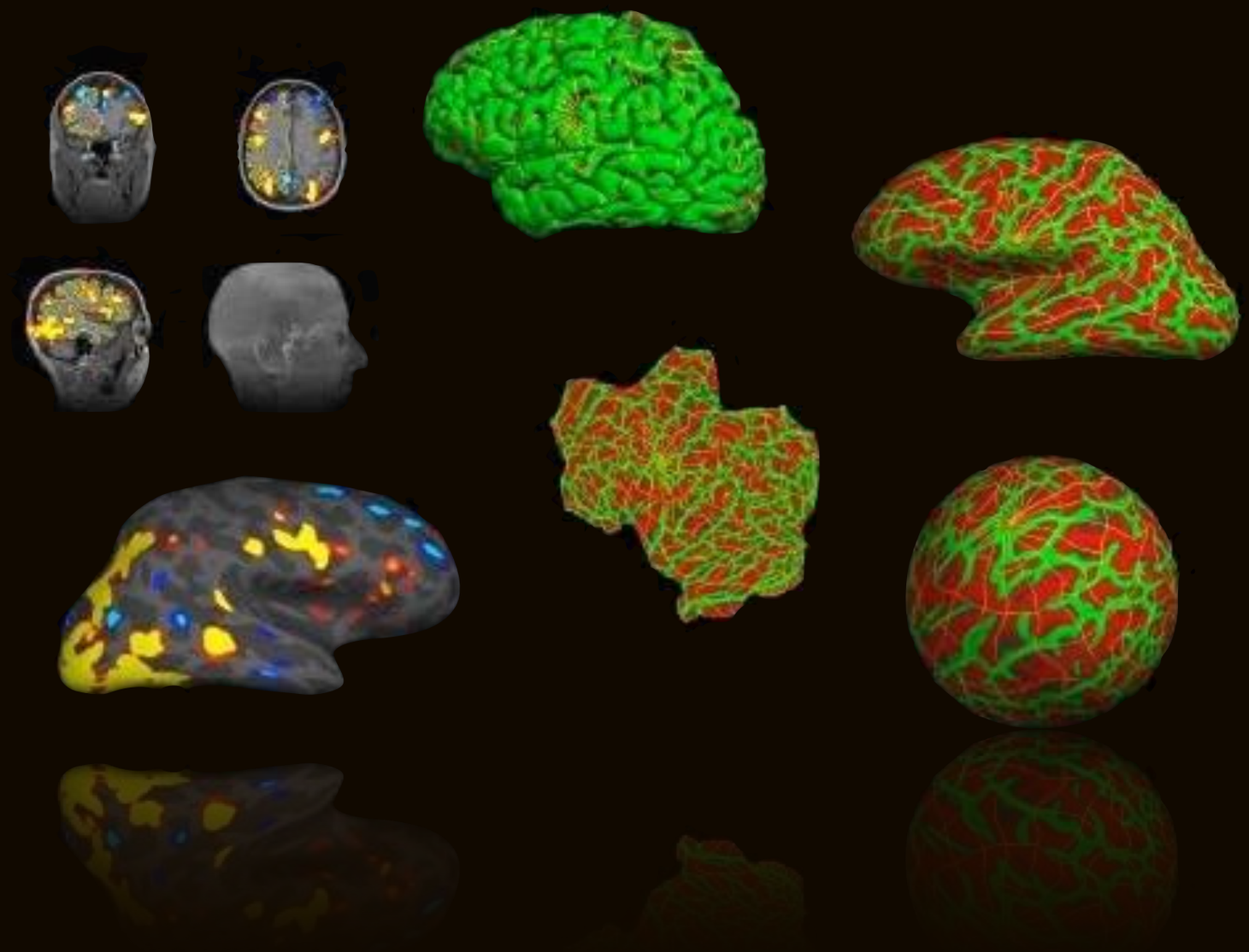


metodi 2: brain imaging

CT, MR, PET, fMRI

strutturale vs funzionale

- metodi di imaging **strutturale**

  basati sulle diverse proprietà fisiche dei tessuti cerebrali

  utilizzati per mostrare le strutture del cervello (diagnosi)

  TC e MRI

- metodi di imaging **funzionale**

  basati sul volume di sangue o sulla concentrazione di ossigeno nel sangue

  utilizzati per investigare i processi cognitivi

  PET e fMRI

metodi di imaging strutturale

tomografia computerizzata TC

basata sulla diversa quantità di raggi X che i tessuti assorbono

metodo invasivo (esposizione raggi-X)

utilizzo clinico in diagnosi tumori, emorragie ed anomalie cerebrali

risonanza magnetica MR (MRI)

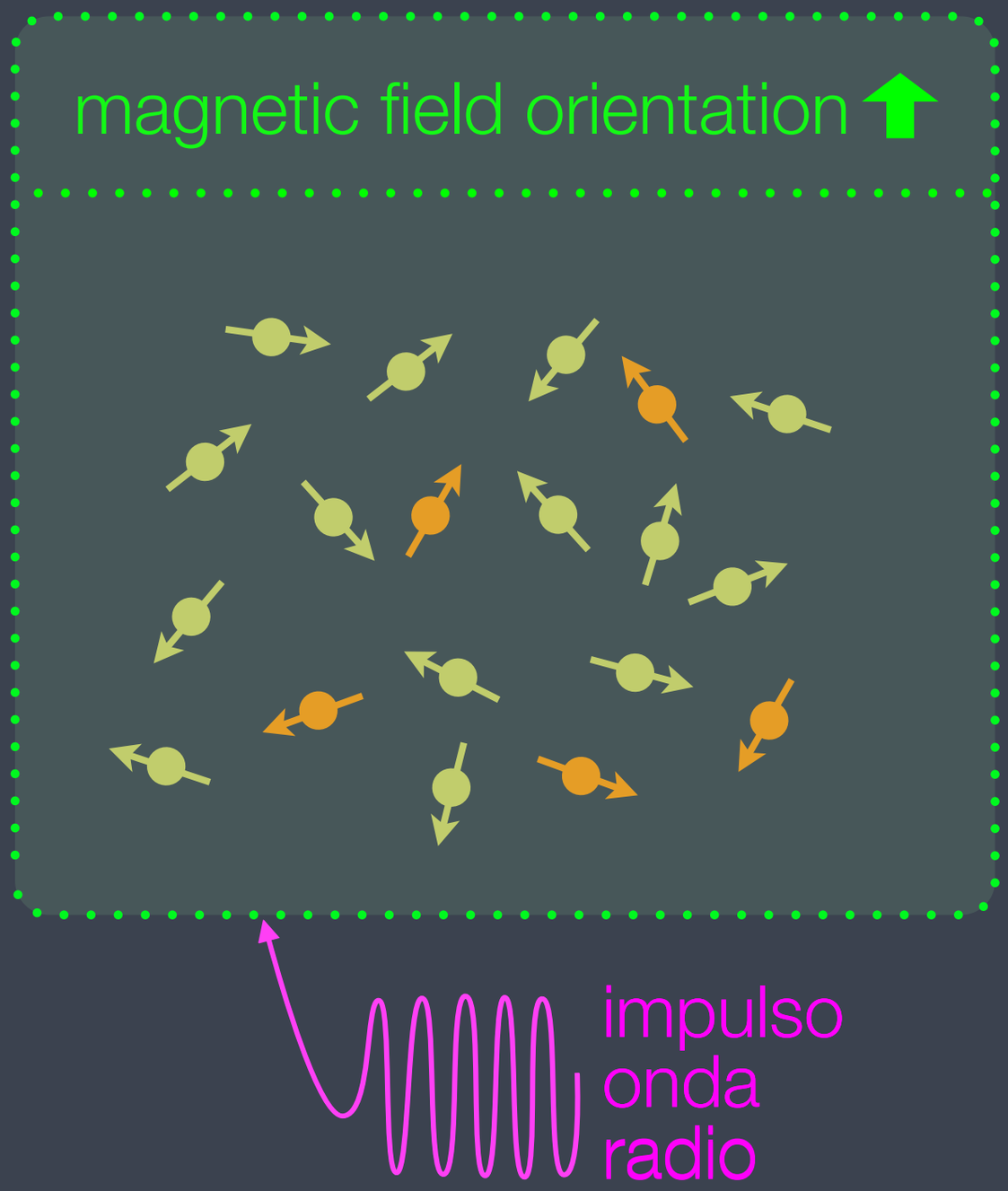
basata su modificazioni del campo magnetico dei protoni di idrogeno

metodo non-invasivo (100% sicuro)

miglior differenziazione tra sostanza bianca e grigia

come funziona la RM?

