del fallimento del loro incrocio attraverso la linea mediana (5).

E' la più comune anomalia riscontrata in associazione ad altre malformazioni del Sistema Nervoso Centrale, con una incidenza di circa 0.5-70 / 10.000 nascite (2).

Generalmente questa anomalia viene diagnosticata nella prima infanzia, e quando isolata mostra un'incidenza maggiore nel sesso maschile (2).

La disgenesia callosa può mostrarsi come un parziale difetto del CC (come ad esempio la perdita del corpo o dello splenio, con presenza di un residuo rostrale), come una omogenea riduzione delle dimensioni (ipoplasia), o come completa perdita della commessura (agenesia) (6); in caso di agenesia parziale la porzione caudale del corpo calloso è assente e la zona viene talvolta occupata da una formazione lipomatosa (7).

Nelle agenesie del corpo calloso, le immagini radiografiche mostrano ventricoli laterali malformati (deformazione ad "ala di pipistrello"), e su sezioni istologiche dell'intero encefalo si evidenziano fasci di sostanza bianca orientati in senso antero-posteriore (7).

L'agenesia del corpo calloso è riscontrabile in pazienti con ritardo mentale o in individui clinicamente normali (7).

Questa malformazione determina soltanto difetti minimi nei soggetti affetti, anche agli esami neuropsicologici, a differenza di quei pazienti con sezione chirurgica del corpo calloso che presentano chiari sintomi di disconnessione emisferica (7).

Nel 50-80% dei casi, la disgenesia del corpo calloso si associa a sindromi e/o malformazioni (2). Anomalie della linea mediana possono essere rappresentate da lipomi dorsali, cisti interemisferiche e ipoplasia vermiciana inferiore (2).

Altre anomalie possono essere di tipo facciale, spinale ed oculare, mentre eterotopie di griglia, lissencefalia e schizencefalia sono le più caratteristiche malformazioni corticali associate (2).

Le più comuni manifestazioni cliniche sono rappresentate da epilessia, ritardo dello sviluppo mentale, microcefalia, ipopituitarismo da malfunzionamento ipotalamico ed ipertelorismo (2).

Mutazioni mendeliane, mutazioni sporadiche di un singolo gene e alterazioni genetiche complesse (che potrebbero avere un substrato misto di mutazioni sporadiche ed ereditarie) potrebbero avere un ruolo nell'etiologia della disgenesia callosa, ma in circa il 75% dei casi di disgenesia completa non si riesce ad identificare la causa (1).

1.3 Risonanza Magnetica: DTI e trattografia

Lo sviluppo in Risonanza Magnetica dell'Imaging del Tensore di Diffusione, unitamente alla trattografia delle fibre, ha aperto una nuova possibilità nello studio dell'anatomia della sostanza bianca (8).

La tecnica è basata sul fatto che la diffusività delle molecole di acqua dipende dal principale orientamento dei tratti di fibre all'interno della sostanza bianca (9).

Applicando questo metodo ai tratti di fibre trans-callosi del cervello umano normale, è emerso un nuovo schema di organizzazione che descrive la struttura del corpo calloso, e suggerisce che lo stesso è coinvolto nella coordinazione motoria e

supplementare motoria molto più di quanto precedentemente si pensasse (classificazione di Witelson) (1).

In particolare è stato notato che le bande di fibre callose motorie attraversano il corpo calloso in una localizzazione molto più posteriore rispetto a quanto precedentemente indicato (9).

Lo studio trattografico DTI di soggetti normali ha mostrato che le fibre di sostanza bianca, passando attraverso il corpo calloso omotopicamente, connettono regioni corticali omologhe dei due emisferi (8); connessioni tra regioni corticali non omologhe non sono state osservate utilizzando la tecnica DTI nei volontari sani (8).

Nell'agenesia parziale del corpo calloso, i tratti di fibre convergono da tutte le regioni del cervello verso una porzione di ginocchio parzialmente sviluppata e si congiungono con il sito omologo controlaterale (5).

Sia nell'agenesia completa che in quella parziale, fibre di entrambi gli emisferi falliscono il loro incrocio attraverso la linea mediana, formando degli spessi fasci di fibre eterotopiche mielinizzate a decorso antero-posteriore, chiamati fascicoli callosi longitudinali, o anche bande di Probst (5; 6).

