

“Functional MRI Study of Human Gustatory Cortex: Technological Advancements and Applications to Basic and Clinical Neurosciences”

Riassunto:

Lo scopo della plasticità cerebrale è generare comportamenti adattivi mentre predice, interpreta e risponde a compiti sempre più complessi. Alcune delle attuali domande in ambito neuro scientifico ruotano intorno alla relazione che esiste tra la struttura, la dinamica e il comportamento del circuito neurale in presenza di stimolazioni di diversa natura. La capacità di comprendere i meccanismi che governano il cervello in determinate condizioni è fondamentale per prevedere il comportamento umano e per trovare possibili alterazioni cerebrali causate (da) o determinanti patologie specifiche.

Mentre molte funzioni del cervello umano sono state ampiamente studiate con tecniche di neuroimaging strutturale e funzionale, alcune altre rimangono ancora totalmente inesplorate o non del tutto comprese. Ne è un esempio lo studio della risposta cerebrale durante la percezione del gusto, ambito che è ancora un campo aperto per la ricerca e per l'innovazione neuroscientifica.

Ad oggi, pochi studi hanno analizzato i meccanismi durante l'elaborazione degli stimoli gustativi e i risultati attuali mostrano ancora alcune incongruenze sia per l'uso di diversi protocolli sperimentali e sistemi di stimolazione, sia per la natura complessa del senso del gusto che coinvolge sia fattori oggettivi che soggettivi, rendendo così estremamente complessa la decodifica delle risposte neuronali durante tale stimolazione.

Il primo obiettivo di questa tesi è analizzare come la corteccia gustativa primaria (CGP) risponde alla stimolazione gustativa mediante l'uso della risonanza magnetica funzionale (fMRI), valutando specificamente le risposte a tutti i cinque gusti primari (dolce, amaro, acido, salato e umami) e analizzando gli effetti causati dalla manipolazione delle intensità del singolo gusto.

Uno dei primi aspetti cruciali degli esperimenti di fMRI che prevedono stimolazione gustativa riguarda la scelta del dispositivo per l'iniezione del gusto, che si richiede essere in grado di iniettare piccoli volumi di

soluzioni con alta precisione temporale e alta risoluzione in termini di portata fluidica. Poiché non esistono dispositivi standard per eseguire tali tipi di esperimenti, nel corso di questa tesi verrà descritto un dispositivo innovativo per l'iniezione automatica dei gusti che, grazie alla sua architettura open source e a basso costo, potrebbe anche contribuire a una maggiore standardizzazione dei disegni sperimentali per gli studi di fMRI. Questo dispositivo è descritto nel secondo capitolo, dopo una panoramica sullo stato dell'arte su ciò che è noto riguardo i meccanismi cerebrali determinati dagli stimoli gustativi.

Al fine di valutare l'esistenza all'interno della CGP di regioni specifiche che elaborano in maniera differenziale diverse intensità del singolo gusto, nel terzo capitolo è descritto lo studio fMRI eseguito con uno scanner a 3 Tesla in cui viene effettuata l'iniezione di due gusti primari di opposti valenza, dolce e amaro, in cinque concentrazioni crescenti.

Questo studio mostra la presenza di una regione nell'insula di sinistra (nella porzione antero-centrale) che risponde in maniera differenziale all'aumento delle concentrazioni, secondo un profilo di risposta altamente non lineare, che evoca chiaramente la natura complessa dell'elaborazione dell'intensità del gusto all'interno della CGP. Inoltre, per la prima volta, un gradiente spaziale di concentrazioni è evidenziato sia nell'insula destra che sinistra, suggerendo come l'intensità del gusto potrebbe richiedere un'attivazione neurale distribuita spazialmente, come precedentemente osservato in alcuni studi fatti su animali.

Al fine di localizzare con precisione (i) le aree all'interno della corteccia insulare che rispondono principalmente ai gusti primari e (ii) per verificare la possibile esistenza di una distribuzione spazialmente organizzata di risposte funzionali alla qualità del gusto nella CGP, nel quarto capitolo di questa tesi vengono presentati i risultati di uno studio parallelo eseguito utilizzando acquisizioni fMRI a campi magnetici ultra-alti (7 Tesla). I risultati di questo studio, per la prima volta fatto con acquisizioni ad altissima risoluzione spaziale (1mm isotropico), suggeriscono che l'insula risponde bilateralmente a tutti i gusti primari (dolce, amaro, salato, umami, acido) in due regioni, anteriore e centrale. Tuttavia, la distribuzione spaziale delle

attivazioni, indotte dalla percezione dei vari gusti, non risulta sufficientemente coerente tra i soggetti per dimostrare l'esistenza di una "chemotopia" corticale per cui ogni gusto primario semplicemente (o semplicisticamente) corrisponde alla stessa localizzazione all'interno della CGP.