- la RM crea delle immagini dei tessuti molli del cervello che sono invisibili ai raggi X
- utilizza le proprietà del campo magnetico dei protoni di idrogeno all'interno delle molecole d'acqua, che hanno un'orientazione casuale
- la persona entra in uno scanner dove c'è un campo magnetico costante e potente (1.5 ~ 4 T), che produce un allineamento di alcuni protoni
- impulsi di onde radio producono un disallineamento del campo magnetico dei protoni, ed infine l'immagine viene acquisita. Due tipi di immagine possono essere acquisite (T1, T2).



1. protoni di **idrogeno** con campo magnetico casuale
2. **campo magnetico** esterno orientato
3. alcuni protoni si allineano
4. **onda radio**
5. cambio orient. campo magn. est.
6. cambio allineam. protoni
7. registraz. scansione (**T2**)
8. protoni ritornano stato iniziale (**fase di rilassamento T1**)

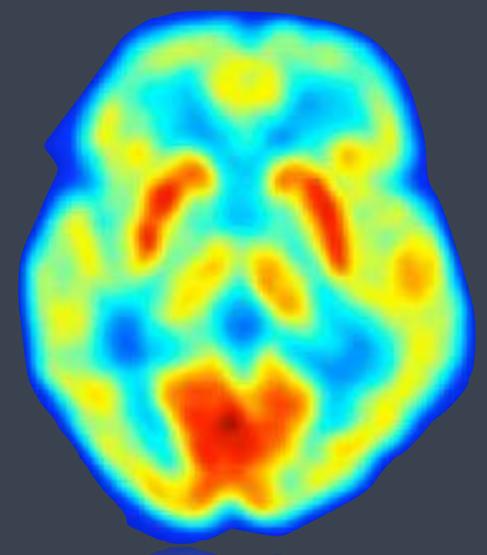
2 sec.

metodi di imaging funzionale

- misura in tempo reale le modificazioni associate ai proc. cognitivi
- il cervello consuma ossigeno e glucosio. questi sono trasportati dal sistema circolatorio locale, che è regolato dall'attività metabolica dei neuroni
- **fMRI** misura la **concentrazione di ossigeno**, mentre la **PET** misura il **cambiamento del flusso sanguigno**
- il cervello è **sempre attivo**, ed ogni specifica attività cognitiva produce un **incremento** in una o più aree cerebrali
- questi metodi studiano i processi cognitivi in maniera **indiretta** attraverso le **variazioni dell'attività cerebrale**

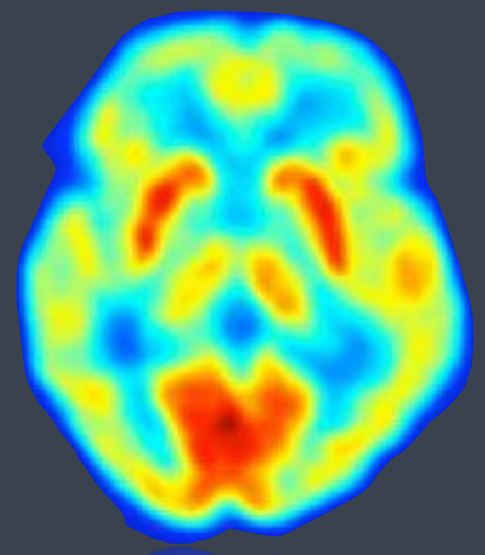
tomografia ad emissione di positroni PET

- tracciante radioattivo (ossigeno-15) incorporato in una molecola (acqua), immessa nel flusso sanguigno. tanto maggiore è il flusso sanguigno tanto maggiore sarà il segnale emesso
- il tracciante O-15 ha un'emivita di 10 minuti (iniezione, picco e decadimento), la risoluzione temporale è di 30 secondi (peggiore dell'fMRI)



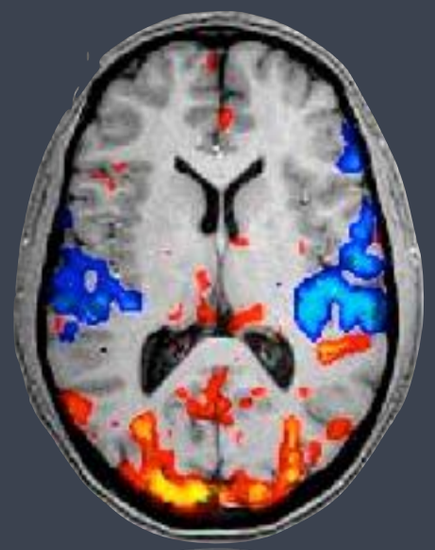
tomografia ad emissione di positroni PET

- tracciante radioattivo (ossigeno-15) incorporato in una molecola (acqua), immessa nel flusso sanguigno. tanto maggiore è il flusso sanguigno tanto maggiore sarà il segnale emesso
- il tracciante O-15 ha un'emivita di 10 minuti (iniezione, picco e decadimento), la risoluzione temporale è di 30 secondi (peggiore dell'fMRI)
- **come funziona?** il radioisotopo O-15 tende a trasformarsi nel normale O-16, con l'emissione di positroni che collidono con elettrone rilasciando due fotoni. La macchina rileva questi due fotoni e crea l'immagine
- la risoluzione spaziale è di circa 10 mm (peggiore dell'fMRI).



risonanza magnetica funzionale fMRI

- i neuroni assimilano ossigeno attraveso una conversione di ossiemoglobina in **deossiemoglobina**, le quale introduce delle distorsioni nel campo magnetico
- questa distorsione è chiamata **BOLD**, e può essere misurata



risonanza magnetica funzionale fMRI

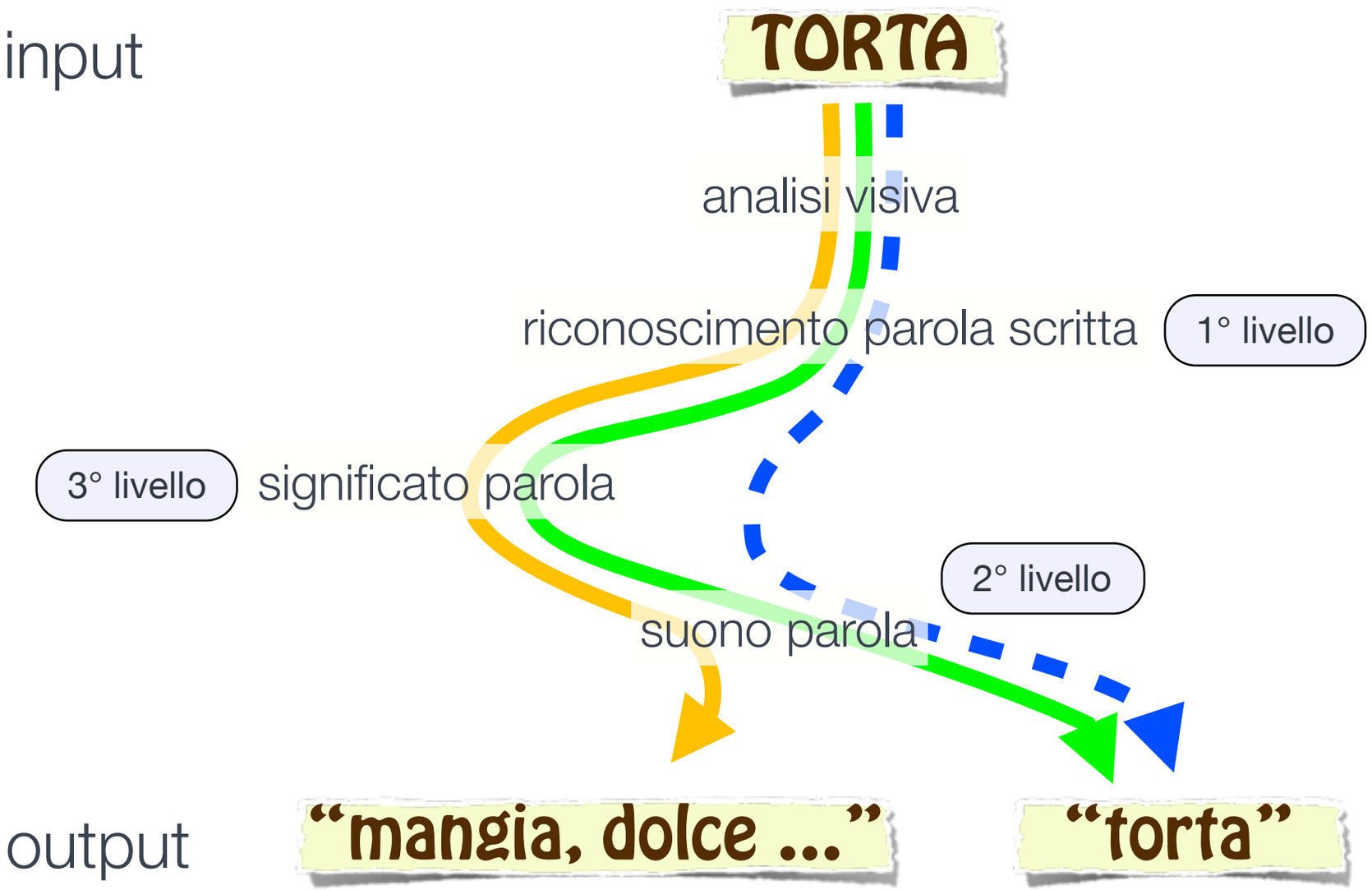
- i neuroni assimilano ossigeno attraveso una conversione di ossiemoglobina in **deossiemoglobina**, le quale introduce delle distorsioni nel campo magnetico
- questa distorsione è chiamata **BOLD**, e può essere misurata
- il modo in cui il segnale BOLD evolve nel tempo in risposta ad un aumento dell'attività neurale viene chiamato **Risposta Emodinamica (HRF)**
- tecnica non invasiva, risoluzione temporale di 2 sec. e spaziale di 1 mm. necessita di scanner più potenti