Inoltre, nell'agenesia parziale del corpo calloso, apparentemente vicino alla banda di Probst, è stata identificata in diversi casi una struttura chiamata banda sigmoide: questo lungo ed eterotopico tratto commissurale sembra connettere il lobo frontale di un lato con la corteccia parieto-occipitale di quello opposto (1).

Precedenti osservazioni suggeriscono che quando lo sviluppo del cervello umano è compromesso, alcune proprietà delle fibre aberranti sono conservate (come la

topografia lato per lato), mentre altre sono profondamente sovvertite, portando alla formazione di grandi ed anomali tratti di sostanza bianca (6).

E' veramente interessante il fatto che individui con parziale agenesia callosa dimostrino un'ampia variabilità delle connettività interemisferica, che non può essere spiegata semplicemente attraverso un modello di interruzione dello sviluppo calloso (8).

Queste bande aberranti presenti nelle disgenesie callose sono presumibilmente funzionali, tuttavia non è noto se il loro ruolo sia compensatorio o maladattativo (6).

1.4 RS-fMRI: studi a riposo e durante esecuzione di task

Studi funzionali precedentemente pubblicati dimostrano come l'agenesia del corpo calloso elimini il maggiore meccanismo di connettività interemisferica durante il listening ed il finger tapping test (10); in aggiunta, studi in pazienti callotomizzati per il trattamento di epilessia non responsiva ai farmaci (epilessia intrattabile) dimostrano la perdita della connettività interemisferica di base (resting), con preservazione dei circuiti di connessione intra-emisferica in tutti i sistemi esaminati (11).

Altre ricerche che associano le tecniche trattografiche con la misurazione funzionale della mappa del campo visivo umano, mostrano un'organizzazione spaziale e funzionale delle fibre occipitali all'interno dello splenio (12); le mappe visive dorsali inviano proiezioni nella porzione mediana dello splenio mentre le mappe visive più anteriori inviano proiezioni attraverso l'angolo antero-inferiore di esso (12).

Inoltre, nella maggior parte dei soggetti esaminati, la mappa funzionale dello splenio suggerisce che la rappresentazione corticale "fovea-periferia" delle fibre di

connessione risulta organizzata lungo una direzione antero-posteriore all'interno dello splenio stesso (12).

1.5 Scopo dello studio

Lo scopo del nostro lavoro è quello di valutare, utilizzando un approccio multiparametrico, i pattern di connettività morfologica e funzionale tra gli emisferi cerebrali in presenza di agenesia del corpo calloso (ACC).

§ 2. MATERIALI E METODI

2.1 Pazienti

Due pazienti con ACC completa, uno con ACC parziale e 10 volontari sani sono stati studiati mediante acquisizione del tensore di diffusione (DTI) per lo studio delle fibre associative di sostanza bianca, e mediante esame RM funzionale durante resting-state (RS-fMRI), per lo studio della connettività inter-emisferica corticale.

Il paziente con agenesia parziale (PAT1, maschio, 24 anni, mancanza dello splenio) non aveva anamnesi epilettica né altre alterazioni RM strutturali identificabili.

Il primo paziente con agenesia totale (PAT2, maschio, 24 anni) aveva una storia di crisi epilettiche parziali ben controllate farmacologicamente, presentava allo studio RM di base una grossa cisti interemisferica ed una diffusa eterotopia di grigia/displasia corticale in regione temporo-parietale sinistra.

Il secondo paziente con agenesia totale (PAT3, maschio, 20 anni) aveva una storia di crisi comiziali tendenti alla generalizzazione, presentava ipertrofia della commessura anteriore, e mostrava all'esame RM morfologico una limitata area micropoligirica parietale sinistra, in assenza di evidenziabili eterotopie.

I dieci soggetti sani di controllo (6 maschi, età media 26.3 ± 4.2 anni) sono stati reclutati tra pazienti ambulatoriali che si recavano presso il nostro Dipartimento allo scopo di eseguire esami RM per diversi motivi; criteri di esclusione erano l'evidenza di malattie cardiovascolari, metaboliche, neurologiche e psichiatriche, precedenti patologie encefaliche richiedenti ospedalizzazione, uso di droghe e/o alcool; la metodica RM di base escludeva sia patologie organiche sia alterazioni di segnale aspecifiche del tessuto encefalico.

Sia i pazienti che i controlli erano destrimani.

2.2 Metodologia

E' stato impiegato un magnete a 3 Tesla (Magnetom Trio, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany).

