



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia “Galileo Galilei”

Corso di Laurea in Fisica

Tesi di Laurea

Approccio meccanico statistico per la modallizzazione dell'attività del cervello a riposo

Relatore

Prof. Samir Suweis

Correlatore

Ph.D. Rodrigo Pereira Rocha

Laureando

Francesco D'Angelo

Anno Accademico 2017/2018

INDICE

INDICE	ii
1 INTRODUZIONE	1
2 NETWORK E GRAFI	5
2.1 La matematica dei network	5
2.2 Tipi di grafi	6
2.3 Rappresentazione di un grafo	7
2.4 Grado dei vertici	7
2.5 Cammino	8
2.6 Componenti connesse e comunità	9
2.7 Centralità	11
3 NEUROSCIENZE COMPUTAZIONALI	13
3.1 Neuroni	13
3.2 Modelli dinamici	15
3.3 Mappare il cervello	15
3.4 Segnale BOLD	17
3.5 Resting State Network	18
4 MODELLO COMPUTAZIONALE	21
4.1 Un sistema critico	21
4.2 Il modello	22
4.3 L'evoluzione dinamica	23
4.3.1 Greenberg-Hastings	23
4.3.2 Condizioni iniziali e transizioni	24
4.4 Analisi dei parametri del network	25
4.4.1 Ensemble di network	26
4.4.2 Dimensioni dei cluster	26
4.4.3 Entropia	27
4.4.4 Normalizzazione	27
4.4.5 Risultati, il punto critico	28

4.5	Connettività funzionale del modello	30
4.6	Connettività funzionale dinamica	34
4.6.1	Autovettore dominante	35
4.6.2	Stati FC	36
4.6.3	Dinamica degli stati FC	39
4.7	Conclusione	42
BIBLIOGRAFIA		45

INTRODUZIONE

LA NATURA e la realtà costituiscono talvolta un sistema molto complesso organizzato secondo intricati schemi di interazioni. Tanto più grande è la quantità e la varietà delle relazioni fra gli elementi di un sistema, maggiore è la sua complessità. Una delle caratteristiche più sorprendenti di un sistema complesso è che questo può produrre un comportamento emergente, ovvero un comportamento complesso non prevedibile né deducibile dalla semplice analisi delle proprietà dei singoli elementi che lo compongono. Nel campo della fisica, l'approccio consolidato da secoli di utilizzo prevede lo studio dei sistemi più semplici nel dettaglio. Un simile modo di affrontare i problemi si focalizza sui costituenti elementari dei diversi sistemi e ha portato alla derivazione e alla comprensione delle leggi che descrivono i sistemi che si estendono dall'atomo alle galassie. Questo approccio inizia tuttavia a vacillare non appena aumenta il numero di componenti e, quindi, di variabili di un sistema. Un classico esempio è il comportamento di un gas composto da N particelle all'interno di una scatola. Infatti, a livello microscopico tali particelle possono essere descritte attraverso una hamiltoniana classica dipendente dai parametri q e p , rispettivamente posizione e momento coniugato. Dunque se si descrive un gas tridimensionale, tali variabili costituiscono i punti di uno spazio a $6N$ dimensioni con N dell'ordine del numero di Avogadro $N \sim 10^{24}$ particelle. L'hamiltoniana sarà poi formata da un termine per l'energia cinetica, uno per il potenziale di confinamento ed uno per il potenziale di interazione tra le particelle. Le equazioni del moto che descrivono l'evoluzione temporale di tale sistema sono le equazioni di Hamilton.

Se volessimo dunque conoscere con precisione lo stato di questo sistema ad ogni istante dovremmo risolvere qualcosa dell'ordine di 10^{24} equazioni del moto ed essere a conoscenza di altrettante condizioni iniziali. È evidente come tale approccio non sia ottimale né possibile, poiché non esistono risorse in grado di gestire e elaborare una simile mole di dati. Queste ragioni portarono storicamente alla nascita della meccanica statistica, il ramo della fisica volto alla descrizione dei sistemi guardando ai loro aspetti macroscopici come pressione, volume e temperatura ed utilizzando metodi statistico-probabilistici. La questione si complica ulteriormente quando non solo aumenta il numero di costituenti, ma diventa difficile riuscire a descrivere il modo o i modi con cui questi interagiscono tra loro e con l'ambiente esterno. Basti pensare a sistemi come quelli che descrivono le reti di trasporti, Internet, gli ammassi di galassie e la moltitudine di sistemi biologici e ecologici che possiamo trovare in natura. Tali sistemi vengono oggi definiti come sistemi complessi; questo è un campo nuovo, che si caratterizza, fra le altre cose, per la sua natura altamente interdisciplinare. Lo stesso termine "complesso" sembra scivolare tra le mani di chi cerchi di darne una definizione precisa: a volte è usato nel senso di complicato, ossia composto da molti elementi; altre volte la sua connotazione è piuttosto quella di imprevedibile. Dal punto di vista di un fisico, l'obiettivo da raggiungere consiste nel trovare le leggi macroscopiche, dette fenomenologiche, che regolano il comportamento globale di tali sistemi, e che non sono facilmente deducibili dall'analisi delle leggi microscopiche che controllano ciascuno dei singoli costituenti. Tipici dei sistemi complessi sono i concetti di auto-organizzazione e comportamento emergente; quest'ultima proprietà è molto importante e porta a risultati sorprendenti, poiché a partire dalle interazioni tra i singoli componenti del sistema emerge un "comportamento globale" non previsto dallo studio delle singole parti. Risulta quasi spontaneo, quindi, che lo studio di questi sistemi si sviluppi tramite oggetti matematici che ne analizzino la natura delle connessioni tra le varie parti che li compongono, dal punto di vista topologico e prescindendo dalla natura dei singoli costituenti. Tali realtà sono schematizzate in termini di reti. Per quanto tale visione, abbinata al concetto di complessità, sia di sviluppo recente, questo tipo di approccio è ben radicato nella storia. Il primo tentativo simile risale infatti al 1736, quando Eulero affrontò e risolse il cosiddetto problema dei ponti di Königsberg. Quest'ultima, un tempo in Prussia Orientale e oggi exclave russa sul Mar Baltico nota con il nome di Kaliningrad, è attraversata dal fiume Pregel e dai suoi affluenti e presenta due estese isole, collegate tra di loro e con le due aree principali della città da sette ponti. Nel corso dei secoli è stata più volte sollevata la questione che riguarda la possibilità di seguire, con una passeggiata, un percorso che attraversi ogni ponte una e una volta soltanto. Ebbene Eulero rimpiazzò ogni area urbana con un punto, ora chiamato vertice o nodo, e ogni ponte con un segmento denominato spigolo. In questo modo egli riuscì a dimostrare rigorosamente come sia impossibile compiere il percorso richiesto. Risolvendo questo storico

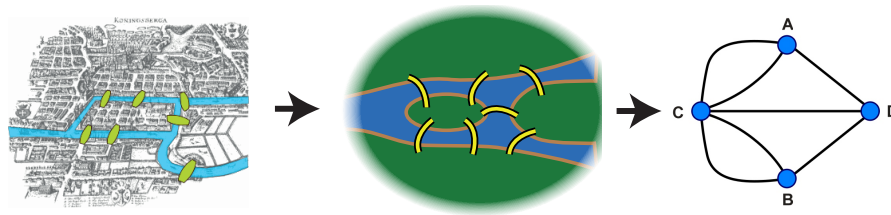


FIGURA 1.1 – Descrizione della città di Kronisberg come grafo.

rompicapo, Eulero gettò le basi per quella che oggi è nota come teoria dei grafi la quale permette di semplificare, schematizzare e studiare sistemi reali discreti. Una struttura universalmente ritenuta complessa è quella del nostro cervello. Questo, infatti, è un insieme di cellule dette neuroni, collegate tra loro attraverso connessioni sinaptiche, che trasmettono l'informazione sotto forma di una successione di picchi di ampiezza di impulsi elettrici, separati da brevi intervalli di quiescenza. Nel suo insieme, il cervello umano può essere descritto come una fitta rete e pertanto una naturale descrizione di esso è quella data dalla teoria dei grafi. Fermarsi anche solo un istante a riflettere su quanto appena detto, permette di sfiorare in maniera tangibile la complessità, così come è stata definita nelle precedenti righe, e di comprendere il fascino di ciò che può scaturire da essa. È strabiliante infatti come questa ramificata tela di neuroni intrecciati sia molto più che una mera serie di vie e canali che permettono il flusso e l'elaborazione di un segnale elettrico; la sua essenza complessa e dinamica concede a noi esseri pensanti di avere impressionanti capacità cognitive: distinguere immagini, ricordare, sognare, astrarre, capire ed elaborare ne sono solo alcuni esempi. Per queste ragioni non possiamo evitare di stupirci e di concludere che il tutto mostri una ricchezza strabiliante e inattesa che tutt'oggi resta inesplorata e non compresa. Per quanto risulti estremamente difficile definire in termini rigorosamente matematici queste proprietà emergenti dalla complessità del sistema, poiché profondamente legate alla percezione, è indubbiamente interessante studiare il cervello con i metodi tipici della fisica dei sistemi complessi e della meccanica statistica nel tentativo di proporre un modello.

NETWORK E GRAFI

Un network è, nella sua visione più semplice, una collezione di punti uniti tra loro a coppie da linee. Molti oggetti di interesse in fisica, biologia e nelle scienze sociali possono essere schematizzati come un network e pensare ad essi in questo modo può far emergere nuove ed interessanti proprietà. La trattazione matematica di tali reti è data dal ramo della matematica discreta denominato teoria dei grafi: formalmente un grafo è una rappresentazione matematica di una rete.