perché usare la PET e non l'fMRI?

- uno scanner fMRI è molto **rumoroso**, inutile per studi sul sitema uditivo
- uno scanner fMRI è molto **sensibile ai più piccoli movimenti,** che producono distorsioni nel segnale e nelle immagini
- uno scanner fMRI produce **distorsioni** nelle immagini di quelle regioni con molti **tessuti** a composizione differente. Questo perchè essi hanno **diverse proprietà magnetiche**. La corteccia Orbito-frontale e alcune regioni dei lobi temporali (vicino ai canali uditivi)

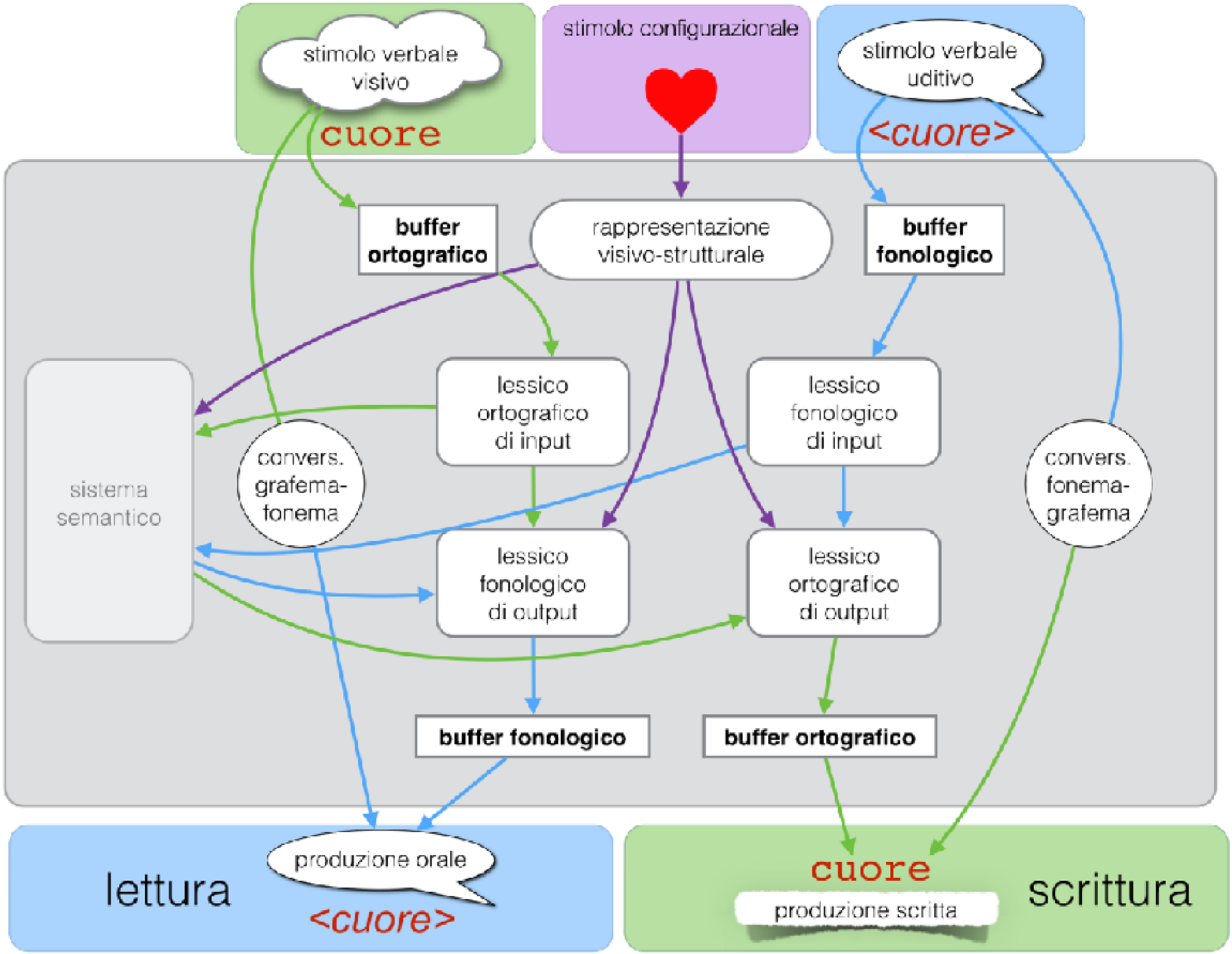
metodo della sottrazione cognitiva

- il cervello è **sempre attivo**, pertanto è impossibile “vedere” delle aree attive associate ad un processo cognitivo
- è possibile isolare delle aree coinvolte in un’attività cognitiva **sottraendo** un’attività di base
- Petersen e collaboratori (1988) hanno messo a punto un paradigma classico in un esperimento di elaborazione scritta e parlata delle parole (PET)



modello di lettura

versione semplificata del modello a due vie


stimolo verbale visivo
cuore
stimolo configurazionale
stimolo verbale uditivo
<cuore>
buffer ortografico
rappresentazione visivo-strutturale
buffer fonologico
sistema semantico
lessico ortografico di input
lessico fonologico di input
convers. grafema-fonema
convers. fonema-grafema
lessico fonologico di output
lessico ortografico di output
buffer fonologico
buffer ortografico
lettura
produzione orale
<cuore>
cuore
produzione scritta
scrittura

		condizioni	
quali aree del cervello sono atttive durante..		sperimentale	baseline
riconoscim. parola?	compito	*visione passiva di parole scritte*	*visione passiva punto di fissazione (+)*
	proc. cogn.	elaborazione visiva riconoscim. parola	elaborazione visiva
pronuncia parola?	compito	*lettura voce alta parola scritta*	*visione passiva di parole scritte*
	proc. cogn.	elaborazione visiva riconoscim. parola fonologia/articolazione	elaborazione visiva riconoscim. parola
recupero significato?	compito	*generare un'azione(TORTA -> mangiare)*	*lettura voce alta parola scritta*
	proc. cogn.	elaborazione visiva riconoscim. parola fonologia/articolazione recupero significato	elaborazione visiva riconoscim. parola fonologia/articolazione

Petersen et al. (1988)

quali aree del cervello sono atttive durante..		condizione sperimentale	aree cerebrali risultanti
riconoscim. parola?	compito	*visione passiva di parole scritte*	corteccia (striate) visiva bilaterale
	proc. cogn.	riconoscim. parola	giunzione occipito-temporale sinistra
pronuncia parola?	compito	*lettura voce alta parola scritta*	corteccia senso-motoria bilaterale
	proc. cogn.	fonologia/articolazione	
recupero significato?	compito	*generare un'azione(TORTA -> mangiare)*	giro frontale-inferiore sinistro
	proc. cogn.	recupero significato	