2.2.1 Imaging anatomico

I dati anatomici sono stati studiati con una sequenza 3D T1 ad alta risoluzione, con preparazione della magnetizzazione mediante impulso di inversione per ottimizzare il contrasto tra sostanza grigia e sostanza bianca (Magnetization-Prepared Gradient-

Echo - MPRAGE, voxel isotropico 1 mm³, matrice di acquisizione 192x256x160, TI/TR/TE 900/1900/3.4 ms).

2.2.2 DTI

Lo studio DTI (TR/TE 5000/83ms, 40 scansioni contigue, voxel 1.8x1.8.3mm³, 64 direzioni, B-factors: 0 e 1000mm/sec²) è stato analizzato con 3D Slicer (www.slicer.org), e sono state usate una serie di ROI (regioni di interesse) per individuare tratti di sostanza bianca che connettono regioni corticali omotopiche attraverso il corpo calloso.

Sono stati identificati tratti che connettevano le corteccia frontale (con esclusione di quella precentrale), sensori-motoria, parietale (escludendo la corteccia sensoriale primaria), occipitale e temporale.

Dopo aver tracciato una singola ROI sulla linea mediana a livello del corpo calloso, per ogni coppia di lobi sono stati identificati i fasci di fibre che passano attraverso il CC stesso, aggiungendo una coppia di ROI verticali che delimitano la struttura specifica del CC su entrambi i suoi lati (9).

I fasci di sostanza bianca sono stati definiti utilizzando l'algoritmo descritto da Westin et al. (13), come implementato nel software 3D-Slicer.

Al fine di calcolare la traiettoria dei tratti di fibre, questo algoritmo prende in considerazione l'anisotropia frazionale e l'angolo tra l'autovettore principale all'interno di un voxel ed il vettore omologo nei voxel vicini.

I fasci sono stati all'inizio definiti campionando le ROI callose con punti di partenza (“*seeds*”) separati da 1,5 mm, considerando finita la fibra dove l'anisotropia frazionata scendeva sotto 0,1 e/o la curva di direzione sotto i 0.8 gradi per mm; successivamente connessioni omotopiche sono state definite per ogni coppia di strutture, ottenendo fibre trans-callose che passano attraverso le corrispondenti ROI bilateralmente.

Nei due pazienti con agenesia totale, per i quali ovviamente non veniva applicato il vincolo di passaggio attraverso il corpo calloso, per le varie aree omologhe non veniva visualizzato alcun collegamento diretto: in questi pazienti è stata infatti eseguita una ricerca di collegamenti diretti non passanti attraverso il corpo calloso, prima campionando la ROI di sinistra e poi vincolando il risultato alle fibre che passavano per la corrispondente ROI controlaterale.

2.2.3 RS-fMRI

Lo studio RS-fMRI (EPI, TR/TE 2500/40ms, voxel 3x3x4mm³, 128 time points) è stato analizzato con FEAT (FMRI Expert Analysis Tool, parte di FSL - www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) per valutare le fluttuazioni di attività corticale a riposo.

I volumi di RS-fMRI sono stati corretti per le differenze del tempo di acquisizione tra le varie fette (time-shift), e successivamente sottoposti a correzioni per i movimenti della testa, mediante co-registrazione al primo volume, seguita da eliminazione dei voxel con valori artificialmente alti (“despiking”, ottenuto abbassando il valore del 1% dei voxel con valore più alto, che tipicamente

rappresentano i punti dell'immagine con valori artificialmente elevati per le deformazioni tipiche dell'acquisizione eco-planare vicino a strutture ossee, come ad esempio il temporale inferiore adiacente le rocche petrose).

Per ogni soggetto, la media del volume EPI è stato poi normalizzato a un modello standard EPI di SPM8, e i parametri di normalizzazione sono stati poi applicati all'intero set di dati, in modo che una serie di regioni di interesse (Regions of Interest - ROI) pre-definite, rappresentanti le aree di Brodmann (BA), potessero essere applicate (14), per ottenere le corrispondenti curve di attività ("time activity curves" - TAC) per una serie di strutture da utilizzare come regressori nelle successive analisi di correlazione.

Le regressioni includevano curve di attività derivate separatamente da cinque aree per ciascun emisfero (una per ogni lobo, più la corteccia sensori-motoria).

Per ogni lobo cerebrale una singola struttura, nota per essere collegata all'omologa controlaterale attraverso il CC e per mostrare connettività funzionale omotopica alla RS-fMRI, è stata scelta per esaminare le connessioni interemisferiche.