Il secondo obiettivo di questa tesi, descritto nel quinto capitolo, è quello di analizzare l'esistenza di (i) possibili differenze nelle attivazioni funzionali indotte dalla stimolazione con due gusti primari (dolce e amaro) e (ii) nella connettività funzionale inter-emisferica in pazienti affette da due disturbi alimentari, Anoressia nervosa (AN) e Bulimia Nervosa (BN), confrontate con soggetti sani (HC). I risultati ottenuti dall'analisi della risposta funzionale al dolce e all'amaro hanno evidenziato la presenza di differenze significative nella corteccia del cingolo, nell'amigdala e nell'insula, suggerendo un alterato pattern di risposta a gusti piacevoli e avversi in diverse aree del circuito legato al reward. Le differenze si riscontrano anche dall'analisi di connettività funzionale inter-emisferica in aree cerebrali coinvolte nel controllo cognitivo e nella regolazione delle emozioni, suggerendo per la prima volta questa misura di connettività come un possibile nuovo marker per lo studio di queste due patologie.

“Functional MRI Study of Human Gustatory Cortex: Technological Advancements and Applications to Basic and Clinical Neurosciences”

Summary:

The purpose of brain plasticity is generating adaptive behaviours while predicting, interpreting, and responding to more and more complex tasks. Some of the most riveting questions in neuroscience revolve around the relationship between neural circuit structure, neural dynamics, and complex behaviour. The capability to understand the mechanisms that govern the brain under certain conditions is extremely helpful to predict human behaviour and to find possible brain alterations caused by or determining specific pathologies.

While many human brain behaviours have been largely investigated, and studied with structural and functional neuroimaging, there are still unexplored or incompletely understood domains. For example, the study of brain behaviour during taste perception and tastants evaluation is still an active field of scientific research with substantial space for neuroscientific innovation.

To date, few studies have analysed the mechanisms during the processing of gustatory stimuli and the update findings show some inconsistencies either because the use of different experimental protocols and stimulation systems, and because of the complex nature of taste sense which involves both objective and subjective factors, thus making the decoding of brain gustatory neural responses extremely complex to be definitively assessed.

The first aim of this thesis is to analyse how the human primary gustatory cortex (PGC) responds to gustatory stimulation by the use of functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), both specifically evaluating the responses to all the five basic tastants (sweet, bitter, sour, salty and umami) and analysing the effects determined by manipulating taste intensities.

One of the first crucial aspects of gustatory fMRI experiments is the choice of the device for taste delivery that should be able to inject small volumes of solutions with high temporal precision and flow rates. Since no standard devices exist to perform gustatory

experiments, I developed and tested a novel solution for the automatic injection of taste solutions during fMRI experiments that, thanks to the established open-architecture, open-source and low-cost nature, may contribute to an increased standardization of experimental designs in human fMRI studies of taste perception. This device is described in the second chapter of this dissertation, after a short description of the state of the art on what is known about brain mechanisms determined by gustatory stimuli.

In order to evaluate the existence within the PGC of specific subregions that differentially process taste stimuli by changing their intensity, an fMRI study performed at 3 Tesla is described in the third chapter with the injection (performed with the implemented device) of basic tastes with opposite valence, sweet and bitter, in five increasing concentrations.

This study reports the presence of a subregion in the left antero-middle insula that differentially responds to increasing concentrations according to a highly non-linear response profile, that clearly accounts for the highly complex nature of taste intensity processing within the PGC. In addition, for the first time, a spatial gradient of preferred concentrations has been highlighted in both the right and left insula, suggesting how the processing of taste intensity might require a spatially distributed neural code, as also previously observed in some animal studies.

In order to precisely localize (i) the areas within the insular cortex that primarily respond to basic taste stimulations and (ii) to verify the possible existence of a spatially organized distribution of functional responses to taste quality in the PGC, in the fourth chapter of this thesis I present the results of a parallel study performed using ultra-high magnetic field (7 Tesla) fMRI. Results from this study, the first exploring gustatory perception in humans with high spatial resolution (1mm, isotropic functional data), suggest that insula bilaterally responds to all basic tastes (sweet, bitter, salty, umami, sour) within two major clusters of activation in the anterior and middle regions. However, the spatial distribution of individual taste preference across the insular surface was not sufficiently consistent across subjects to demonstrate the existence of a general cortical “chemotopy” whereby

each basic taste simply (or simplistically) corresponds to the same predictable location within the PGC.

The second objective of this thesis, described in the fifth chapter, is to analyze the existence of possible differences in (i) the functional activations induced by the stimulation with two primary tastes (sweet and bitter) and in (ii) the inter-hemispheric functional connectivity in patients with two eating disorders (EDs), Anorexia nervosa (AN) and Bulimia Nervosa (BN), compared to healthy subjects (HC). The results obtained from the analysis of the functional response to sweet and bitter tastes have highlighted the presence of significant differences in the cingulate cortex, in the amygdala and in the insula, suggesting an altered pattern of response to pleasant and aversive tastes in several areas belonging to the reward pathway. Differences have been also found from the analysis of the inter-hemispheric functional connectivity in several brain areas involved in cognitive control and in the regulation of emotions, suggesting for the first time, this measure of connectivity as a possible new marker for the study of these two pathologies.