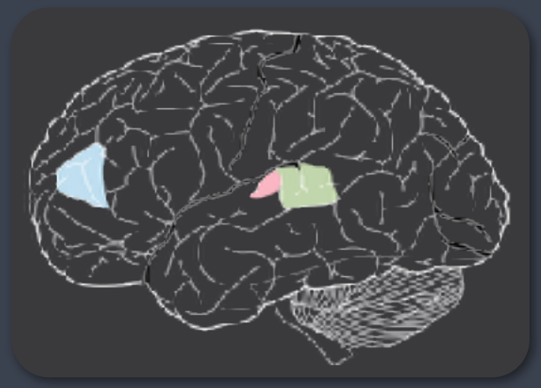
Petersen et al. (1988)

limiti del metodo della sottrazione

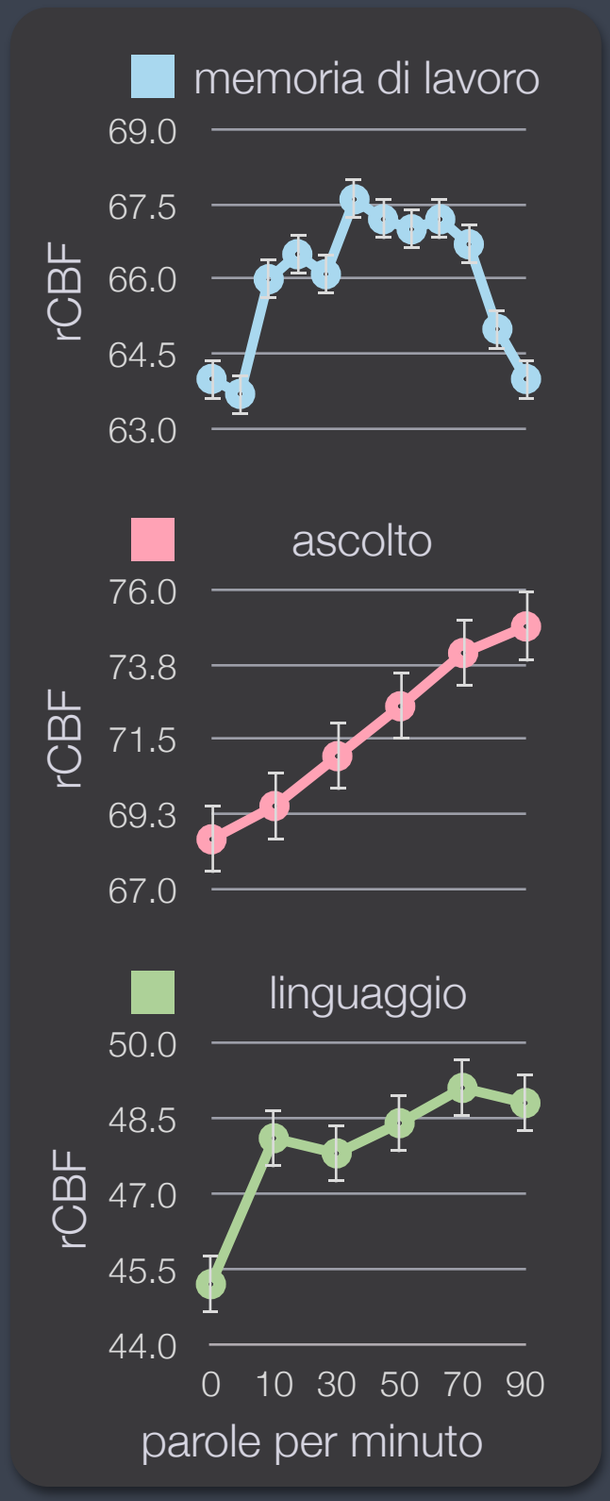
- è difficile scegliere la **condizione di base più appropriata**
- assunzione di **inserimento puro**: si assume che i processi cognitivi siano additivi
- **congiunzione cognitiva**: richiede l'identificazione di un insieme di compiti con delle particolari componenti in comune
- le regioni di attivazione vengono ottenute per sottrazioni consecutive, eliminando pertanto il problema delle **interazioni**

disegni parametrici

- la variabile di interesse è trattata in maniera continua. E' una **misura di associazione** tra l'attività del cervello e le variazioni della variabile di studio
- Prince et al. 1992; Friston, 1997 - PET (rCBF)
- partecipanti ascoltavano passivamente una lista di parole pronunciate con **diverse velocità**



- risultati: corteccia uditiva primaria speech rate modulava direttamente l'attività del rCBF; area linguaggio l'attività è regolata dalla presenza di parole ma non dallo speech rate; area memoria di lavoro lo speech rate modula l'attività con una funzione a U (non evidenziata da metodi precedenti)



integrazione funzionale

- come **differenti regioni comunicano** una con l'altra
- basata su come l'attività di diverse regioni cerebrali **correlano** tra di loro
- importante per escludere che la FMRI possa essere la **nuova frenologia**
- quando utilizzata assieme a studi di pazienti può caratterizzare le sindromi da disconnessione

disegni sperimentali

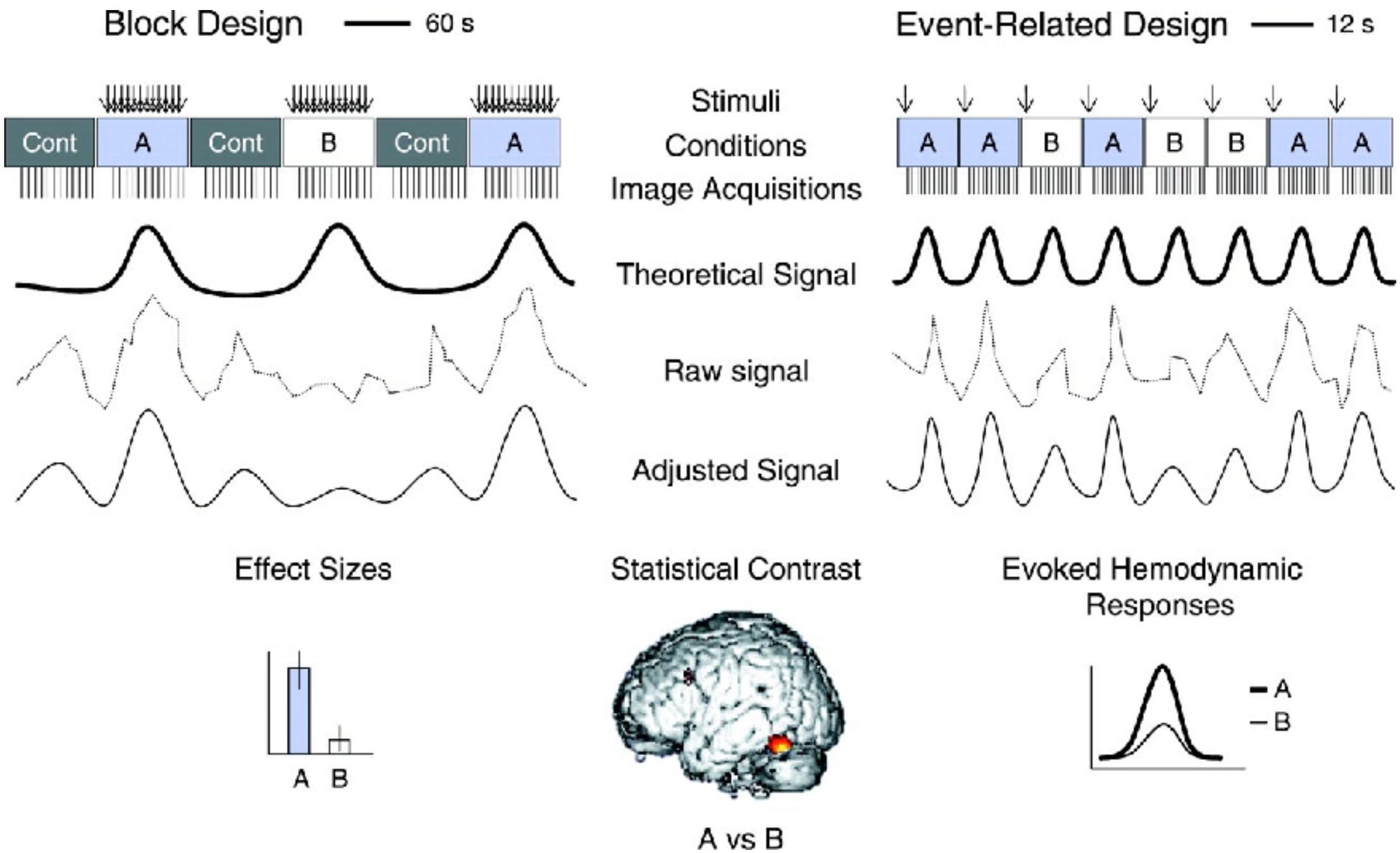
disegni a blocchi (block design)

