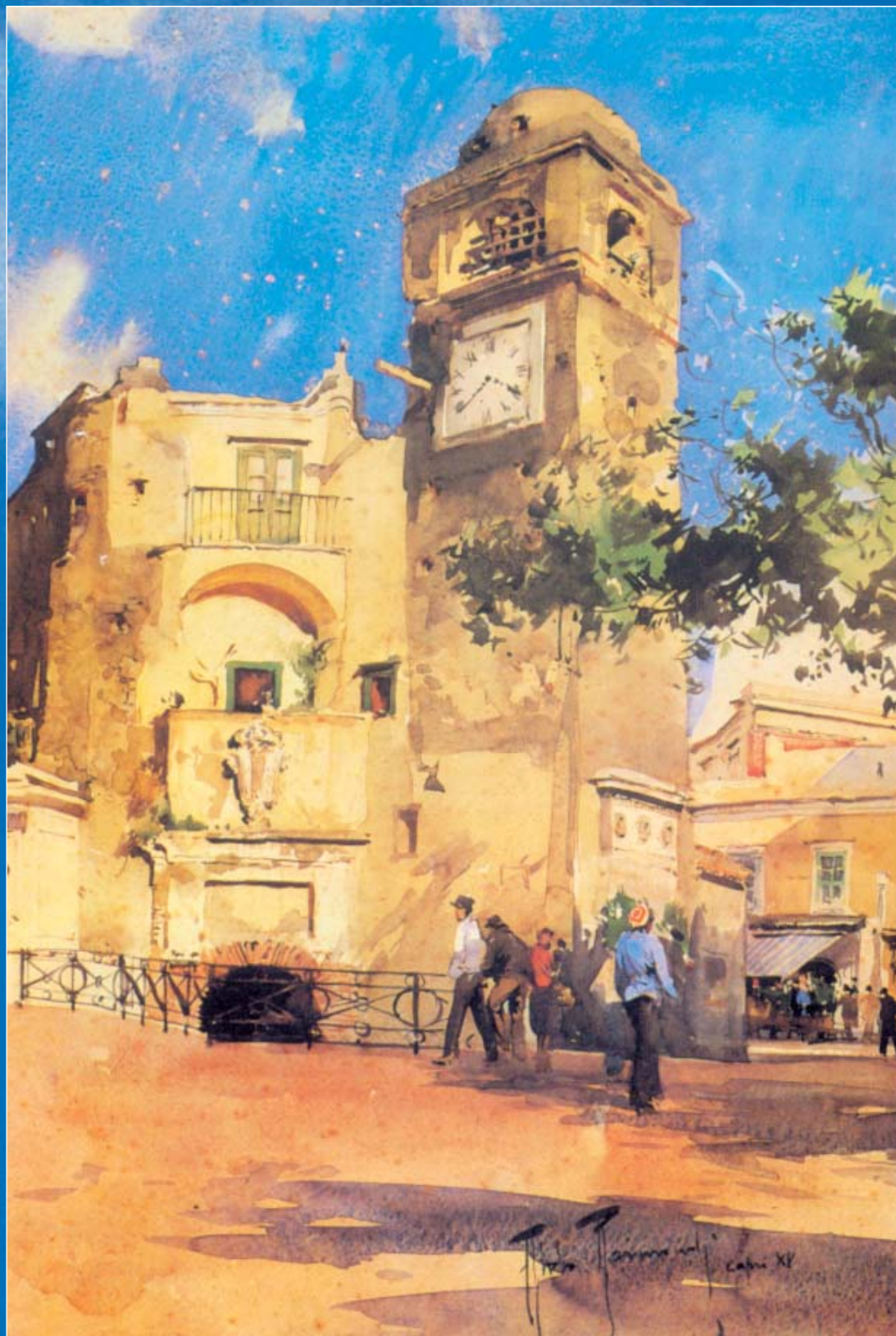


AEIT



# 101° Convegno Nazionale AEIT

Capri, 16/20 settembre 2006



Federazione Italiana di Elettrotecnica, Elettronica,  
Automazione, Informatica e Telecomunicazioni

# INTEGRAZIONE DI POTENZIALI EVOCATI EVENTO RELATI E RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE DURANTE PROTOCOLLI DI LETTURA