2.1 LA MATEMATICA DEI NETWORK

Un network, anche chiamato grafo in matematica e indicato con $G = (V, L)$ è una coppia di insiemi disgiunti dove $V = \{v_1, v_2, v_3, \dots, v_N\}$ è un insieme non vuoto, discreto, finito i cui elementi sono i vertici o nodi del grafo e rappresentano l'unità fondamentale del sistema. $L = \{l_1, l_2, \dots, l_K\}$ è l'insieme degli spigoli o archi del grafo i quali rappresentano le connessioni tra coppie di nodi. N è il numero degli elementi di V , ossia il numero di nodi e indica la dimensione del grafo, mentre K è il numero degli elementi di L ossia il numero dei link. Un nodo è indicato dalla sua posizione i -esima nell'insieme V , mentre uno spigolo è definito dalla coppia di nodi v_i e v_j che connette e pertanto sarà generalmente indicato come $l_{ij} = (v_i, v_j)$. Due nodi connessi da un link sono anche detti adiacenti o vicini. Il grafo G' è detto sottografo di G , e si scrive come $G' \subseteq G$ se $V' \subseteq V$ e $L' \subseteq L$. Se $G' \subseteq G$ e L' contiene tutti gli spigoli $u, v \in L$ per ogni $u, v \in V'$, si dice che G' è un sottografo indotto di G ed esso sarà generato dal suo insieme di vertici V' e si scriverà $G' = G[V']$.

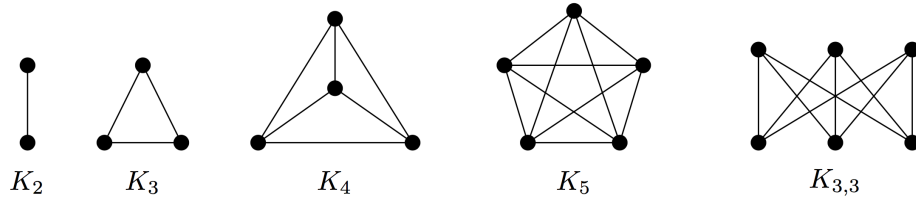


FIGURA 2.1 – Esempi di alcuni grafi non orientati: i primi 4 sono completi mentre l'ultimo è bipartito.

2.2 TIPI DI GRAFI

A seconda del tipo di connessioni che caratterizzano un grafo, se ne possono individuare diverse tipologie. La prima distinzione che si può fare è data dalla possibilità degli archi di avere una direzione.

Un arco si dirà **orientato** se gli elementi di L , ossia le coppie di nodi, sono coppie ordinate di elementi di V : in questo caso l_{ij} indicherà un arco diretto tra i nodi v_i e v_j e si avrà una diversa connessione opposta da v_j a v_i : $l_{ij} \neq l_{ji}$. Al contrario, un arco sarà **non orientato** se gli elementi di L sono coppie non ordinate di elementi di V . Per un grafo i cui archi non sono orientati, detto anche **indiretto** G di dimensione N , il numero di connessioni può variare tra $K = 0$ nel caso in cui nessun nodo è connesso ad un altro e $K = \frac{N(N-1)}{2}$ quando tutti i nodi sono connessi tra loro. Dati N nodi, infatti, prendendone uno di essi si possono formare $N - 1$ coppie; tale operazione può essere ripetuta per tutti gli N nodi del grafo $N(N - 1)$. Essendo poi le coppie simmetriche identiche, sarà necessario introdurre un fattore $1/2$ ottenendo così il risultato precedente. È possibile definire un grafo come **rado** se il numero degli archi è molto minore del quadrato del numero dei nodi $K \ll N^2$, mentre sarà **denso** se il numero di connessioni è dello stesso ordine di grandezza del quadrato del numero dei nodi. Infine, se le connessioni corrispondono esattamente al loro numero massimo, allora G sarà detto N -grafo **completo** e si potrà anche denotare come K_N . Un grafo $G = (V, L)$ si dice bipartito se il suo insieme dei vertici V può essere bipartito in due sottoinsiemi disgiunti $V = V_1 \cup V_2$ tali che ogni arco in L sia della forma (v_1, v_2) con $v_1 \in V_1$ e $v_2 \in V_2$. Esso si indica con $K_{m,n}$ dove m è il numero di elementi di V_1 e n quello di V_2 .

È possibile caratterizzare un grafo anche a seconda del fatto che si considerino o meno l'intensità delle connessioni tra i nodi. Di conseguenza, un grafo sarà definito **binario** se gli archi tra i nodi possono soltanto esistere, e quindi assumere esclusivamente i due valori $\{0, 1\}$. In tal caso, i link hanno tutti la stessa importanza. Al contrario un grafo si dirà **pesato** se a ciascuna connessione è attribuito un numero generalmente reale w_{ij} che indicherà l'intensità della connessione tra due nodi. Un grafo pesato sarà pertanto un ensemble di tre insiemi invece che due $G = (V, L, W)$ tali che $V \neq \emptyset$ l'insieme

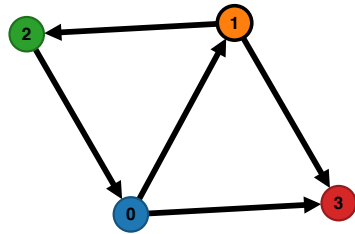
degli N nodi, L è l'insieme di coppie di elementi di V $\{v_i, v_j\}$ con $v_i, v_j \in V$ e $W = \{w_1, w_2, \dots, w_K\}$ con $w_k \in \mathbb{R}$, l'insieme dei pesi.

2.3 RAPPRESENTAZIONE DI UN GRAFO

I grafi possono essere rappresentati graficamente in modo intuitivo come dei punti che indicano i nodi, connessi da segmenti o frecce a seconda dell'orientazione o meno di un grafo. Tuttavia, tale rappresentazione non è sempre la più efficiente, soprattutto quando si ha a che fare con un grande numero di nodi. Per tali situazioni si preferisce una rappresentazione matriciale dei grafi. Si definisce **matrice di adiacenza** la matrice quadrata $A = (a_{ij})_{n \times n}$ di un grafo G che ha per elementi a_{ij} le connessioni tra l' i -esimo e il j -esimo nodo :

$$a_{ij} := \begin{cases} w_{i,j} & \text{se } v_i, v_j \in L \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}.$$

Ovviamente, nel caso in cui il grafo sia binario, gli elementi della matrice saranno soltanto $\{0, 1\}$. Nei grafi che saranno trattati non ci saranno dei self-loop, ossia delle connessioni di un determinato nodo con se stesso, pertanto i termini sulla diagonale della matrice di adiacenza saranno tutti nulli $a_{ii} = 0$. Inoltre è evidente che nel caso di un grafo non orientato la matrice ad esso relativa è simmetrica.



$$A = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

FIGURA 2.2 – Esempio di grafo orientato con la relativa matrice di adiacenza.

2.4 GRADO DEI VERTICI

Sia $G = (V, L)$ un grafo indiretto. Il grado o la valenza di un vertice $v \in V$ è il numero di spigoli incidenti a v o, se si vuole, il numero di connessioni, e si indica con $d(v)$. Un vertice sarà detto pari (dispari) se il suo grado è un numero pari (dispari). Data la matrice di adiacenza, il grado dell' i -esimo nodo sarà dato dalla somma di tutti i termini dell' i -esima riga o colonna: $d(v_i) = \sum_j A_{i,j}$. Un vertice di grado 0 è anche detto isolato, mentre un vertice

di grado 1 è terminale. Tale definizione si generalizza in modo diverso per quanto riguarda i grafi diretti, per i quali sarà possibile distinguere tra: grado entrante $d_{in}(v_i)$ il numero di spigoli entranti (v_j, v_i) e grado uscente $d_{out}(v_i)$ il numero di spigoli uscenti (v_i, v_j) . Una simile distinzione può essere fatta anche per i grafi pesati e orientati per i quali si definisce grado pesato entrante o uscente come:

$$w_{in}(v_i) = \sum_j w_{j,i} \quad w_{out}(v_i) = \sum_j w_{i,j}.$$

È possibile notare come il grado pesato entrante dell' i -esimo nodo corrisponda alla somma degli elementi della matrice di adiacenza contenuti nella i -esima colonna e, contrariamente, quello uscente sarà la somma degli elementi nella i -esima riga della matrice.

Introduciamo ora un importante teorema dei grafi:

TEOREMA 2.1 – Sia G un grafo con N vertici e K spigoli. Sia $V(G) = \{v_1, v_2, \dots, v_N\}$. Allora:

$$\sum_{i=1}^N d(v_i) = 2K.$$

La dimostrazione segue semplicemente dal fatto che ogni spigolo è incidente a due vertici distinti, pertanto sommando i gradi di tutti i vertici ogni connessione viene contata due volte. Da tale risultato segue un'importante conseguenza:

COROLLARIO 2.1 – In ogni grafo, il numero di vertici di grado dispari è pari. Un grafo G è detto *regolare* se tutti i suoi vertici hanno lo stesso grado. Se tale grado è pari a m , si dice anche che il grafo è m -regolare.