Sono state selezionate le seguenti aree corticali: campo visivo frontale

(BA 6, rappresentativo del contributo del lobo frontale al sistema di attenzione dorsale), corteccia sensori-motoria (BA 1 e 2), corteccia uditiva primaria (BA 41), corteccia parietale laterale (BA 39, una componente parietale del Default Mode Network - DMN) e le regioni V1 (BA 17).

Inoltre, le mappe di sostanza bianca, liquido cefalorachidiano e volumetria ventricolare, ottenute erodendo con un kernel di 3 millimetri le mappe corrispondenti

ottenute attraverso la segmentazione nei controlli sani, sono state utilizzate per ricavare curve di attività utilizzate nell'analisi successiva, per rimuovere le corrispondenti variazioni del segnale, che essendo diffuse su tutto il volume encefalico potevano introdurre sincronismi non specifici.

Per i pazienti con agenesia del CC, le mappe di sostanza bianca e liquido cefalorachidiano sono state ottenute delineando manualmente i centri semiovali ed i ventricoli laterali.

Per ogni studio le ROI corticali sono poi state valutate visivamente e modificate manualmente dove necessario, utilizzando MRICro (15), al fine di evitare errori di posizionamento che avrebbero potuto portare ad una normalizzazione sub-ottimale rispetto al modello B0, specialmente negli studi dei pazienti a causa delle distorsioni presenti nella loro anatomia.

Per ogni ROI è stata quindi eseguita un'analisi di correlazione sui dati "despiked" dopo uno smoothing spaziale di 5 mm FWHM, seguito da filtro passa-alto temporale (con $\sigma = 50.0s$).

L'analisi finale di correlazione comprendeva i sei parametri derivati dalla correzione dei movimenti della testa ottenuti nella precedente fase di correzione per i movimenti (le traslazioni e le rotazioni sui tre assi principali), il volume totale intracranico, i segnali del liquido cefalo-rachidiano, della sostanza bianca e della sostanza grigia, per rimuovere la varianza spuria dovuta ai fenomeni che interessano l'intero cervello.

In aggiunta, per l'analisi della connettività funzionale della regione occipitale, per ogni studio il segnale ottenuto da una regione che comprende l'intero cervelletto è stato aggiunto nel modello, per rimuovere i possibili sincronismi spuri dovuti all'apporto di sangue attraverso l'arteria basilare, comune alla corteccia occipitale sui due lati.

Le mappe delle statistiche Z di correlazione sono state visualizzate per $Z > 2.3$ e una soglia (corretta) di significatività con $P = 0,05$ a livello di cluster (16).

Per tali acquisizioni funzionali, venne richiesto ai pazienti di stare immobili, tranquilli e con gli occhi chiusi, e le luci di stanza furono tenute spente.

§ 3. RISULTATI

In tutti i soggetti normali è stato possibile evidenziare connessioni omotopiche transcallose per tutte le strutture cerebrali campionate.

Il soggetto con agenesia parziale presentava una ridotta densità di fibre commissurali omotopiche in regione sensori-motoria ed assenza di connessioni dirette tra i due lobi occipitali, mentre nei due soggetti con agenesia completa non erano presenti connessioni omotopiche tra i due emisferi.

Le aree corticali sensori-motorie e temporali mostravano una significativa connettività omotopica funzionale nei soggetti normali e nel caso di ACC parziale, pur in presenza di una ridotta intensità per la sensori-motoria nel soggetto con ACC parziale.

Le ROI corticali omotopiche sensori-motorie e temporali nel primo caso di ACC totale non mostravano chiare correlazioni funzionali, mentre nel secondo paziente con ACC totale vi era una netta connettività omotopica in tutte le aree corticali suddette.

Le ROI corticali occipitali di tutti i tre casi di ACC risultavano invece funzionalmente correlate, pur in assenza di connessioni anatomiche dirette allo studio DTI.