Silvia Casarotto<sup>\*,§</sup>, Anna M. Bianchi<sup>\*</sup>, Sergio Cerutti<sup>\*</sup>, Nicola Vanello<sup>\*,||</sup>, Emiliano Ricciardi<sup>§</sup>, Claudio Gentili<sup>§,†</sup>, Lorenzo Sani<sup>§</sup>, Daniela Bonino<sup>§</sup>, Mario Guazzelli<sup>†</sup>, Pietro Pietrini<sup>§</sup>, Luigi Landini<sup>‡</sup>, Giuseppe A. Chiarenza<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup> Dip. Bioingegneria, Politecnico di Milano

<sup>¥</sup> Dip. Sistemi Elettronici e Informazione, Fac. Ingegneria, Università di Pisa

<sup>||</sup> Lab. MRI, Istituto di Fisiologia Clinica, CNR, Pisa

<sup>§</sup> Lab. Biochimica Clinica e Biologia Molecolare, Università di Pisa

<sup>†</sup> Dip. Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa

<sup>‡</sup> Dip. Ingegneria dell'informazione, Fac. Ingegneria, Università di Pisa

<sup>\*\*</sup> UONPIA, Az. Osp. "G. Salvini", Ospedale di Rho, Rho, Milano

[silvia.casarotto@polimi.it](mailto:silvia.casarotto@polimi.it)

## *Premessa*

*Lo sviluppo di approcci multimodali consente di superare i limiti caratteristici delle singole metodiche ed è utile allo studio dei processi di lettura cerebrali, che dipendono dalla complessa interazione tra sistemi sensoriali, motori e cognitivi.*

## **1. Introduzione**

L'attività cerebrale produce segnali elettrici ed emodinamici misurabili, significativamente correlati [1]: infatti, l'attivazione dei neuroni a livello sinaptico fa aumentare il metabolismo cellulare e quindi il consumo di ossigeno che, a sua volta, determina un sovrabbondante richiamo di flusso sanguigno e di ossigeno.

I potenziali evento-correlati (ERPs) rappresentano l'attività elettrica cerebrale in tempo reale, ma non consentono un'identificazione precisa delle sorgenti per l'indeterminatezza del problema inverso. La risonanza magnetica funzionale (fMRI) misura variazioni locali di ossigenazione sanguigna con precisione millimetrica, ma la sua risoluzione temporale è molto limitata dalla lenta dinamica della risposta BOLD (Blood Oxygen Level Dependent).

Quindi, per ottenere una risoluzione spazio-temporale ottimale, è necessario un approccio multimodale, soprattutto nello studio di funzioni cerebrali complesse. Un esempio significativo è rappresentato dai processi di lettura, che attivano un'ampia rete di regioni cerebrali, tra cui la corteccia parietale inferiore (BA 40), il precuneo (BA 7) e il giro frontale inferiore (BA 6/44) sinistri, il giro fusiforme (BA 19/37) e l'area supplementare motoria (BA 6) bilateralmente [2,3]. Inoltre, è stato osservato [4-6] che l'analisi delle caratteristiche visive delle lettere/parole avviene tra 50 e 100 ms dopo lo stimolo mentre l'elaborazione linguistica tra 150 e 230 ms; le regioni associate alle funzioni cognitive di ordine superiore, come analisi semantica, feedback e memoria, si attivano verosimilmente a latenze ancora più elevate.

Questo lavoro descrive un approccio multimodale di integrazione tra ERPs e fMRI separatamente registrati, per sfruttare la complementarità della loro risoluzione spazio-temporale, applicato allo studio dei processi cerebrali coinvolti dalla lettura di singole lettere.

## **2. Materiali e metodi**

### **2.1 Analisi dei potenziali evento-correlati**

La Independent Component Analysis (ICA) è stata applicata (EEGLAB) [8] per estrarre dagli ERPs delle componenti temporalmente indipendenti e spazialmente ben localizzate (ICs)

meglio correlate a sorgenti funzionalmente specifiche rispetto ai singoli picchi. Poiché le sorgenti sono verosimilmente in numero inferiore rispetto ai canali di registrazione, prima di applicare la ICA la dimensionalità dei dati è stata ridotta mediante Principal Component Analysis (PCA). A seconda del loro profilo temporale e distribuzione topografica, le ICs sono state associate ad alcuni potenziali fisiologici tradizionalmente identificati sugli ERPs.