2.5 CAMMINO

Uno dei concetti più importanti in un network è quello di cammino. Un cammino è una qualunque sequenza di nodi dove ogni coppia di nodi consecutivi è connessa da un link. In altri termini, un cammino è il percorso attraverso la rete che va da un vertice ad un altro lungo le connessioni. Esso può essere definito sia per i grafi diretti che indiretti: nei primi ogni connessione va percorsa nel verso giusto e dunque il percorso inverso non è implicitamente lo stesso; nei secondi invece un percorso può sempre essere attraversato in entrambe le direzioni. Matematicamente il *cammino* è un grafo egli stesso $P(V, L)$ della forma:

$$V = \{v_0, v_1, \dots, v_k\}, \quad L = \{v_0v_1, v_1v_2, v_2v_3, \dots, v_{k-1}v_k\}$$

dove i k vertici sono tutti distinti. I vertici v_0 e v_k sono anche detti estremità del cammino mentre i rimanenti sono interni. Si può anche definire una

lunghezza del percorso come il numero di connessioni che costituiscono il percorso e coincide ovviamente con il numero di vertici meno uno. Tale definizione può essere intuitivamente interpretata come il numero di "salti" necessari ad arrivare da un nodo ad un altro. Il numero dei possibili percorsi di una certa lunghezza r di un dato grafo è semplice da calcolare. Infatti, considerando un grafo non pesato e non orientato, l'elemento della matrice di adiacenza a_{ij} , come visto nella sezione 2.3, sarà 1 se esiste una connessione tra il j -esimo nodo e l' i -esimo e 0 altrimenti. Pertanto il prodotto $a_{ik}a_{kj}$ è 1 soltanto se esiste un cammino di lunghezza 2 che va da v_j a v_i passando per v_k . Di conseguenza il numero totale di percorsi di lunghezza $r = 2$ tra v_j e v_i passando attraverso qualsiasi altro nodo sarà dato da:

$$N_{ij}^{(2)} = \sum_{k=1}^n a_{ik}a_{kj} = [A^2]_{ij} ,$$

dove A indica la matrice di adiacenza. In modo del tutto analogo, il prodotto $a_{ik}a_{kl}a_{lj}$ è 1 se esiste un percorso di lunghezza 3 che va da v_j a v_i passando per v_k e v_l e il numero totale di percorsi per $r = 3$ sarà:

$$N_{ij}^{(3)} = \sum_{k,l=1}^n a_{ik}a_{kl}a_{lj} = [A^3]_{ij} .$$

Tale risultato è generalizzato ad una dimensione qualunque dal seguente teorema:

TEOREMA 2.2 – Sia A la matrice di adiacenza di un grafo G , con

$$V(G) = \{v_1, v_2, \dots, v_N\} .$$

Allora, per ogni $r \geq 1$, l'elemento di posto (i, j) della matrice A^r è il numero di cammini di lunghezza r che hanno come estremi i vertici v_i e v_j .

2.6 COMPONENTI CONNESSE E COMUNITÀ

All'interno di un grafo, potrebbero essere presenti coppie di nodi non collegate da alcun cammino. In tal caso il grafo è rappresentato da due parti separate come nell'esempio in figura 2.3. Un network di questo tipo è detto *disconnesso*.

Al contrario, se per ogni coppia di vertici $u, v \in V(G)$ esiste un cammino, esso è detto *connesso*. I sottogruppi che si formano in questo modo all'interno del

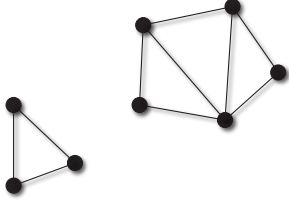


FIGURA 2.3 – Esempio di grafo disconnesso.

network sono detti *componenti*. Tecnicamente parlando, una componente è un sottoinsieme di vertici della rete di partenza tale per cui esiste almeno un cammino tra ogni coppia di nodi che lo costituisce. La proprietà appena vista può emergere anche dalla matrice di adiacenza. Infatti, nel caso in cui questa rappresenti un network con più di una componente, essa può essere scritta a blocchi. Tuttavia tale scrittura

dipende da come effettivamente nominiamo i nodi, dunque potrebbe essere non immediato ricavare le componenti soltanto guardando la matrice [12].

Un altro concetto importante ed in un certo senso simile al precedente è quello di *comunità*. Una comunità è un sottogruppo del grafo di vertici molto legati internamente, ovvero con molte connessioni intra-comunitarie, ma debolmente legati tra diverse comunità: in altre parole ci sono pochi link che vanno da un sottogruppo ad un altro. Ovviamente tale concetto è molto più difficile da definire matematicamente, poiché è complicato quantificare il numero di connessioni in un sottoinsieme dei nodi. Possiamo definire una comunità come una partizione $C_i \subseteq V$ tale che $V = \cup_i C_i$, tali comunità saranno sovrapposte se la loro intersezione è non vuota $C_i \cap C_j \neq \emptyset$. Uno dei modi per definire o calcolare le comunità in un network è quello di definire una funzione che quantifichi la "bontà" di una sua partizione. Tale funzione ha il nome di *modularità* e venne proposta per la prima volta dal fisico inglese Mark Newman [12] come la differenza della frazione di connessioni interne ad una comunità e la frazione di connessioni attesa nella stessa comunità (presi gli stessi nodi), ma in un modello casuale del network, ossia nel quale si abbia fissato soltanto il grado dei nodi ma non quali coppie di nodi siano connesse. Dato un grafo G e C una sua partizione si definisce pertanto la sua modularità come:

$$Q(G, C) = \frac{1}{2k} \sum_{i,j} \left(a_{ij} - \frac{d_i d_j}{2k} \right) \delta(v_i, v_j), \quad (2.1)$$

dove $\delta(v_i, v_j)$ è la delta di Kronecker e vale 1 se v_i e v_j sono nella stessa comunità scelta, k è il numero di connessioni totali, mentre d_i e d_j sono i gradi dei rispettivi nodi. Tale quantità è sempre minore di 1 e acquista valori positivi solo quando il numero di connessioni interne alla comunità è maggiore di quello atteso.

Le comunità in un network sono molto interessanti perché gli elementi di tali gruppi spesso condividono caratteristiche, proprietà e funzioni. Per fare un esempio, nei social network si trovano gruppi come famiglie, amici e istituzioni e spesso lo sviluppo di una struttura comunitaria implica delle affinità tra i membri del gruppo o dei vantaggi che emergono da tale coesione. L'appar-

tenenza a tali gruppi può essere un indice di una locale interdipendenza dei suoi elementi. Tuttavia, la ricerca di tali comunità non è sempre computazionalmente semplice. Esistono diversi algoritmi che affrontano tale problema, uno dei quali è detto *algoritmo spettrale* che sfrutta la modularità definita da 2.1. Si supponga che un dato network abbia soltanto due comunità e si definisca una variabile c_i , per ogni nodo, che assumerà valore +1 se l' i -esimo nodo apparterrà alla prima comunità e -1 altrimenti. Con tale definizione si può riscrivere la delta in 2.1 come $\delta(v_i, v_j) = \frac{1}{2}(c_i c_j + 1)$ e definendo la matrice di modularità come $B_{ij} = a_{ij} - \frac{(d_i d_j)}{2k}$ la 2.1 diventa:

$$Q(G, C) = \frac{1}{4k} \sum_{ij} B_{ij} (c_i c_j + 1) = \frac{1}{4k} \sum_{ij} B_{ij} c_i c_j, \quad (2.2)$$

poichè $\sum_j B_{ij} = \sum_j A_{ij} - \frac{d_i}{2k} \sum_j d_j = d_i - \frac{d_i}{2k} 2k = 0$. Il problema di trovare le comunità si risolve sostanzialmente massimizzando tale funzione che, come detto, esprime quanto un gruppo di nodi rappresenti effettivamente una comunità. Essendo i valori di c_i discreti, la massimizzazione è essenzialmente un problema combinatorio che può essere espresso in forma matriciale come:

$$\max_c Q = \mathbf{c}^T \mathbf{B} \mathbf{c},$$

imponendo delle condizioni al contorno sui valori di c . Tale problema è noto come spectral matching o quoziente di Rayleigh e si può dimostrare che il massimo ottimale è dato dall'autovettore dominante di $\mathbf{B}$ ossia quello corrispondente all'autovalore più grande¹. Una volta trovato l'autovettore $\mathbf{u}$ che massimizza la relazione precedente si dividono i vertici in due comunità a seconda del segno dell'elemento di $\mathbf{u}$ corrispondente all'indice del nodo; ad esempio, preso il nodo v_i esso apparterrà al gruppo 1 se $u_i > 0$ o al gruppo 2 se $u_i < 0$. In questo modo si sono ricostruite le due comunità del network di partenza.

2.7 CENTRALITÀ

Nell'analisi della topologia dei network, un concetto molto importante è quello di *centralità*. Quest'ultimo può essere pensato come una risposta alla domanda "Quali sono i più importanti nodi della rete?". Esistono diverse definizioni di centralità e quindi di importanza, ma la più intuitiva e semplice è probabilmente quella associata al grado di un nodo. In questo modo un vertice è importante in base alle conseguenze che si hanno sulla rete nel caso in cui questo venga rimosso. Nel seguito della trattazione si vedrà come tornerà

¹ Si può notare come la modularità definita dalla 2.2 abbia la stessa forma dell'hamiltoniana del modello di Ising per i vetri di spin, connessione che ha portato ad utilizzare gli algoritmi come il simulated annealing per massimizzare la modularità.