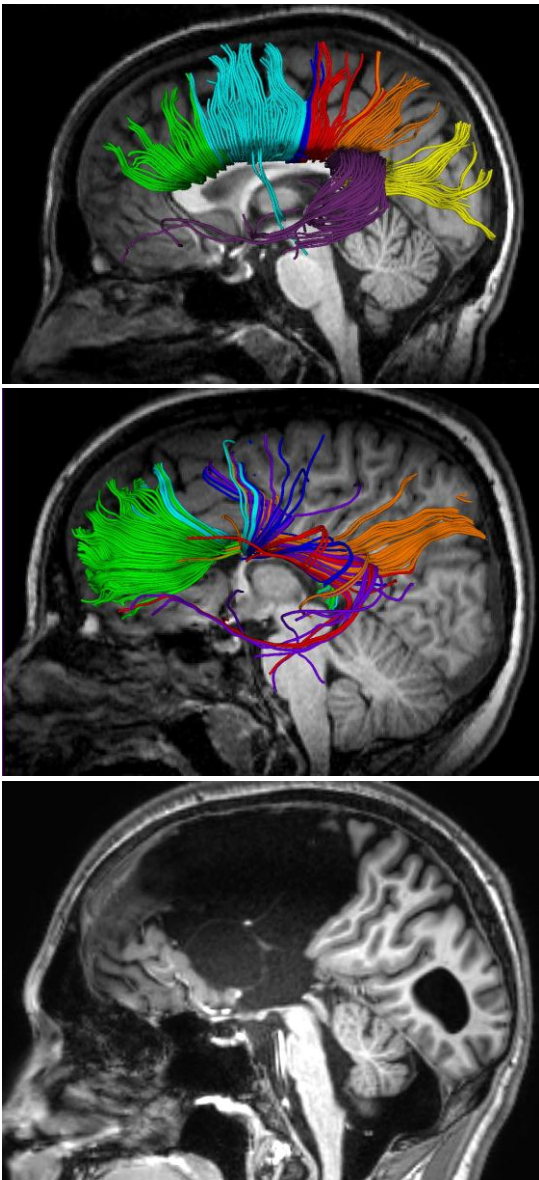


FIGURA 1

Connessioni trans-callose confrontate su un riferimento anatomico individuale in un soggetto sano (in alto) e in due pazienti rispettivamente con agenesia parziale (al centro) e completa (in basso) del corpo calloso.

Sono raffigurate le fibre che collegano i lobi prefrontali (di colore verde), le aree pre-motoria e motoria supplementare (azzurro), la corteccia motoria primaria (blu scuro), la corteccia sensoriale primaria (rosso), i lobi parietali (arancione), i lobi occipitali (giallo) e i lobi temporali (viola).

C'è una completa mancanza di collegamenti diretti tra i due lobi occipitali nei due pazienti con disgenesia del corpo calloso.

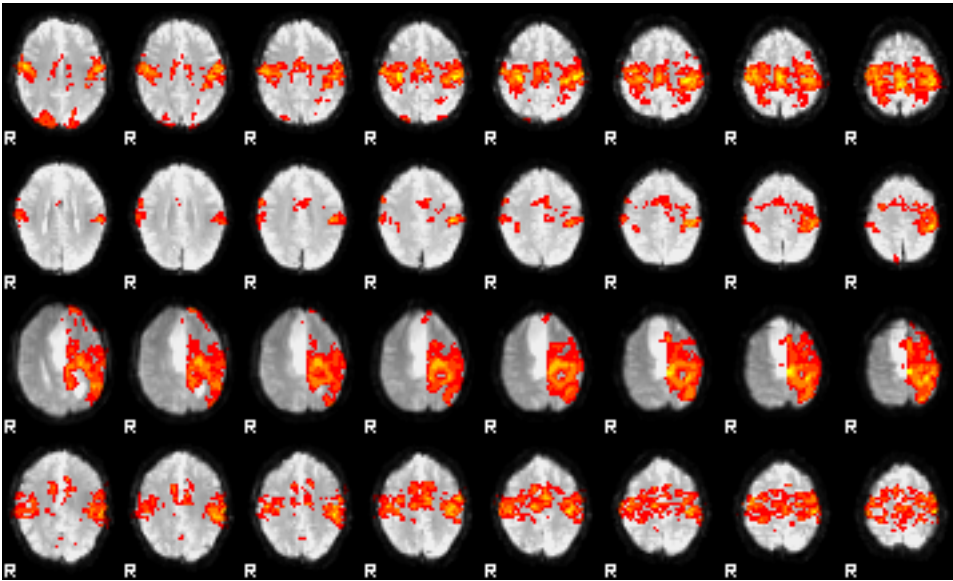


FIGURA 2

RS-fMRI: risultati con seed posizionato nella corteccia sensori-motoria sinistra in un soggetto sano (in alto) e nei tre pazienti rispettivamente con agenesia parziale (seconda riga) e completa del corpo calloso (ultime due righe).