- stimoli della stessa condizione presentati assieme consecutivamente
- metodo potente (rileva effetti molto piccoli)
- effetti di apprendimento

disegni evento-relati (event-related)

- presentazione casuale stimoli (o guidata dal soggetto o Obb-Ball)
- non utilizzabile con PET (cattiva risoluzione temporale)
- più flessibile per verificate un ampia gamma di modelli cognitivi

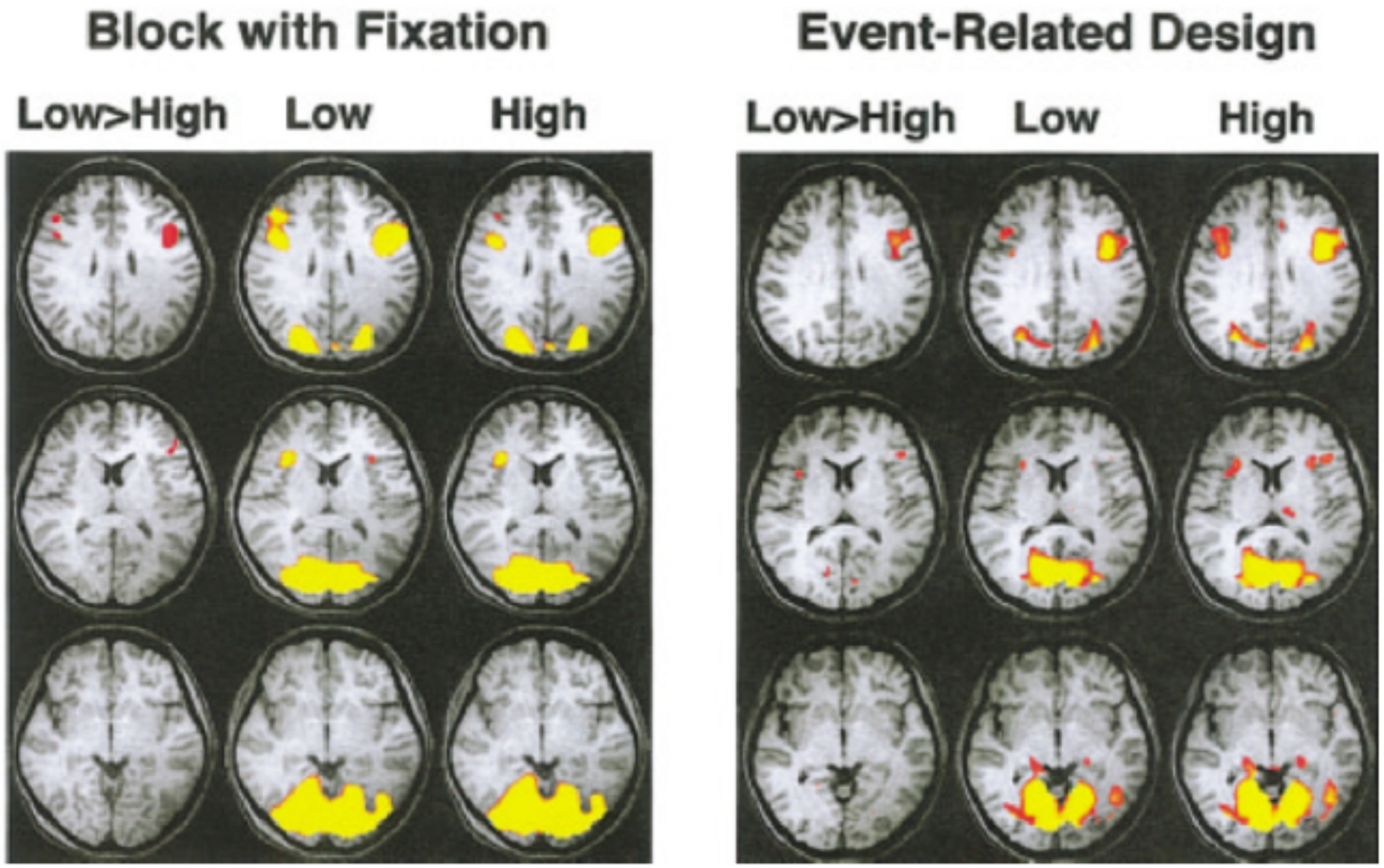
block vs. event-related designs



Démonet J et al. Physiol Rev 2005;85:49-95

Physiological Reviews

©2005 by American Physiological Society



block vs. event-related designs

Chee, MWL Venkatraman, V., Westphal, C. & Siong, SC. (2003) Human Brain Mapping 18:186 –193

analisi dei dati

- immagini del cervello con i blob colorati sono solo l'ultimo passaggio del processo di analisi
- elaborazioni statistiche sofisticate per tenere in considerazione differenze individuali ed artefatti

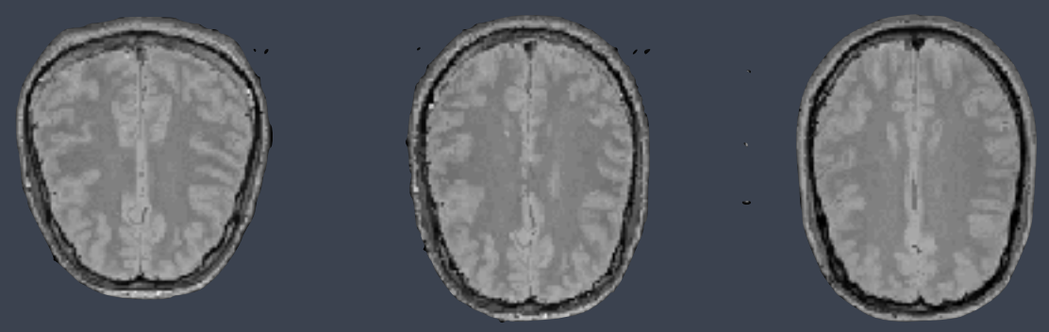
I. correzione di movimenti della testa

- necessari per mantenere l'alta risoluzione spaziale della fMRI
- distorsioni spaziali possono produrre risultati spuri
- algoritmi di correzione del movimento vengono usati correntemente per correggere i movimenti involontari della testa