più utile un'altra definizione di centralità detta *centralità dell'autovettore*. La definizione di centralità tramite i gradi, infatti, in un certo senso attribuisce un "punteggio" in base alla quantità di vicini di un nodo. Tuttavia, i vicini non sono tutti equivalenti ed in molti casi l'importanza di un vertice è data dal fatto che ha come vicini altri nodi anch'essi importanti, informazione che in tal caso non sarebbe considerata. Quest'ultimo è proprio il concetto chiave alla base della centralità data dall'autovettore. Per capirne il funzionamento, si può partire considerando tutti i nodi con centralità pari a 1 e costruire dunque il vettore che ha per componenti le centralità dei vari nodi $\mathbf{x} = \mathbf{1}$. Ovviamente questa misura è inutile, ma a partire da essa se ne può ottenere una migliore definita come la somma delle centralità dei suoi vicini:

$$x'_i = \sum_j a_{ij} x_j = \mathbf{A} \mathbf{x},$$

con $\mathbf{A}$ la matrice di adicenza. Ripetendo tale processo t volte, ci si aspetta di trovare $\mathbf{x}(t) = \mathbf{A}^t \mathbf{x}(0)$ nella quale si può scrivere $\mathbf{x}(0)$ come combinazione lineare degli autovettori di $\mathbf{A}$ $\mathbf{u}_i$, $\mathbf{x}(0) = \sum_i c_i \mathbf{u}_i$ per delle appropriate costanti c_i . Dunque:

$$\mathbf{x}(t) = \mathbf{A}^t \sum_i c_i \mathbf{u}_i = \sum_i c_i \lambda_i^t \mathbf{u}_i = \lambda_1^t \sum_i c_i \left(\frac{\lambda_i}{\lambda_1} \right)^t \mathbf{u}_i,$$

dove λ_i sono gli autovalori di $\mathbf{A}$ e λ_1 è il più grande di essi. Dato che $k_i/k_1 < 1$ per tutti $i \neq 1$, a parte il primo, i termini restanti della somma decadono esponenzialmente al crescere di t e quindi nel limite $t \rightarrow \infty$ si avrà $\mathbf{x}(t) \rightarrow c_1 \lambda_1^t \mathbf{u}_1$. In altre parole, il vettore limite delle centralità è proporzionale all'autovettore dominante della matrice di adiacenza. In questo modo, come richiesto inizialmente, la centralità x_i dell' i -esimo vertice è proporzionale alla centralità dei suoi vicini:

$$x_i = \lambda_1^{-1} \sum_j a_{ij} x_j.$$

NEUROSCIENZE COMPUTAZIONALI

In questo capitolo si intende fornire una panoramica generale delle basi biologiche e funzionali delle strutture neurali. Lo studio di queste ultime, unito ai più moderni strumenti fisico-matematici, ha portato allo sviluppo di quelle che vengono oggi definite neuroscienze computazionali, le quali hanno l'obiettivo di formulare modelli in grado di descrivere i processi dinamici dell'attività cerebrale.

3.1 NEURONI

L'unità fondamentale alla base di tutte le strutture neurali biologiche è il neurone. Questo è una cellula con la funzione di trasmettere segnali elettrici lungo tutte le distanze tipiche del corpo umano in tempi brevissimi. Tale trasmissione è determinata dallo sviluppo di un impulso elettrico chiamato potenziale d'azione o più semplicemente spike, che viaggia trasportando l'informazione lungo le fibre nervose. Il potenziale d'azione è associato ad un flusso di ioni che attraversano la membrana cellulare che avvolge il neurone. I neuroni sono in numero molto elevato e connessi tra loro a formare una fitta rete: ad esempio nella corteccia cerebrale umana si ha una densità di circa 10^4 neuroni/mm³ [4]. Morfologicamente e funzionalmente i neuroni sono costituiti da tre parti fondamentali: **il corpo cellulare, i dendriti e gli assoni**. Il corpo cellulare, anche detto soma, ha una forma sostanzialmente sferica con un diametro di circa $70\ \mu\text{m}$ e compete all'elaborazione dell'informazione. I dendriti sono delle estensioni del precedente lunghe fino ad un millimetro, che hanno la funzione di raccogliere i segnali provenienti da

altri neuroni. Infine gli assoni, i quali possono essere lunghi anche un metro, hanno la funzione di trasmettere il segnale generato dal corpo centrale verso i dendriti di un altro neurone. In termini logici i dendriti possono essere pensati come input, gli assoni come output e il corpo come unità di elaborazione dell'informazione. Quando si parla di segnale neuronale, ci si riferisce alla variazione nel tempo del potenziale d'azione, ossia della differenza di potenziale misurata tra l'interno della cellula e il liquido extracellulare posto al suo esterno. Tale impulso si può generare soltanto in risposta ad uno stimolo chimico sufficientemente elevato. Lo sviluppo temporale del segnale è suddiviso sostanzialmente in tre fasi, in base alle quali un neurone può essere considerato in tre differenti "stati":

- **Riposo:** quando il neurone è "in attesa" di ricevere un impulso e l'interno della cellula si trova tipicamente ad un potenziale inferiore rispetto all'esterno di circa -65 mV , pertanto la cellula si dice polarizzata.
- **Eccitato:** quando si manifesta un repentino aumento del potenziale interno a causa di un segnale proveniente da un neurone limitrofo. In tale stato la cellula si depolarizza fino ad un valore massimo di circa 20 mV .
- **Refrattario:** a seguito di una repentina ripolarizzazione del neurone, il suo potenziale rispetto all'esterno arriva a valori inferiori rispetto alla fase iniziale. Tale iperpolarizzazione comporta l'impossibilità della cellula di essere riattivata e di generare quindi un nuovo potenziale d'azione nei 10 ms successivi alla precedente eccitazione. Tale meccanismo permette al segnale di propagarsi soltanto in una direzione senza tornare indietro, oltre a limitare la frequenza massima di ripetizione degli spike.

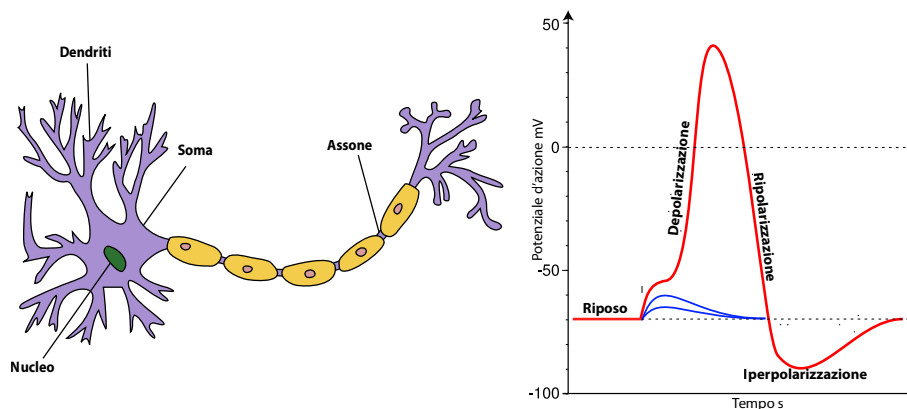


FIGURA 3.1 – A sinistra compare una rappresentazione molto schematica di un neurone. A destra, in rosso, si vede lo sviluppo nel tempo di un potenziale d'azione con le tre diverse fasi di polarizzazione mentre in blu sono raffigurati gli impulsi troppo deboli per generare uno spike.

3.2 MODELLI DINAMICI

Le proprietà dei neuroni descritte precedentemente sono state modellizzate per la prima volta nel 1950 dai premi Nobel Hodgkin e Huxley a seguito dei loro studi neurofisiologici sugli assoni giganti dei calamari. Tuttavia, sviluppi successivi hanno dimostrato come le complesse funzioni tipiche degli individui umani, quali il movimento, la comunicazione e tutte le capacità cognitive e percettive, non derivano dall'attività di un singolo neurone ma sono dovute all'azione collettiva di diversi neuroni spinali, corticali e talamici di tutto il sistema nervoso. Nello specifico, le moderne tecniche di imaging funzionale come la risonanza magnetica funzionale (fMRI) o l'elettroencefalografia (EEG) riflettono la simultanea attivazione di migliaia di neuroni, sia nel caso in cui il cervello è impegnato nello svolgimento di una specifica attività cognitiva o percettiva, sia nei suoi stati di riposo. Le neuroscienze computazionali hanno come obiettivo proprio quello di riuscire a descrivere un modello dinamico macroscopico che possa evidenziare e spiegare la comparsa di funzioni cognitive e percettive a partire dalla complessa dinamica collettiva che caratterizza il sistema nervoso.

Un primo approccio a questa questione diede origine alla teoria che oggi è nota con il nome di localizzazioneismo [13]. Quest'ultima postula che il cervello presenti delle aree distinte funzionalmente o, in altre parole, che solo alcune zone di esso competano allo svolgimento di specifiche funzioni. Nonostante questa teoria fosse confermata anche da diversi esperimenti, l'avvento delle tecniche di risonanza magnetica funzionale supportò una nuova visione, proposta dallo psicologo francese Flourens nel 1824, la quale prevedeva che i processi computazionali del cervello fossero distribuiti e coinvolgessero una rete di aree cerebrali anche anatomicamente e spazialmente separate. Tale ipotesi è nota come integrazione funzionale e non è in contrasto con la parcellizzazione introdotta precedentemente ma, piuttosto, evidenzia le possibili interazioni tra le diverse aree del cervello che competono ad una stessa funzione.

Al giorno d'oggi vi è una chiara evidenza del fatto che tutto ciò che riguarda anatomicamente e funzionalmente il cervello sia suddiviso e intrecciato a formare un fitto network. Pertanto capire i meccanismi che stanno alla base di come si distribuiscono la percezione, la memoria e anche le emozioni in questo network e come esse possano emergere dalla sua dinamica evoluzione è una questione centrale nelle neuroscienze odierne.