Nel paziente con agenesia completa associata ad estese anomalie della girazione corticale e voluminosa cisti interemisferica (terza riga), sono perse le connessioni funzionali omotopiche, mentre una vasta rete di sincronismo omolaterale è presente; nel paziente con agenesia parziale del Corpo Calloso (seconda fila) e nel secondo paziente con cCCA (quarta fila) si osserva un modello di sincronizzazione sostanzialmente normale, che coinvolge in maniera significativa la corteccia omotopica controlaterale e la corteccia motoria supplementare di ambo i lati, anche se ridotta in estensione nel paziente con pCCA rispetto al soggetto normale.

Le immagini sono in convenzione radiologica.

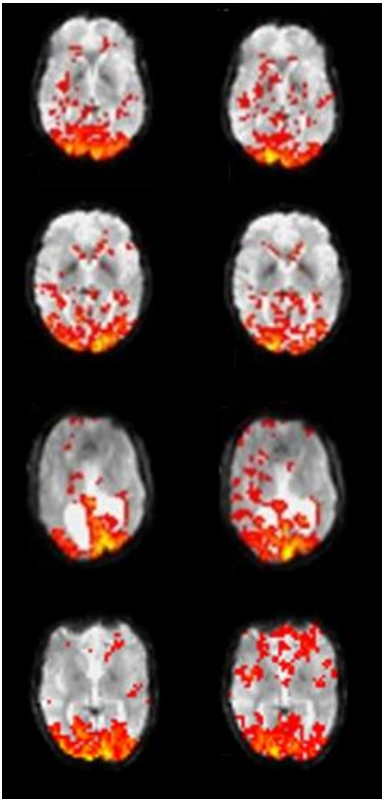


FIGURA 3

Immagini rappresentanti i risultati della RS-fMRI per seed posizionati a livello della corteccia V1 sinistra (a sinistra) e destra (a destra) in un soggetto sano (in alto), e nei tre pazienti rispettivamente con agenesia parziale (seconda riga) e completa (ultime due righe) del corpo calloso.

L'attivazione bilaterale è costantemente presente.

Le immagini sono in convenzione radiologica.

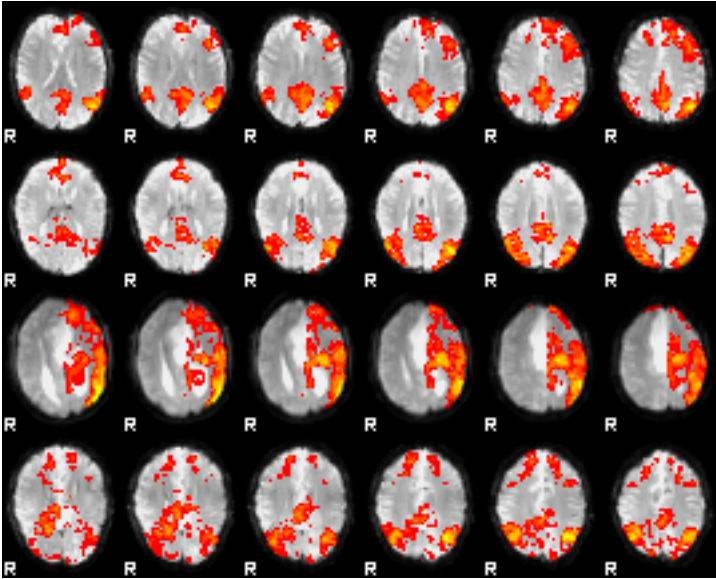


FIGURA 4

RS-fMRI: risultati con seed in corteccia parietale infero-laterale sinistra (BA 39, una componente parietale del Default Mode Network - DMN) in un soggetto sano (in alto) e nei tre pazienti rispettivamente con agenesia parziale (seconda riga) e completa del corpo calloso (ultime due righe).

Nel paziente 2 (terza fila) sono perse le connessioni funzionali omotopiche del DMN, mentre risultano conservati i sincronismi omolaterali; nei pazienti 1 (seconda fila) e 3 (quarta fila) si osserva un modello di sincronizzazione sovrapponibile a quello del soggetto sano.

Le immagini sono in convenzione radiologica.