Il metodo Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA<sup>®</sup>) [9] è stato utilizzato per stimare la distribuzione di densità di corrente nel cervello a partire dagli ERPs registrati sullo scalpo. LORETA è stato applicato alle singole ICs: le mappe ottenute sono state trasformate in z-score con una soglia  $z = 1.96$  ( $P < 0.05$ ) e descritte in termini di posizione dei massimi locali.

## **2.2 Analisi delle immagini di risonanza magnetica funzionale**

Le immagini fMRI sono state elaborate con il software AFNI [10]. Dopo una fase di pre-processamento, le mappe di attivazione corticale sono state estratte mediante regressione lineare multipla. Le mappe di attivazione per ogni compito sono state stimate con un t-test (ipotesi nulla  $\beta_1 + \beta_2 + \beta_3 \neq 0$ ) con  $P < 0.01$  dopo aver mascherato con un F-test di tutti i regressori di interesse con  $P < 0.001$ . L'analisi di gruppo è stata fatta con un'ANOVA a 2 vie con un modello mixed.

## **2.3 Integrazione ERPs-fMRI**

Le mappe LORETA e fMRI sono state integrate calcolando la distanza euclidea tra i rispettivi massimi locali per ogni IC e compito. Si può dire che una regione cerebrale ha una risposta sia elettrica che emodinamica correlate se la distanza euclidea non supera i 15 mm: questa tolleranza è compatibile con la risoluzione spaziale LORETA (7 mm<sup>3</sup>) e con i risultati riportati da altri studi [7].

## **3. Protocollo sperimentale**

ERPs e fMRI sono stati registrati separatamente da 8 adulti normali (22-36 anni) durante lo stesso protocollo sperimentale di tipo evento-correlato.

Singole lettere e simboli non alfabetici sono stati presentati visivamente per 20 ms con un intervallo di inter-stimolo (ISI) casuale e multiplo di 500ms. Nella condizione *passiva*, i soggetti dovevano semplicemente guardare una sequenza casuale di lettere e simboli (2 compiti: *letter presentation* - LP e *symbol presentation* - SP); la condizione *attiva* consisteva nella lettura ad alta voce di lettere (*letter recognition* - LR).

L'EEG è stato registrato da 19 elettrodi (sistema 10-20) e campionato a 128 Hz.

Le immagini fMRI sono state registrate con una sequenza EPI da uno scanner da 1.5 T (GE Medical Systems Signa) con i seguenti parametri: TE = 40 ms, TR = 2 s; FOV = 240 mm, 22 fette contigue di spessore 5 mm con risoluzione 64 x 64 (3.75 mm x 3.75 mm). Un'immagine strutturale del cervello ad alta risoluzione è stata acquisita in sagittale con una sequenza 3D GRASS con i seguenti parametri: TE = 5.22 ms, TR = 12.1 ms, FOV = 240 mm, 120 fette di spessore 1.2 mm con risoluzione 256 x 256 (0.94 mm x 0.94 mm).

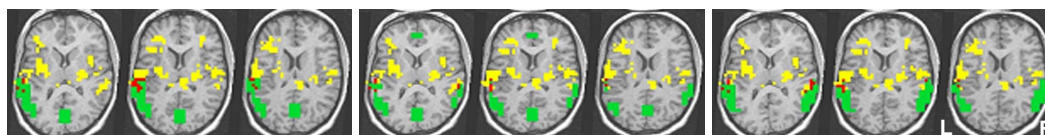
## **4. Risultati**

Per tutti i compiti e i soggetti, due ICs sono state associate rispettivamente al potenziale N2\_P2b (picco negativo a 180 ms seguito da picco positivo a 300 ms con distribuzione posteriore) e P2a (picco positivo a 200 ms con distribuzione fronto-centrale). Durante LP e LR, una terza componente è stata associata ad un'ampio e lento fenomeno negativo (0.5-1 s) con distribuzione frontale (LNAf) e posteriore (LNAo) rispettivamente.

Le mappe LORETA indicano che le aree frontali mediali e il lobo temporale medio sono precocemente coinvolti da N2\_P2b, a sinistra durante LR e bilateralmente durante i compiti passivi. Successivamente, il giro temporale medio-superiore bilaterale (BA 22/39) è attivato in modo consistente da P2a in tutti i compiti. Alle lunghe latenze, LNAf/LNAo hanno sorgenti in comune nel giro temporale medio-superiore bilaterale (BA 21/22/37/39/42).