3.3 MAPPARE IL CERVELLO

Nel paragrafo precedente si è visto come le funzioni cerebrali dipendano da una efficiente comunicazione e integrazione dell'informazione attraverso una complessa rete di aree cerebrali connesse, altresì nota come **connettoma umano** [9]. In questo paragrafo si intende illustrare le modalità e le tecniche

che portano alla costruzione di questo network, ossia le operazioni necessarie ad estrarre i nodi e le connessioni da studi anatomici e di imaging sul cervello umano. Il primo passo è sicuramente quello di identificare i nodi del network. La scelta più naturale potrebbe sembrare quella di identificare i nodi con i neuroni e le connessioni con i vari dendriti ed assoni; tuttavia, tale attribuzione è possibile nel caso di piccole reti di neuroni e non per una mappatura di larga scala come quella cercata. Di conseguenza, la definizione dei nodi nella maggior parte degli studi fatti ad oggi si basa sulla partizione in regioni coerenti del volume cerebrale. Per fare ciò si utilizzano le immagini ottenute da risonanze magnetiche di diffusione 3D, le quali hanno come unità funzionale il voxel (analogo del pixel ma in tre dimensioni); tali immagini vengono poi parcellizzate in ROI o regioni di interesse alle quali corrispondono più voxel seguendo i tratti anatomici e strutturali che separano le diverse regioni del cervello. A tal proposito, nel capitolo successivo di questo elaborato verrà utilizzata la parcellizzazione ricavata da uno studio del medico radiologo Patric Hagmann, nel quale il cervello umano è suddiviso in 66 regioni di interesse che saranno i nodi del modello di rete [9]. Il secondo passo necessario è quello di ricavare le connessioni che esistono

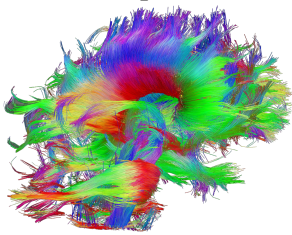


FIGURA 3.2 – Esempio di trattografia.

le molecole d'acqua attraverso tali fibre per ricostruire immagini trattografiche come quella in Figura 3.2.

e che legano i diversi nodi, più generalmente definite nel loro complesso come **connettività strutturale**. Nel cervello umano, le diverse zone che si attivano o meno sono collegate da una fitta rete di fibre di sostanza bianca che si estendono attraverso tutta la corteccia cerebrale. La ricostruzione di tali fibre è possibile mediante la tecnica di diffusion tensor imaging, la quale sfrutta l'anisotropia della diffusione delle molecole d'acqua attraverso tali fibre per ricostruire immagini trattografiche come quella in Figura 3.2.

Tale tecnica presenta tuttavia alcune limitazioni: in primo luogo il fatto di non poter rivelare anche la direzione del moto di tali molecole d'acqua, consentendo quindi solo la creazione di grafi indiretti. In secondo luogo la risoluzione delle fibre diminuisce drasticamente nel caso in cui ci sia una intersezione tra queste, cosa che avviene molto frequentemente quando si tenta di tracciare fibre che passano da un emisfero all'altro del cervello. Con questi elementi risulta semplice costruire la matrice di adiacenza pesata del network; sarà sufficiente infatti contare il numero di fibre che vanno da un nodo all'altro per determinare l'intensità di quella data connessione. La densità di fibre che va da una ROI all'altra, in termini di grafi, è quindi proprio il peso della connessione tra i due nodi. In questo modo si sono ricavati tutti gli "ingredienti" per la costruzione di un grafo non orientato che rappresenti un cervello umano.

3.4 SEGNALE BOLD

La risonanza magnetica funzionale o fMRI è una tecnica di imaging per valutare la funzionalità di un organo o un apparato. Nel caso del cervello, con questa tecnica è possibile misurare la risposta emodinamica associata all'attività neurale di una specifica area cerebrale. Una funzione cognitiva, motoria, sensoriale e qualsiasi attività neuronale che interessa il cervello o il midollo spinale dell'uomo, infatti, nell'arco del suo svolgimento richiede un alto consumo di ossigeno che si riflette in variazioni locali dei livelli di ossigenazione dell'emoglobina nel flusso sanguigno. Tale variazione di flusso, detta appunto risposta emodinamica, causa una variazione nel segnale misurato, anche noto come segnale BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*). La risposta emodinamica ha una forma matematica canonica detta funzione HRF molto simile alla generazione di un potenziale d'azione per l'attivazione di un singolo neurone. Essa è una funzione che descrive come dovrebbe teoricamente comportarsi il segnale BOLD in risposta ad un impulso istantaneo. Poiché, a differenza dell'emoglobina ossigenata, l'emoglobina de-ossigenata possiede proprietà paramagnetiche, l'aumento di concentrazione di deossiemoglobina provoca cadute di segnale, mentre la sua diminuzione causa un aumento di segnale in risonanza magnetica. Tale differenza permette di utilizzare l'emoglobina come mezzo di contrasto endogeno nello studio delle regioni cerebrali coinvolte dalla funzione studiata. L'andamento del segnale BOLD è tipico ed è strettamente correlato ai fenomeni metabolici coinvolti nella attivazione dei neuroni: all'iniziale caduta di segnale dovuta ad un aumento di concentrazione di emoglobina de-ossigenata, conseguenza dell'estrazione di ossigeno dai capillari arteriosi, fa seguito un aumento di segnale dovuto all'incremento del flusso locale di sangue ossigenato nella sede attivata, che diluisce l'emoglobina de-ossigenata facendone diminuire la concentrazione. Con il passare dei secondi il metabolismo cellulare fa estrarre ulteriore ossigeno dai capillari, provocando così un progressivo aumento di concentrazione di desossiemoglobina, con conseguente caduta del segnale, che dopo aver raggiunto un minimo riprende ad aumentare fino a stabilizzarsi sul livello precedente all'attivazione.

Dall'analisi delle serie temporali del segnale BOLD dei singoli ROI o nodi, è possibile misurare l'attivazione simultanea di specifiche regioni in termini di correlazione temporale. Si definisce in questo modo la matrice di **connettività funzionale** come correlazione temporale tra eventi neurofisiologici distanti a livello spaziale, ossia come una misura della correlazione dell'andamento del segnale nel tempo di regioni cerebrali diverse. Nel contesto della neuroimaging funzionale, essa descrive la relazione tra pattern di attivazione neuronale di regioni cerebrali (ROI) anatomicamente separate. Tale analisi permette di esaminare se diverse regioni variano simultaneamente il loro stato di attivazione e in che modo avviene il coinvolgimento delle aree cerebrali nello svolgere una certa funzione. Solitamente, i valori della correlazione

si trovano all'interno dell'intervallo $[-1, 1]$, dove il segno positivo è indice di una attivazione simultanea delle aree interessate, mentre quello negativo indica l'attivazione inversa delle regioni; eventuali correlazioni nulle, invece, identificano aree che sono funzionalmente indipendenti nel tempo le une dalle altre.

3.5 RESTING STATE NETWORK

Con l'invenzione della risonanza magnetica funzionale, diversi ricercatori hanno iniziato a studiare la connettività funzionale tra le diverse regioni cerebrali registrata sia durante lo svolgimento di compiti precisi, per capire quali aree del cervello fossero interessate ad esempio nella visione, nel movimento o nel linguaggio, sia durante uno stato di riposo (resting state), ovvero quando il cervello non è coinvolto nello svolgimento di una specifica funzione cognitiva, sensoriale o di altro genere. Tali studi [5] hanno dimostrato come a riposo le diverse aree cerebrali, normalmente responsabili di diverse funzioni, non siano quiescenti, ma anzi si attivino a gruppi formando dei network o delle comunità molto simili a quelle che si possono osservare durante le sessioni non a riposo. Si può notare, ad esempio, come le regioni emisferiche destra e sinistra della corteccia motoria primaria mostrano un'elevata correlazione tra le loro serie temporali dei segnali di BOLD e come lo stesso valga anche per la rete uditiva e visiva. Tali network vengono mappati e nominati sulla base delle similitudini spaziali e anatomiche presenti tra le comunità in stato di riposo e non. In questa trattazione, si utilizzeranno i dati che identificano nove reti funzionalmente connesse [15]. Queste includono la rete motoria e quella visiva, le regioni superiori parietali e frontali e la cosiddetta default mode network, o DMN, che comprende il precuneo, la regione mediale frontale, parietale inferiore e temporale e la corteccia temporale bilaterale e anteriore cingolata. Di rilievo è il default mode network in quanto evidenzia un livello elevato di attività neuronale a riposo, piuttosto che in risposta a task esterni, suggerendo che l'attività di questa rete rifletta uno stato di default dell'attività neurale nel cervello umano. L'attività e la connettività del DMN formano il cuore della cognizione umana e includono l'integrazione dei processi emozionali e cognitivi, di monitoraggio del mondo circostante e di divagazione mentale [3]. Tali attività e connettività sono di speciale interesse al fine di esaminare le disfunzioni neurologiche cognitive nei disturbi cerebrali e psichiatrici.