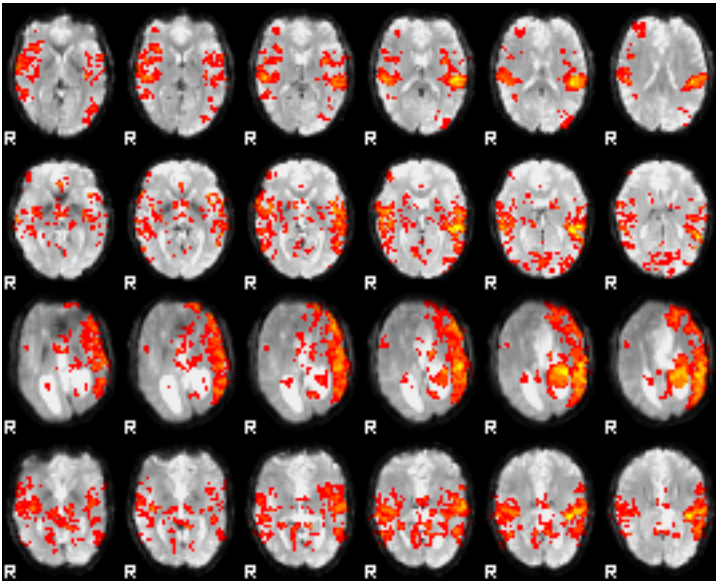


FIGURA 5

RS-fMRI: risultati con seed in corteccia uditiva primaria sinistra (BA 41) in un soggetto sano (in alto) e nei tre pazienti rispettivamente con agenesia parziale (seconda riga) e completa del corpo calloso (ultime due righe).

Nel paziente 2 (terza fila) sono perse le connessioni funzionali omotopiche del network uditivo; nei pazienti 1 (seconda fila) e 3 (quarta fila) si osserva un modello di sincronizzazione pressoché analogo a quello riscontrato nel soggetto sano.

Le immagini sono in convenzione radiologica.

§ 4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La RS-fMRI è stata utilizzata anche per studiare la connettività funzionale interemisferica nella cCCA, producendo risultati piuttosto eterogenei, che tendevano a supportare l'ipotesi che il corpo calloso fosse indispensabile per un corretto sincronismo interemisferico omotopico dei principali network. Un lavoro precedente ha evidenziato, in un soggetto, una connettività inter-emisferica ridotta per le cortecce sensori-motoria e del linguaggio ma non per quella uditiva (17), mentre in un altro studio su tre diversi pazienti veniva mostrata una diffusa perdita della connettività inter-emisferica, con la possibile eccezione della regione somato-motoria in un soggetto (10).

Anche lavori in pazienti sottoposti a callosotomia, escissione chirurgica delle connessioni interemisferiche effettuata nei pazienti con epilessia intrattabile, hanno fornito risultati contrastanti.

In particolare, uno studio post-callosotomia (quarant'anni dopo l'intervento) ha mostrato una conservata connettività omotopica soprattutto nelle regioni posteriori, con una notevole sincronizzazione a livello della corteccia visiva e nella componente posteriore del DMN, includendo precuneo e corteccia parietale inferiore (18), mentre due studi che valutavano modifiche prima e subito dopo callosotomia hanno mostrato perdita della connettività interemisferica di base (resting) dopo sezione completa, con possibili eccezioni per le strutture somato-

motoria, ippocampale e talamica (11), e perdita di connettività funzionale omotopica frontale dopo callosotomia anteriore (19).

I risultati ottenuti nel nostro lavoro hanno mostrato un conservato sincronismo funzionale dell'attività corticale nel paziente con agenesia parziale ed in uno dei due pazienti con cCCA, in quest'ultimo caso con eccellente sincronismo per tutti i network a dispetto dell'assenza di interconnessioni anatomiche dirette attraverso il corpo calloso, a dimostrazione quindi che la sua integrità non è necessaria per il mantenimento di tale condizione.

Inoltre si è evidenziato con interesse come il paziente con migliore e diffusa correlazione funzionale tra aree corticali omologhe dei due emisferi, che non mostrava eterotopie di sostanza grigia (veniva evidenziata solo una limitata area micropoligirica parietale sinistra), fosse quello che presentava una forma di epilessia con maggiore tendenza alla generalizzazione.

Per contro, il paziente con agenesia totale del CC che mostrava un minore sincronismo dell'attività corticale, pur in presenza di una diffusa alterazione displastica corticale, con estese aree micropoligiriche ed eterotopie a sede temporo-parietale sinistra, riusciva ad ottenere un buon compenso farmacologico della patologia, presentando “solo” crisi comiziali di tipo parziale.