analisi dei dati

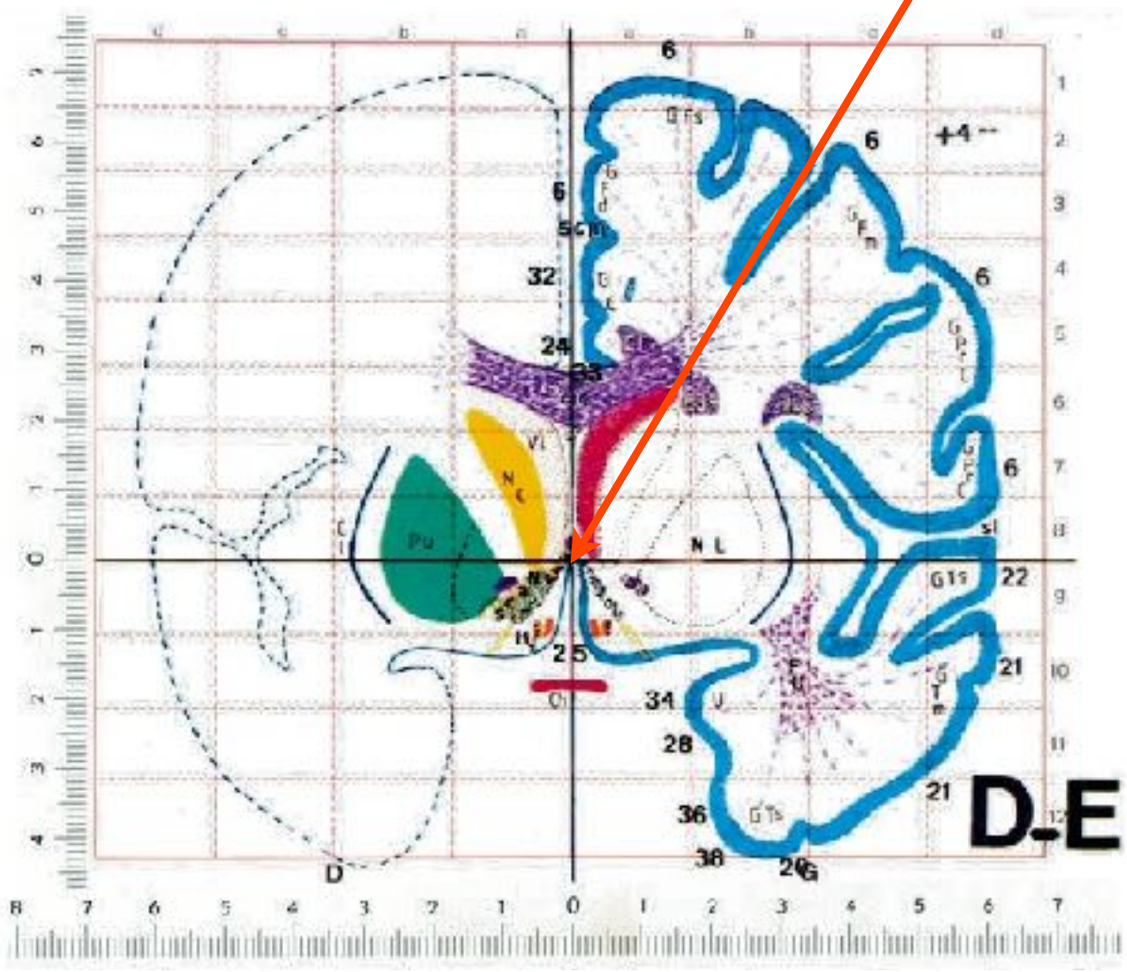
II. normalizzazione stereotattica

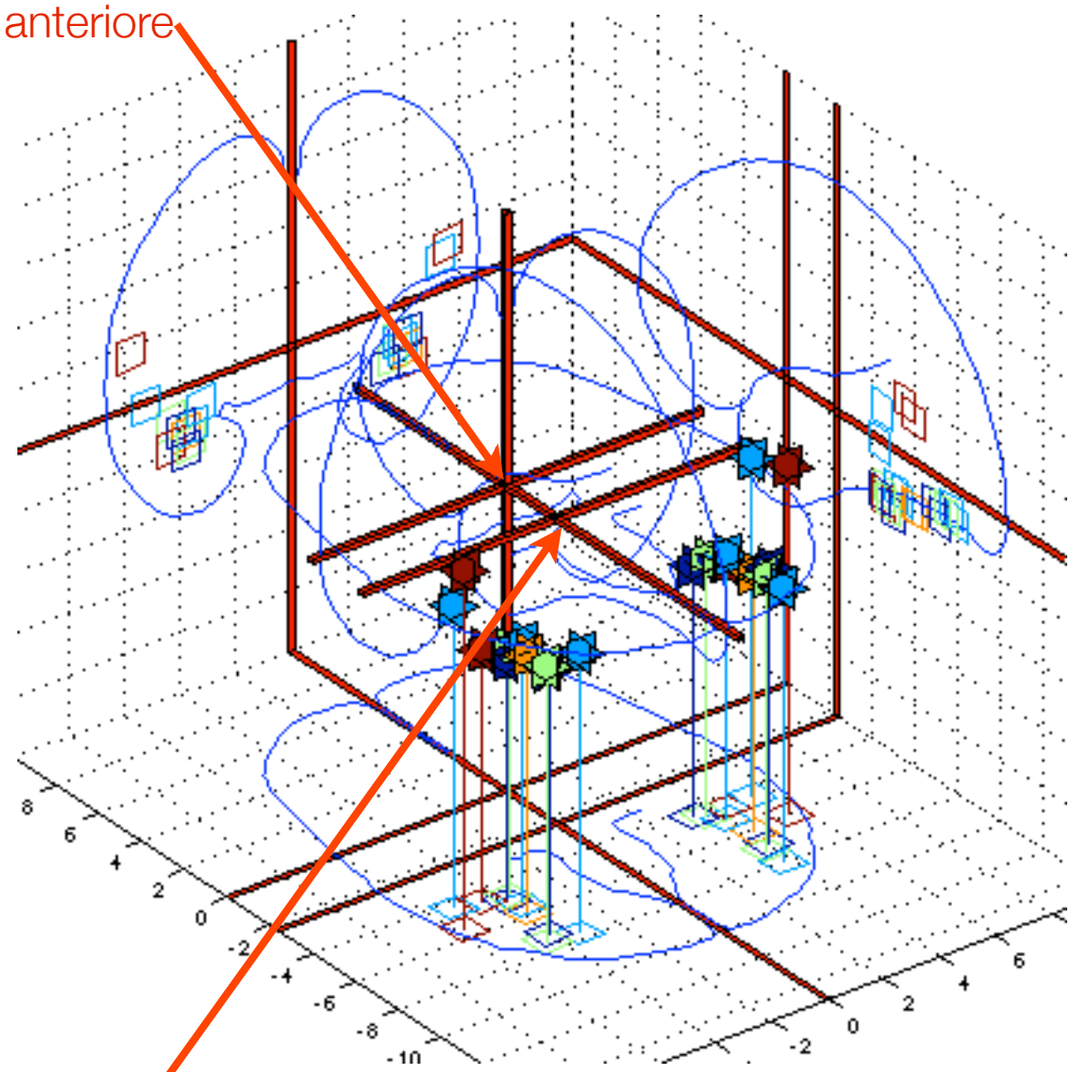
- mappatura delle regioni di ogni cervello in un **cervello standard**
- **voxel** (volume pixel)
- Talairach coordinate



A A morphed B

commissura anteriore





commissura posteriore

Talairach atlas

BREDE database

google search: brede database woroi

[brain areas activated during a face recognition task]

analisi dei dati

III. smoothing

- allarga parte del livello di attiva-grezza di un determinato quelli confinanti

immagine grezza

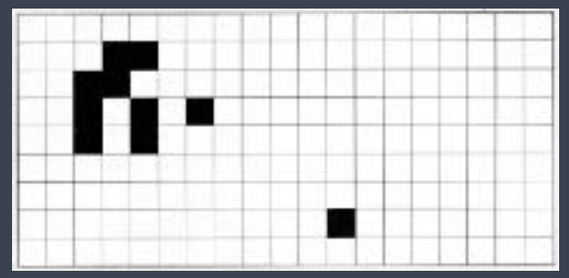
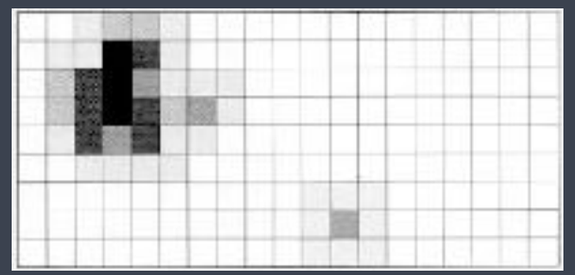


immagine filtrata



IV. confronto statistico

- l'attività media di un particolare voxel nella condizione speriementale è maggiore che nella condizione di base? (**t-test** con correzione **Bonferroni** o **F test**)
- i dati di ogni voxel **non sono indipendenti** (a causa del filtraggio e delle connessioni neurali locali) -> vengono adottati dei sofisticati modelli matematici per scegliere il **livello di significatività più appropriato**

precauzioni per l'interpretazione dei dati fMRI

fMRI mostra quali aree sono "*attive*" dato un compito cognitivo

→ le aree "attive" sono coinvolte nel compito cognitivo

- altri fattori possono produrre l'"*attivazione*" come dei generali **meccanismi attenzionali** o particolari strategie adottate dal partecipante
- il segnale BOLD è più sensibile all'input neurale verso una regione che al segnale di output dalla regione. Quindi, le **regioni che sono inibite** appaiono come "***attive***". Fortunatamente la maggior parte delle connessioni nel cervello sono eccitatorie.
- fMRI rivela quali regioni sono **sufficienti** per eseguire un compito cognitivo, ma non quelle che sono **cruciali** e **necessarie** per il compito

Science
AAAS

Neural Systems Underlying the Suppression of Unwanted Memories

Michael C. Anderson,[1*] Kevin N. Ochsner,[2] Brice Kuhl,[1] Jeffrey Cooper,[2] Elaine Robertson,[2] Susan W. Gabrieli,[2] Gary H. Glover,[3] John D. E. Gabrieli[2]

Over a century ago, Freud proposed that unwanted memories can be excluded from awareness, a process called repression. It is unknown, however, how repression occurs in the brain. We used functional magnetic resonance imaging to identify the neural systems involved in keeping unwanted memories out of awareness. Controlling unwanted memories was associated with increased dorsolateral prefrontal activation, reduced hippocampal activation, and impaired retention of those memories. Both prefrontal cortical and right hippocampal activations predicted the magnitude of forgetting. These results confirm the existence of an active forgetting process and establish a neurobiological model for guiding inquiry into motivated forgetting.