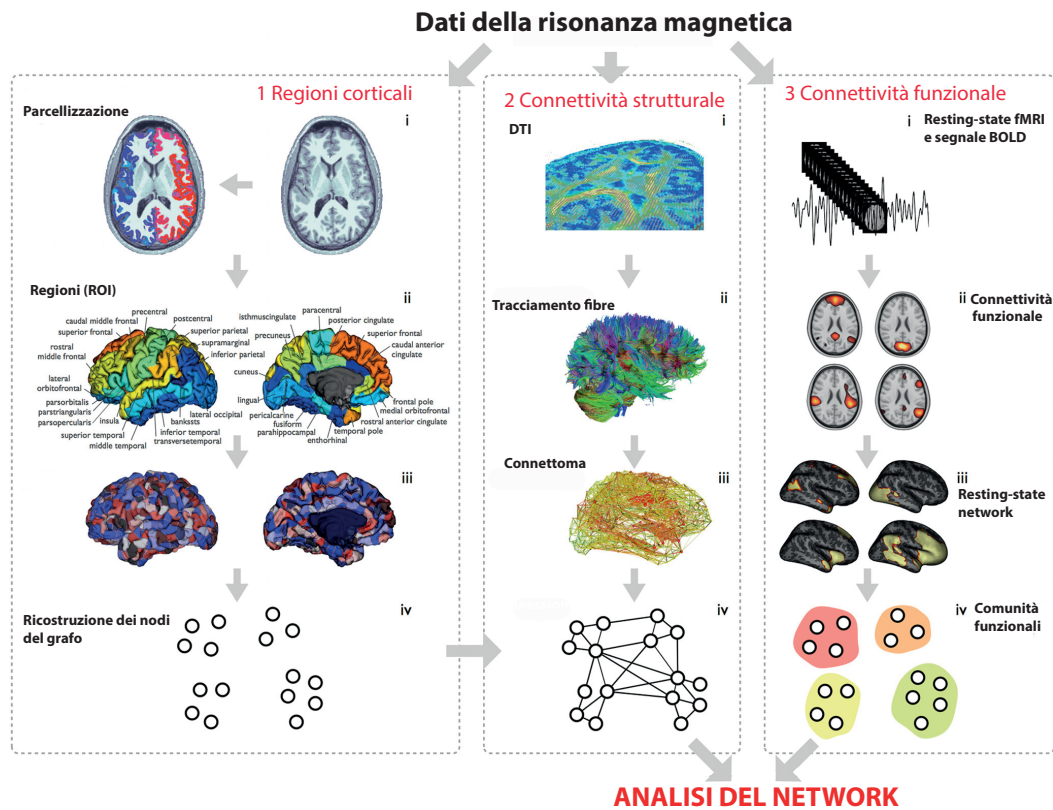


FIGURA 3.3 – Questa immagine [17] riassume i passaggi illustrati nelle sezioni precedenti. In 1) si vede come a partire dai dati della risonanza magnetica si possano ricavare una parcellizzazione del cervello e le varie regioni di interesse che vanno a formare i nodi del network. In 2) si vede come dalle fibre della trattografia è possibile ricostruire le connessioni tra i nodi e quindi una matrice di adiacenza pesata per un grafo indiretto. In 3) si può notare come a partire dall'analisi del segnale BOLD dei singoli nodi estratti si può ricavare la connettività funzionale delle diverse aree cerebrali, i Resting State Network e le strutture comunitarie del grafo.

MODELLO COMPUTAZIONALE

In questa sezione verrà presentato un modello di network di 66 nodi basato localmente sullo spike neuronale dei nodi descritto nella sezione 3.1 e, su larga scala, basato su una matrice di connettività anatomica ricavata dai dati sperimentali. L'intento è quello di simulare proprietà e comportamenti reali del cervello umano, quali il segnale BOLD e la connettività funzionale tra i diversi nodi, nel tentativo di riottenere i medesimi Resting State Network osservati nei soggetti reali.

4.1 UN SISTEMA CRITICO

Molte ricerche teoriche e sperimentali [10] hanno dimostrato come diversi segnali neurali operino in uno stato del cervello critico, a cavallo tra una fase di forte attività delle aree cerebrali e fasi di totale inattività. I sistemi critici possono essere definiti come sistemi vicini ad un punto critico, ossia generalmente identificati come al limite di una transizione di fase del secondo ordine tra uno stato di ordine e disordine. Tali sistemi esibiscono delle peculiari proprietà computazionali, fattore che suggerisce il motivo per cui il sistema nervoso possa comportarsi come un sistema critico. Tutti i sistemi di questo genere presentano dei parametri di controllo e, come si vedrà, anche questo modello di cervello ne presenta alcuni; tali parametri devono essere affinati in modo che il sistema possa rappresentare e descrivere nel modo migliore il sistema reale che si tenta di modellizzare. Il punto critico è definito proprio come il valore del parametro di controllo in prossimità della transizione di fase. Si vedrà proprio come la comparsa di una criticità in tale modello fornirà una linea guida per impostare tali parametri nel modo migliore. Tale quesito compare spesso in fisica statistica e la risposta ha portato alla formulazione

della teoria della criticità auto-organizzata dei sistemi omogenei. Nel 1987, Per Bak, Chao Tang e Kurt Wiesenfeld formularono il primo modello per il comportamento critico auto-organizzato che esemplifica i meccanismi dinamici che generano l'evoluzione spontanea di un sistema verso il punto critico. Questo modello ha dato vita ad un grande dibattito su tali tipologie di sistemi, il quale ha portato ad adottare un sistema prototipo per la discussione di tale comportamento. Questo sia nell'ambito specifico della fisica statistica, sia in un vasto numero di discipline affini come la geofisica, la cosmologia, la biologia, l'ecologia, l'economia, le neuroscienze e la sociologia.

4.2 IL MODELLO

Il modello costruito in questo lavoro per simulare un cervello umano è basato su una semplice legge dinamica applicata ad una rete costituita da nodi e connessioni ottenute da dati sperimentali di soggetti umani, come spiegato nella sezione 3.3. Tale modello non è di nuova creazione ma è già stato studiato in diversi lavori, tra i quali quello del fisico Ariel Haimovici e del neuroscienziato Dante Chialvo [10]. Riferendosi al modello come ad un grafo, la matrice di adiacenza è data dalla connettività strutturale del cervello, pertanto essa sarà una matrice reale pesata 66×66 il cui elemento w_{ij} indicherà l'intensità della connessione strutturale descritta da Hagmann et al. [9] in base alla densità media di fibre tra le coppie dei 66 nodi.

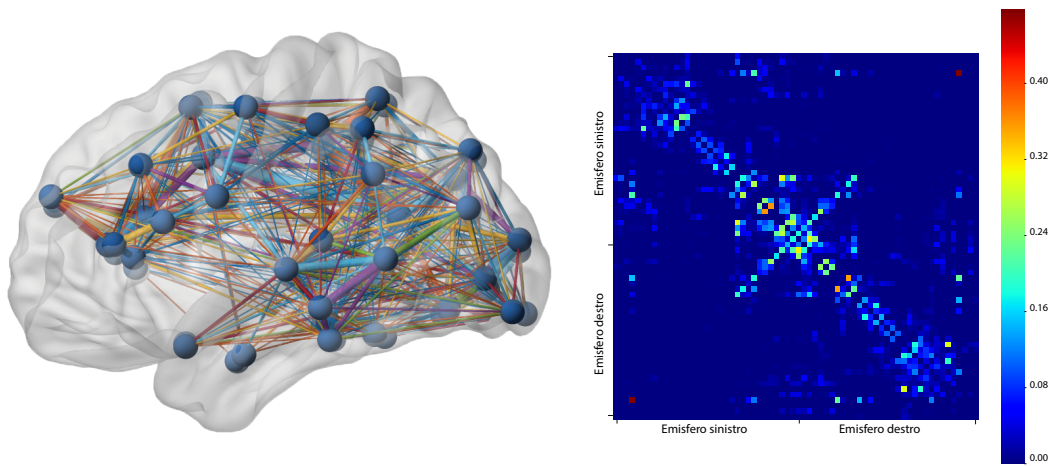


FIGURA 4.1 – A sinistra, il network del modello con i 66 nodi e le relative connessioni, a destra una rappresentazione grafica della matrice di adiacenza.

Tale matrice è in realtà ottenuta come semplificazione di una struttura più complicata di ben 998 nodi tramite una procedura di raggruppamento di nodi vicini, in modo da alleggerire la gestione ed il carico computazionale

del modello, a discapito comunque della dimensione del sistema e, quindi, aumentando gli effetti dovuti alla sua limitatezza. La figura 4.1 mostra una rappresentazione grafica del modello appena spiegato e della sua matrice di adiacenza. È possibile notare come ci siano alcune connessioni molto più intense di altre e come il grado dei nodi sia mediamente basso, infatti su ogni riga o colonna il numero di elementi non nulli è minore della metà del numero totale dei nodi. Inoltre, la matrice di adiacenza è divisa in quattro quadranti rappresentanti rispettivamente le connessioni tra i vari emisferi; nello specifico, in alto a sinistra troviamo le connessioni interne all'emisfero sinistro e in basso a destra quelle interne all'emisfero destro. Nei due quadranti restanti, simmetrici rispetto alla diagonale principale, troviamo invece le connessioni tra gli emisferi che sono molto deboli o quasi assenti per via della bassa risoluzione delle fibre tra un emisfero e l'altro.

4.3 L'EVOLUZIONE DINAMICA

L'evoluzione temporale di tale modello statico è data da una dinamica discreta di stati eccitabili che segue il modello di Greenberg-Hastings.

4.3.1 *Greenberg-Hastings*

Un automata cellulare è un modello matematico usato per descrivere la dinamica evoluzione di sistemi complessi e discreti in fisica, biologia e matematica [7]. Generalmente un automata consiste in una griglia finita costituita da celle ed ogni porzione limitata di spazio deve contenere solo un numero finito di celle. Ciascuna cella può assumere un insieme finito di stati (vivo o morto, forma, colore). Per ogni cella è necessario anche definire l'insieme delle celle che sono da considerare vicine a quella presa in considerazione. Su un foglio bidimensionale a quadretti, ad esempio, è possibile definire otto vicini prendendo quelli adiacenti oppure 16 se si considerano tutti quelli ad una distanza inferiore di due quadretti. All'istante iniziale si assegna ad ogni cella un determinato stato. L'insieme di tutti questi stati definisce lo stato iniziale dell'automata cellulare. Dopo un tempo prefissato ogni cella cambierà stato contemporaneamente a tutte le altre, secondo una regola prefissata. Il modo in cui una cella cambia stato dipende solamente dal proprio stato attuale e dagli stati delle celle definite vicine, pertanto il processo seguirà una dinamica markoviana. Infatti, ogni stato nel tempo è determinato soltanto da quello immediatamente precedente.