Le osservazioni suddette, oltre a dimostrare come il corpo calloso non rappresenti una struttura anatomica indispensabile per la connettività interemisferica, pongono l'attenzione sul fatto che l'alto o il basso sincronismo potrebbe avere un ruolo

importante nel determinare o meno la generalizzazione di una crisi, soprattutto alla luce del fatto che il paziente con tendenza ad una forma generalizzata di epilessia e con eccellente sincronismo destro-sinistro alla resting state f-MRI sia uno dei due con agenesia totale del corpo calloso.

BIBLIOGRAFIA

1. Paul L, Brown WS, Adolphs R, Tyszka JM, Richards LJ, Mukherjee P, Sherr EH. Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Neuroscience* 2007; 8: 287-299
2. Osborn A. G., “Diagnostic Imaging - Brain ”. Amirsys, 2007
3. Giordano Lanza G., “Anatomia Umana”. Edi-Ermes, 1993
4. Raybaud C. The corpus callosum, the other great forebrain commissures, and the septum pellucidum: anatomy, development, and malformation. *Neuroradiology* 2010; 52:447–477
5. Seung-Koo Lee, Susumu Mori, Dong Joon Kim, Sei Young Kim, Si Yeon Kim, Dong Ik Kim. Diffusion Tensor MR Imaging Visualizes the Altered Hemispheric Fiber Connection in Callosal Dysgenesis. *Am J Neuroradiol* 2004; 25: 25–28
6. Tovar-Moll F, Moll J, de Oliveira-Souza R, Bramati I, Andreiuolo PA, Lent R. Neuroplasticity in Human Callosal Dysgenesis: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Cerebral Cortex* 2007; 17:531-541
7. Cotran R., Kumar V., Collins T., “Le basi patologiche delle malattie”. Piccin, 2000
8. Wahl M, Strominger Z, Jeremy RJ, Barkovich AJ, Wakahiro M, Sherr EH, Mukherjee P. Variability of Homotopic and Heterotopic Callosal Connectivity in Partial Agenesis of the Corpus Callosum: A 3T Diffusion Tensor Imaging and Q-Ball Tractography Study. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 282-289
9. Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited—Comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2006; 32: 989–994
10. Quigley M, Cordes D, Turski P, Moritz C, Houghton V, Seth R, Meyerand ME. Role of the Corpus Callosum in Functional Connectivity. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 208–212
11. Johnston JM, Vaishnavi SN, Smyth MD, Zhang D, He BJ, Zempel JM, Shimony JS, Snyder AZ, Raichle ME. Loss of Resting Interhemispheric Functional Connectivity after Complete Section of the Corpus Callosum. *The Journal of Neuroscience* 2008; 28(25): 6453– 6458
12. Dougherty RF, Ben-Shachar M, Bammer R, Brewer AA, Wandell BA. Functional organization of human occipital–callosal fiber tracts. *PNAS* 2005; 102: 7350-7355
13. Westin CF, Maier SE, Mamata H, Nabavi A, Jolesz FA, Kikinis R. Processing and visualization for diffusion tensor MRI. *Med Image Anal.* 2002 Jun; 6(2):93-108

14. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 2000; 10:120-131
15. Rorden, C., Brett, M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology* 2000; 12:191-200.
16. Worsley K.J. Statistical analysis of activation images. Ch 14, in *Functional MRI: An Introduction to Methods*, eds. P. Jezzard, P.M. Matthews and S.M. Smith. OUP, 2001
17. Quigley M., Cordes D. et al. Effect of Focal and Nonfocal Cerebral Lesions on Functional Connectivity Studied with MR Imaging. *Am J Neuroradiol* 2001; 22:294–300
18. Uddin LQ, Mooshagian E, Zaidel E, Scheres A, Margulies DS, Kelly AM, Shehzad Z, Adelstein JS, Castellanos FX, Biswal BB, Milham MP. Residual functional connectivity in the split-brain revealed with resting-state functional MRI. *Neuroreport* 2008; 19:703–709
19. Pizoli CE, Shah MN, Snyder AZ, Shimony JS, Limbrick DD, Raichle ME, Schlaggar BL, Smyth MD. Resting-state activity in development and maintenance of normal brain function. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2011 Jun 27