Considerando i risultati fMRI, nei compiti LP e LR sono coinvolti il lobulo parietale inferiore sinistro (BA 7/40) e il giro frontale mediale (BA 6); ulteriormente durante LR i giri pre- e post-centrali bilateralmente (BA 3/4), il giro frontale medio sinistro (BA 46) e il giro temporale superiore sinistro (BA 22/47). I compiti passivi attivano il giro fusiforme sinistro (BA 19/37) e il giro pre-centrale (BA 4/6), prevalentemente a sinistra durante SP e a destra durante LP. Le regioni di integrazione tra ERPs e fMRI sono indicate in Tabella I; la sovrapposizione delle mappe LORETA e fMRI è riportata in Figura 1.



**Fig. 1. Compito LR: sovrapposizione delle mappe fMRI (giallo) e LORETA (verde) dei potenziali N2\_P2b (sinistra), P2a (centro) e LNAo (destra): rosso indica sovrapposizione (da z = +9 mm a z = +17 mm, gap 4mm). L = sinistra; R = destra**

**Tabella I  
Regioni di integrazione tra ERPs e fMRI per compito e IC**

		N2_P2b				P2a				LNAf/o								
Nome		x	y	z	E	Nome		x	y	z	E	Nome		x	y	z	E	
□	L Temporale Medio (BA 39)	-51	-58	10	12	L Temporale Medio (BA 39)	-51	-58	10	14	L Temporale Medio (BA 39)	-58	-38	3	12			
□	L Temporo-Occipitale Medio (BA 19/39)	-51	-38	3	13													
□	L Temporale Medio (BA 22/39)	-58	-37	9	12	L Temporale Medio-Superiore (BA 22/37)	-58	-38	3	8	L Temporale Medio-Superiore (BA 22/37)	-58	-37	9	10			
□						R Temporale Medio-Superiore (BA 22/37)	52	-52	-8	15	R Temporale Medio-Superiore (BA 22/37)	52	-58	-2	15			
□	L Frontale Mediale (BA 6)	-3	-8	46	15													

L = emisfero sinistro, R = destro; BA = area di Brodmann; x = coord. sagittale, y = coronale; z = assiale secondo l'atlante di Talairach e Tournoux (1988); E = distanza euclidea tra i massimi locali delle mappe LORETA e fMRI.

## 5. Discussione

Rispetto ad altri lavori [7], il nostro approccio ai processi di lettura è “ecologico” nel senso che esplora i meccanismi elementari di associazione grafema-fonema in condizioni naturali, includendo cioè la lettura ad alta voce. Inoltre, il protocollo sperimentale utilizzato per gli ERPs è stato riprodotto esattamente in risonanza: questo è un pre-requisito fondamentale per l'integrazione multimodale, richiede metodi avanzati di analisi dei dati fMRI e amplifica in modo vantaggioso le differenze temporali tra risposta BOLD e artefatti di articolazione verbale. Metodologicamente, è stata adottata una interessante combinazione tra analisi tradizionale ed avanzata dei potenziali, attraverso la definizione di una corrispondenza tra i picchi degli ERPs e le ICs stimate con la ICA: questo approccio consente di focalizzare la successiva stima delle sorgenti sulle ICs, che sono verosimilmente legate a stadi funzionalmente distinti del processamento delle informazioni.

Studi precedenti sui potenziali indicano che N2 è correlato all'attività refferente dopo l'articolazione [11], P2a alla preparazione all'articolazione e alla categorizzazione degli stimoli e P2b è un'interfaccia tra il sistema visivo e quello linguistico [4-6].

La stima delle sorgenti neuronali mostra che i processi attentivi, principalmente localizzati nel giro frontale mediale, vengono attivati in modo selettivo dalla lettura delle lettere appena

prima dell'articolazione. Inoltre, il coinvolgimento bilaterale del giro temporale medio-superiore in corrispondenza di P2a durante tutti i compiti suggerisce che questa regione ha un ruolo cruciale per la categorizzazione degli stimoli. Il significato fisiologico delle componenti LNAf/o non è noto con precisione: tuttavia, la loro assenza durante la presentazione di simboli indica che potrebbero essere specifiche dell'analisi fonologica.