Il modello di Greenberg-Hastings è una delle possibili regole dinamiche che determinano l'evoluzione di un automata cellulare. Essi presero l'idea da un modello di Norbert Wiener e Arturo Rosenblueth del 1946 usato per descrivere la propagazione del segnale nei muscoli cardiaci. Nel 1978 Greenberg e Hastings costruirono il loro modello a partire dal precedente, con la differenza che gli stati possibili nel loro sistema erano discreti invece che continui. Essi

considerarono una griglia quadrata di celle definendo i vicini di una unità come le quattro caselle limitrofe "North, East, West, South", chiamate in seguito vicini di Neumann. I possibili stati delle celle sono i numeri naturali $0, 1, 2, \dots, g, g+1, \dots, g+a$, dove 0 si può interpretare come lo stato di riposo, gli stati tra $g+1$ e $g+a$ sono eccitati e gli stati tra 1 e g come refrattari, ossia non eccitabili. La regola che detta l'evoluzione dinamica è la seguente: si definisce s il numero dei vicini di una cella che si trovano negli stati z tali che $g+1 < z \leq g+a$, ossia si contano soltanto i vicini in uno stato eccitato e si pone poi $\bar{s}$ come valore di soglia necessario all'attivazione. Se la cella è nello stato 0 e $s \geq \bar{s}$ allora la cella si eccita e passa allo stato $g+a$. Se la cella è nello stato 0 e $s < \bar{s}$ allora resta nel medesimo stato. In tutti gli altri casi, lo stato è 1. Una cella che è stata eccitata allo stato $g+a$ attraversa progressivamente gli stati eccitati inferiori fino a diventare eventualmente a riposo, stato nel quale può essere nuovamente eccitata. La dinamica di evoluzione temporale utilizzata è

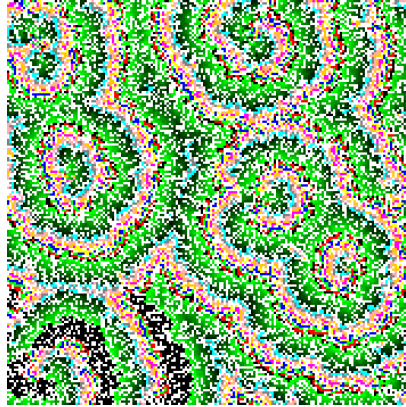


FIGURA 4.2 – Pattern di evoluzione dinamica di un automata cellulare.

una versione semplificata di quella vista precedentemente. Ogni nodo può trovarsi in tre diversi stati S : a riposo o quiescente Q , eccitato E o refrattario R in analogia agli stati in cui possono trovarsi i singoli neuroni quando si genera e trasmette un potenziale d'azione. Tali stati vengono binarizzati per eseguire diversi conti o per semplificare i processi computazionali ponendo: $E = 1$ e $Q, R = 0$. Dunque identificando con $s_i(t)$ lo stato o stimolo dell' i -esimo nodo all'istante t si avrà:

$$s_i(t) = \begin{cases} 0 & \text{se } S(t) = Q, R \\ 1 & \text{se } S(t) = E \end{cases} . \quad (4.1)$$

4.3.2 Condizioni iniziali e transizioni

La rete inizialmente è configurata attribuendo casualmente ai nodi gli stati Q e R con la medesima probabilità di 0.5. Nello svolgimento delle analisi

si vedrà come per migliorare l'indipendenza da questa inizializzazione si considereranno diverse condizioni iniziali per una stessa valutazione. Le regole di transizione, ossia il meccanismo che regola come un determinato nodo possa passare da uno stato S ad un altro S differente nel tempo, sono le seguenti:

- **Q** $\rightarrow$ **E**: tale transizione può avvenire casualmente con una piccola probabilità $r_1 = 0.03$ o nel caso in cui la somma dei pesi delle connessioni dei nodi vicini ed attivi superi una certa soglia T ; dunque fissato il nodo j nello stato quiescente, esso si attiverà soltanto se sarà verificata la seguente condizione:

$$\sum_{j=1}^{66} w_{ij} s_j(t) = \mathbf{W}_i \cdot \vec{s}(t) > T .$$

Dove si è indicato con $\mathbf{W}_i$ l' i -esima riga della matrice di adiacenza e con $\vec{s}(t)$ il vettore a 66 componenti che indica gli stati di tutti i nodi ad ogni istante. Se il valore calcolato è inferiore alla soglia T , allora il nodo resta nello stato Q .

- **E** $\rightarrow$ **R**: dallo stato eccitato allo stato refrattario, questa transizione avviene sempre nell'istante successivo all'eccitazione del nodo.
- **R** $\rightarrow$ **Q**: dallo stato refrattario a quello di riposo, che avviene con una piccola probabilità $r_2 = 0.496$ utile a ritardare tale transizione per alcuni intervalli temporali.

Dunque per simulare l'evoluzione temporale del network vengono fissati diversi parametri come il tempo totale della simulazione t_{tot} , l'intervallo minimo di tempo t_{step} e la soglia di attivazione T . Ad ogni istante viene valutato ogni singolo nodo e i suoi vicini e, in base alle regole appena illustrate, ogni nodo può transire o meno, determinando così l'evoluzione dinamica di tutto il sistema.

4.4 ANALISI DEI PARAMETRI DEL NETWORK

L'analisi fatta in questa sezione concerne l'attivazione dei nodi e le possibili comunità o cluster che essi possono andare a formare. Ad ogni istante di tempo è possibile calcolare il numero di nodi attivi nello stato E e normalizzare tale valore rispetto al numero di nodi totali che compongono il network:

$$A_N(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N s_i(t) . \quad (4.2)$$

A questo punto è possibile anche calcolare una media sul tempo totale della simulazione effettuata:

$$\langle A \rangle = \frac{1}{t_{tot}} \sum_{t=0}^{t_{tot}} A_N(t) . \quad (4.3)$$

Un'altra quantità utile è la varianza dei nodi rispetto alla media calcolata con la formula 4.3:

$$\sigma(A) = \sqrt{\frac{1}{t_{tot}} \sum_{t=0}^{t_{tot}} \left(A_N(t) - \langle A \rangle \right)^2} \quad (4.4)$$

Sebbene tali quantità forniscano informazioni rilevanti sul sistema, per far sì che le analisi fossero statisticamente valide si è preferito sfruttare una collezione di dati più ampia come illustrato di seguito.

4.4.1 Ensemble di network

Il tentativo è quello di generare un ensemble di network a partire da diverse condizioni iniziali dalle quali dipende l'evoluzione, questo perché ognuno dei nodi presenta proprietà uniche determinate da quanto esso è connesso agli altri e dalla sua centralità nella rete. Per queste ragioni attribuire un determinato stato ad un nodo piuttosto che ad un altro potrebbe essere rilevante e modificare le conclusioni, nonché a rendere le considerazioni statisticamente condizionate. Per generare tale ensemble si sono considerate n distribuzioni iniziali diverse di stati Q e R per tutti i nodi, sempre con una probabilità del 50%. Su questi dati sono state svolte analisi analoghe alle precedenti ma convertendo le medie e la varianza in quantità di ensemble. Imponendo $n = 100$ si può calcolare una media di ensemble dei nodi attivi come:

$$\langle \tilde{A} \rangle = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \langle A \rangle_i . \quad (4.5)$$

Con associata anche la varianza:

$$\tilde{\sigma}(\tilde{A}) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \sigma(A)_i . \quad (4.6)$$

Tutto ciò è stato ripetuto variando il valore della soglia di attivazione dei nodi all'interno di un intervallo prestabilito $T \in [0; 0.3]$ in modo da osservare e comprendere come si comportasse il sistema al variare di tale parametro esterno. In questo modo è possibile rivelare l'eventuale emersione di caratteristiche peculiari, nel caso di determinati valori di T , che potrebbero essere ricondotte alla criticità del sistema introdotta inizialmente.

4.4.2 Dimensioni dei cluster

La distribuzione dei nodi attivi varia nel tempo e con essa variano le comunità di nodi attivi. Con i termini comunità o cluster, in questo caso, si intendono i gruppi di nodi che sono contemporaneamente attivi e connessi, ossia quelle collezioni di nodi attivi per i quali è possibile raggiungere qualsiasi nodo a partire da uno casualmente scelto di essi. Tali comunità sono state ordinate in

base alla loro dimensione, cioè il numero di nodi che le compongono. Nello specifico si è calcolata la media nel tempo e la media di ensemble dei due più grandi cluster $\langle \widetilde{S}_1 \rangle, \langle \widetilde{S}_2 \rangle$ al variare del parametro T e normalizzate sul numero totale di nodi N . Computazionalmente parlando, il calcolo dei cluster consta nella creazione di un nuovo network nel quale, istante per istante, vengono eliminate le connessioni con i nodi negli stati Q e R lasciando nella matrice di adiacenza soltanto quelli con stato E . In questo modo, andando a generare il nuovo network si possono semplicemente contare le comunità e vedere da quanti nodi esse siano formate.

4.4.3 Entropia

Per consentire una migliore analisi della dinamica del network al variare del parametro esterno T ed evidenziare la criticità del sistema, si è calcolata anche l'entropia di Shannon del sistema, la quale è stata mediata sull'intero ensemble. Tale misura di disordine è basata sull'asimmetria di zero e uno nella serie temporale di attivazione di ogni nodo [11]. Per ottenerla si è mediata su tutti i nodi l'entropia di ogni serie temporale come segue:

$$E_S = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N -(p_i^0 \log_2 p_i^0 + p_i^1 \log_2 p_i^1), \quad (4.7)$$

da cui deriva l'entropia di ensemble:

$$\langle \widetilde{E}_S \rangle = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n E_{S,i} \quad (4.8)$$

dove p_i^0 è la probabilità che l' i -esimo nodo si trovi nello stato 0, ossia $S \in Q, R$, mentre p_i^1 è la probabilità che il nodo si trovi nello stato 1, ovvero $S = E$ con N il numero totale dei nodi. Si è calcolata anche la varianza di tale entropia all'interno dell'ensemble in modo da verificare come essa vari in rapporto al parametro di controllo esterno:

$$\sigma_{E_S} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (E_i - \langle \widetilde{E}_S \rangle)^2}, \quad (4.9)$$

dove E_i è l'entropia dell' i -esimo elemento dell'ensemble a T fissato.