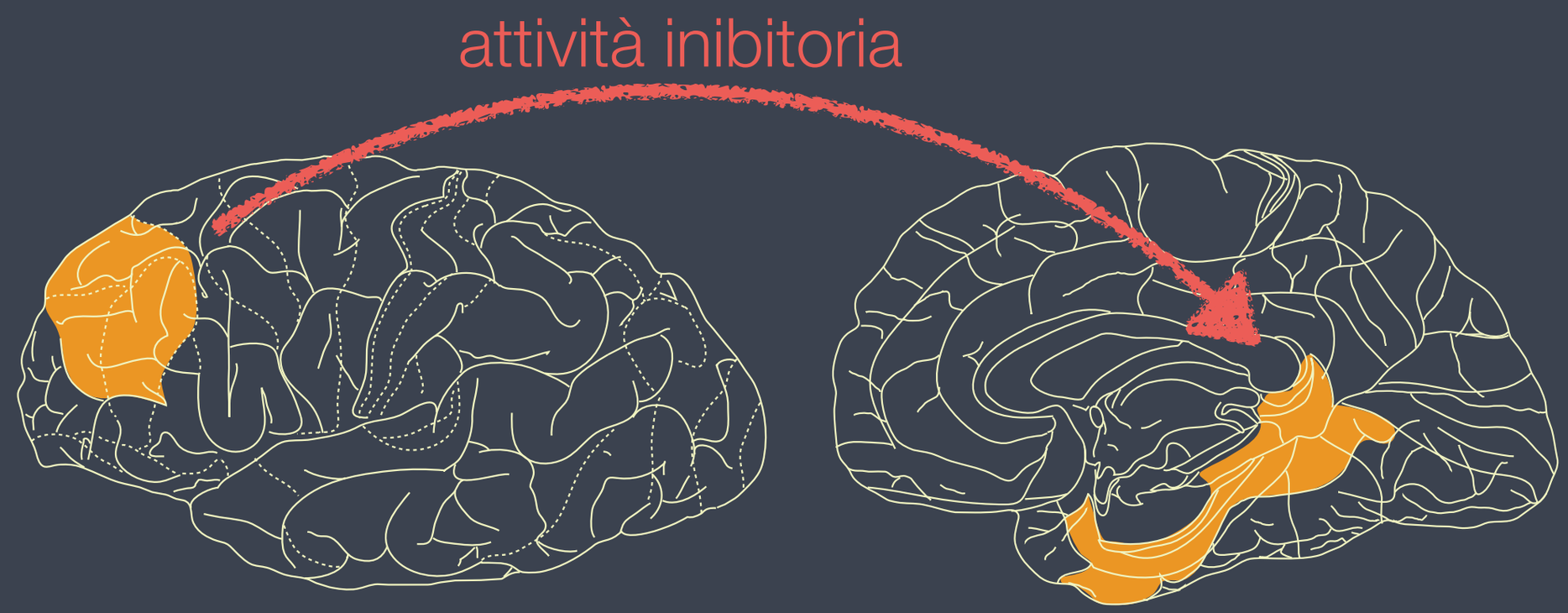
how do we forget things?

Anderson et al. (2004) Neural systems underlying the suppression of unwanted memories. *Science. 303*, 232-235

come (e perché) dimentichiamo le cose?

- importante per un uso efficiente della memoria
- *perdita del materiale immagazzinato o incapacità di recupero?*
- temporale sinistra (para-ippocampale), frontale sinistra (BA 44), ippocampo e regioni circostanti
- **Ippocampo**: essenziale per la formazione della memoria dichiarativa (incremento nell'attività dell'ippocampo è associato con un successo nella formazione di tracce mnestiche).
- **Corteccia laterale prefrontale**: interruzione di risposte motorie spostamento da un compito ad un altro, resistenza alle interferenze in molti compiti cognitivi.

IPOTESI: le persone sopprimono le memorie non volute utilizzando la corteccia prefrontale laterale per svincolare l'elaborazione ippocampale.



corteccia laterale prefrontale

ippocampo e corteccia para-ippocampale

Anderson et al. (2004)

Neural systems underlying the suppression of unwanted memories. *Science. 303*, 232-235

Think/No-Think Paradigm

	Study/Training	Think/No-Think Phase	Same Probe	Independent Probe
Suppression	Ordeal-Roach	Ordeal	Ordeal	Insect r___
Respond	Steam-Train	Steam	Steam	Vehicle t___
Baseline	Jaw-Gum		Jaw	Candy g___

fase: training scanning test

scanning phase

condition	stimulus	response
		keep the response out of consciousness for 4000ms while focusing on the cue
suppression	ordeal	ordeal
respond	ordeal	roach
		retrieve the response and kept it in mind for 4000ms

time

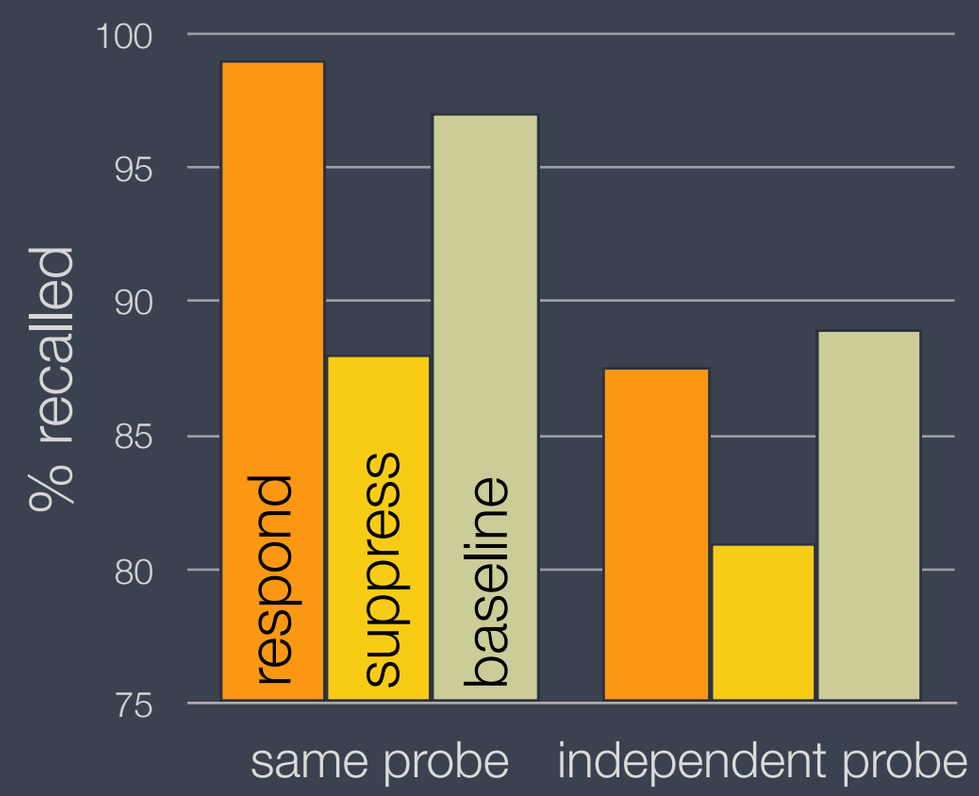
test phase

condition	stimulus	response
same probe	steam	train
independent probe	vehicle t___	train

time

Anderson et al. (2004)