L'attivazione fMRI che si osserva nella corteccia parietale inferiore sinistra (BA 7/40) e nel giro frontale mediale (BA 6) nei compiti con le lettere è in accordo con lavori precedenti [2,7]. Il reclutamento bilaterale del giro fusiforme (BA 19/37) era già stato correlato al processamento di lettere e simboli isolati [3]: in questo studio, l'attivazione è però lateralizzata a sinistra. I movimenti articolatori determinano ovviamente un'attivazione dei giri pre- e post- centrale (BA 3/4) durante la lettura ad alta voce.

Il confronto tra mappe LORETA e fMRI rivela l'esistenza di somiglianze ma anche di differenze, facilmente attribuibili alle caratteristiche dell'accoppiamento neuro-vascolare e alla diversa origine dei segnali misurati dalle due metodiche [1]. In tutti i compiti, la regione con la maggiore integrazione multimodale è il lobo temporale medio-superiore (BA 19/22/37/39). Durante la visione passiva di lettere la correlazione è lateralizzata a sinistra, mentre durante la lettura ad alta voce la predominanza a sinistra è limitata al potenziale N2\_P2b e diventa bilaterale per le componenti successive (P2a e LNAo). Durante la lettura ad alta voce, il giro frontale mediale (BA 6) mostra ulteriori somiglianze tra attività elettrica ed emodinamica. Il giro temporale medio-superiore riceve informazioni dal sistema visivo e interagisce fortemente con le aree uditive temporali: quindi, il suo ruolo nei processi linguistici e di lettura risulta essere multi-funzionale. La localizzazione spaziale e l'abbondante inter-connettività con le aree sensoriali primarie ha probabilmente favorito la specializzazione di questa regione per l'associazione grafema-fonema.

## 6. References

- [1] N.K. Logothetis, J. Pauls, M. Augath, T. Trinath, A. Oeltermann: "Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal", *Nature*, vol. 412, pp. 150-157, 2001.
- [2] K.B. McDermott, S.E. Petersen, J.M. Watson, J.G. Ojemann: "A procedure for identifying regions preferentially activated by attention to semantic and phonological relations using functional magnetic resonance imaging", *Neuropsychologia*, vol. 41, pp.293-303, 2003.
- [3] D.L. Flowers, K. Jones, K. Noble, J. VanMeter, T.A. Zeffiro, F.B. Wood et al.: "Attention to single letters activates left extrastriate cortex", *NeuroImage*, vol. 21, pp. 829-839, 2004.
- [4] A. Tarkiainen, P. Helenius, P.C. Hansen, P.L. Cornelissen, R. Salmelin: "Dynamics of letter string perception in the human occipitotemporal cortex", *Brain*, vol. 122, pp. 2119-2131, 1999.
- [5] R. Salmelin, P. Helenius, E. Service: "Neurophysiology of fluent and impaired reading: a magnetoencephalographic approach", *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 17, pp.163-174, 2000.
- [6] K. Marinkovic: "Spatiotemporal dynamics of word processing in the human cortex", *The Neuroscientist*, vol. 10, n°2, pp. 142-152, 2004.
- [7] D. Vitacco, D. Brandeis, R.D. Pascual-Marqui, E. Martin: "Correspondence of event-related potential tomography and functional magnetic resonance imaging during language processing", *Hum. Brain Mapp.*, vol. 17, pp. 4-12, 2002.
- [8] A. Delorme, S. Makeig: "EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single trial EEG dynamics including Independent Component Analysis", *J. Neurosci. Methods*, vol. 134, pp 9-21, 2004.
- [9] R.D. Pascual-Marqui, C.M. Michel, D. Lehmann: "Low Resolution Electromagnetic Tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain", *Int. J. Psychophysiol.*, vol. 18, pp. 49-65, 1994.
- [10] R.W. Cox: "AFNI©: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages", *Comput. Biomed. Res.*, vol. 29, pp. 162-173, 1996.
- [11] M.C. Tapia, L.G. Cohen, and A. Starr: "Attenuation of auditory-evoked potentials during voluntary movement in man", *Audiology*, vol. 26, n° 6, pp. 369-373, 1987.