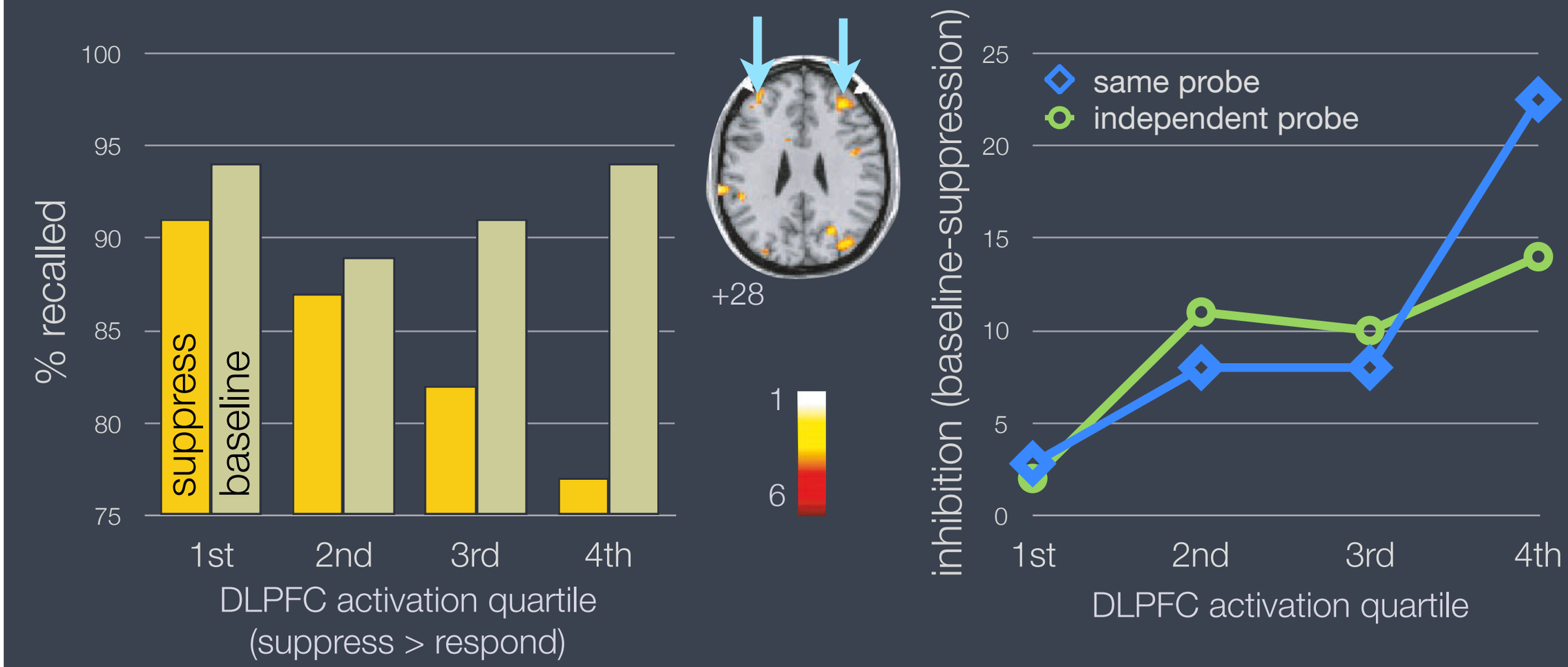
Neural systems underlying the suppression of unwanted memories. *Science. 303*, 232-235



suppression vs. respond (retrieval)

Anderson et al. (2004)

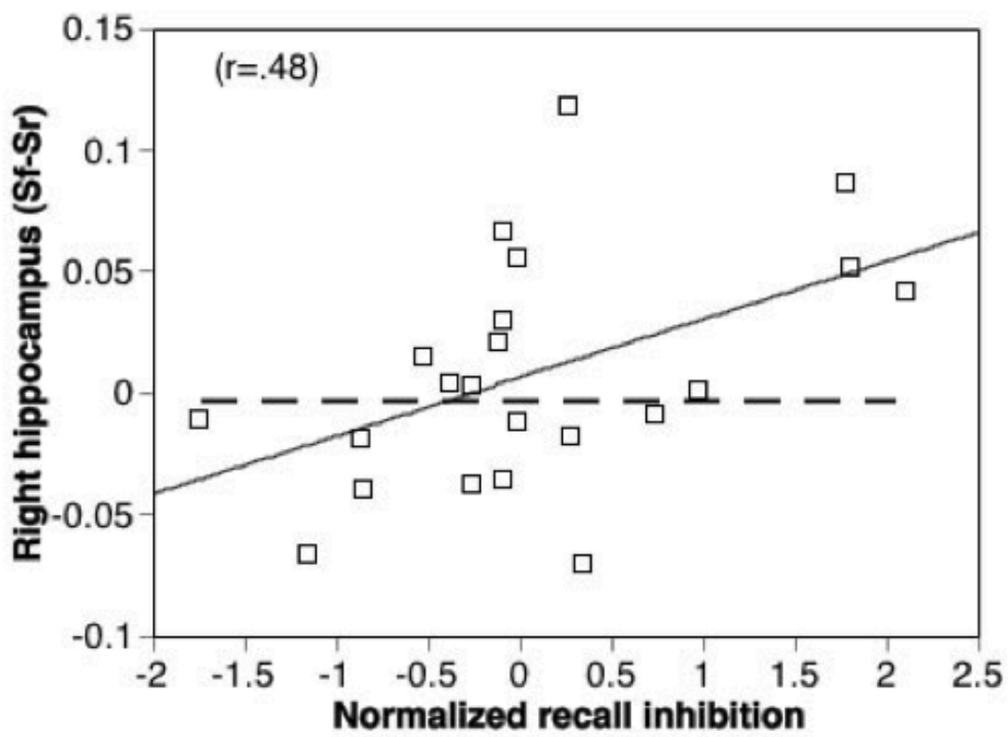
Neural systems underlying the suppression of unwanted memories. *Science. 303*, 232-235

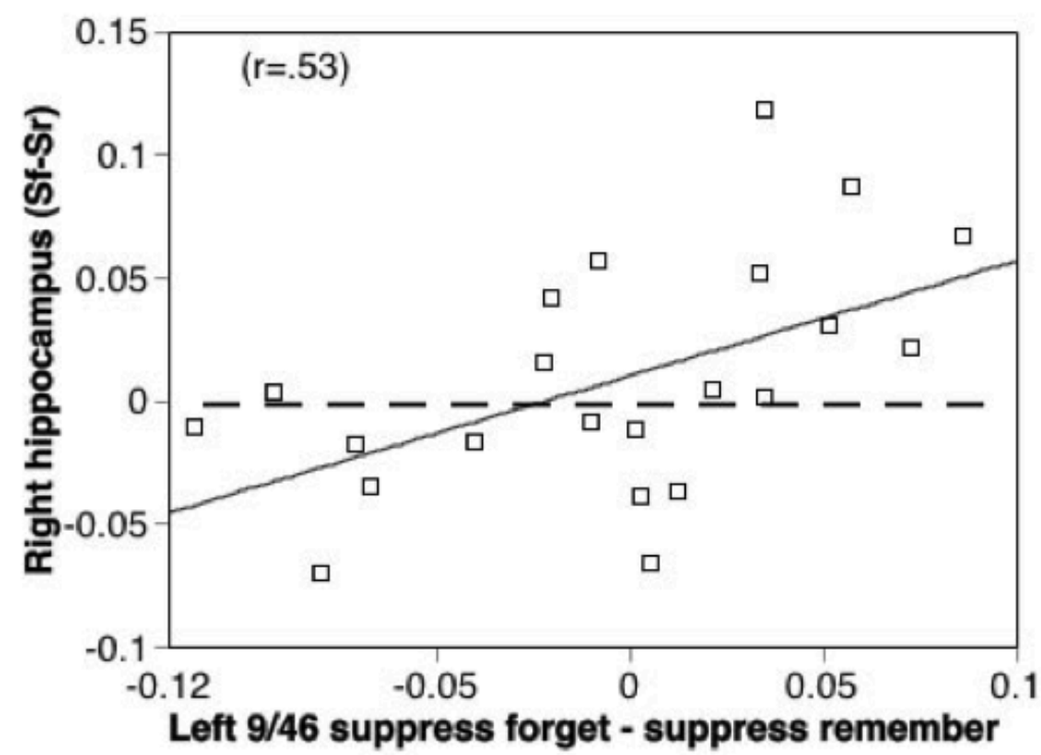


Anderson et al. (2004)

Neural systems underlying the suppression of unwanted memories. *Science. 303*, 232-235

fMRI Hippocampus activation





behavioral index

fMRI frontal activation

Anderson et al. (2004)
Neural systems underlying the suppression of unwanted memories. *Science. 303*, 232-235

- enfatizzano il ruolo del **DLPFC** nella soppressione
- confermano il ruolo dell'I**ppocampo** nella soppressione
- questo lavoro conferma l'esistenza di un processo attivo attraverso cui le persone possono bloccare la consapevolezza di esperienze passate spiacevoli, e ne specifica i sistemi neurali coinvolti
- questi risultati forniscono il primo **modello neurobiologico** di una forma volontaria di **repressione** proposta da Freud