4.4.4 Normalizzazione

Andando ad analizzare il grado dei nodi del grafo, che si ottiene con la matrice sperimentale della connettività strutturale del connettoma del lavoro di Hagmann [9], si vede come tale grafo sia poco omogeneo. Infatti soltanto i nodi con una centralità molto elevata possono essere attivati e competere alla

dinamica, mentre quelli debolmente legati non hanno alcun ruolo. Questo è poco realistico e non rispecchia a pieno le reali influenze reciproche delle zone del cervello. Per ovviare a questo problema si è applicata al modello una normalizzazione su ogni colonna della matrice strutturale nel modo seguente:

$$\tilde{w}_{ij} = \frac{w_{ij}}{\sum_{j \in \text{vicini di } i} w_{ij}}. \quad (4.10)$$

In altri termini la normalizzazione dà importanza alle connessioni di ogni nodo anche in base al loro numero, oltre che al loro peso, fissando la somma totale delle connessioni pesate di un singolo nodo a uno. In questo modo a livello mesoscopico ogni nodo apporta un contributo simile alla dinamica cerebrale simulata. Proseguendo, si vedrà come tale normalizzazione evidenzi la criticità di tale sistema.

4.4.5 Risultati, il punto critico

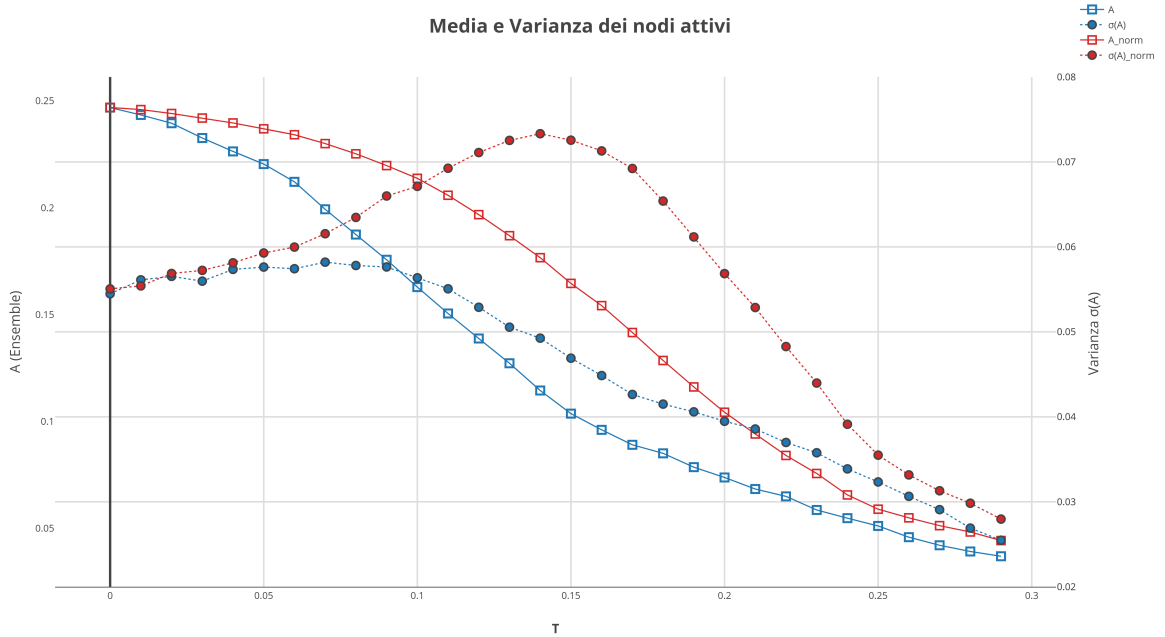


FIGURA 4.3 – Nel grafico sono presenti l'attività media dei nodi considerando la media di ensemble per $n = 50$ e un tempo totale di ogni simulazione di $2000 t_{step}$; in blu è rappresentata l'attività media del modello con la matrice di adiacenza di partenza ed in rosso quella ottenuta dopo aver applicato la normalizzazione. I cerchi blu denotano la deviazione standard senza normalizzazione, mentre quelli rossi rappresentano la stessa con la normalizzazione.

Il modello mostra una transizione di fase del secondo ordine, se si considera come parametro d'ordine del modello la frazione media dei nodi attivi. Nel

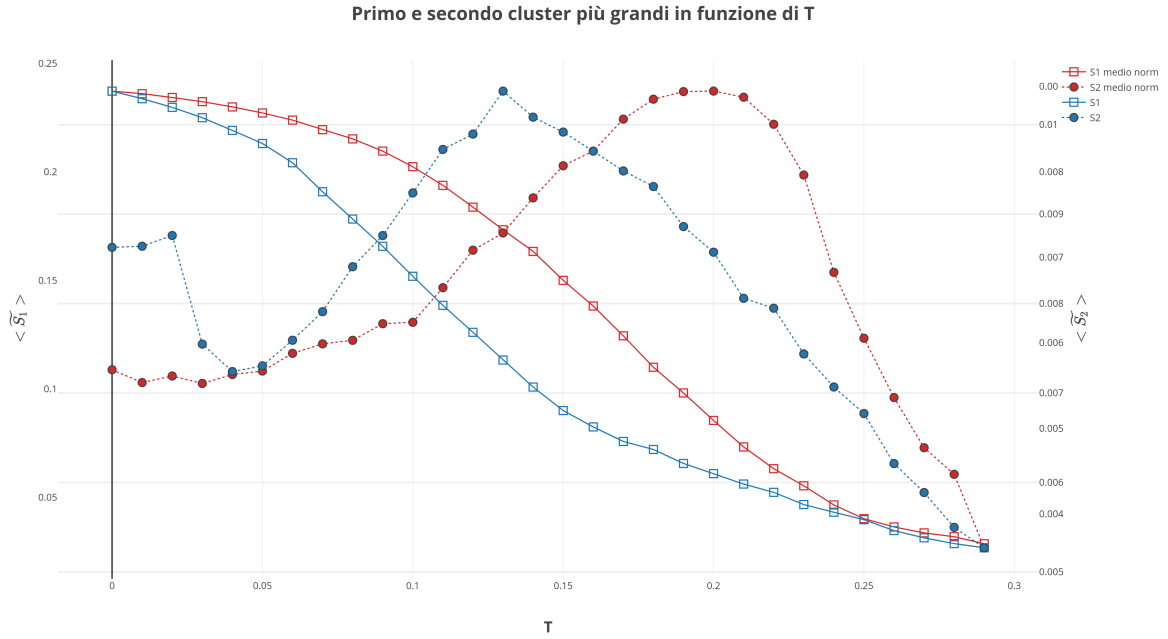


FIGURA 4.4 – Il grafico mostra l'andamento in funzione di T delle dimensioni del primo (quadrati) e secondo (cerchi) cluster in termini di dimensioni. In rosso i risultati con normalizzazione e in blu quelli senza normalizzazione.

grafico 4.3 si vede come per T intorno a 0 ci siano molti nodi attivi poiché la soglia è molto bassa e pertanto è sufficiente che vi sia un solo vicino attivo perché si attivi un nodo. All'aumentare di T , il numero di nodi attivi decresce fino ad essere praticamente nullo. Dall'analisi della varianza $\sigma(A)$ non normalizzata non è scontato dedurre che il sistema abbia un punto critico poiché, a causa della dimensione finita del sistema, il picco che ci si aspetta nella varianza in prossimità del valore critico T_C non è molto pronunciato. Tuttavia, applicando la normalizzazione descritta in 4.4.4, il picco è molto più evidente intorno a $T \approx 0.14$. Un riscontro maggiore della criticità del sistema si trova osservando il grafico 4.4. Il cluster più grande S_1 (i quadratini nel grafico) si comporta approssimativamente come il numero medio di nodi attivi all'interno di tutto l'intervallo di T considerato: questo mostra come, per la maggior parte del tempo, la regione attiva formi un pattern organizzato in una singola componente connessa molto grande. Il secondo cluster S_2 presenta invece un picco abbastanza pronunciato, con o senza normalizzazione, in prossimità di $T_C \approx 0.13$ e $T_{C,n} \approx 0.18$. Ci si aspetta che, nel caso in cui il sistema non fosse finito, $N \rightarrow \infty$, i picchi di S_2 e $\sigma(A)$ oltre a coincidere in T_C divergano, a dimostrazione del fatto che si è in prossimità di un punto critico e quindi di una transizione di fase. Nel resto della trattazione considereremo come valore critico T_C e $T_{C,n}$ quello trovato in corrispondenza del

secondo cluster più grande. Una ulteriore conferma della transizione di fase si ha guardando il grafico dell'entropia al variare del parametro di controllo esterno T . Tipicamente l'entropia in presenza di un punto critico presenta un flesso a tangente verticale dovuto al fatto che, essendo una transizione tra uno stato di disordine e uno di ordine, nel punto esatto della transizione l'aumento del disordine, e quindi la derivata dell'entropia rispetto a T , è massima. Dunque nel caso in cui si avesse a che fare con un sistema ideale ed infinito si avrebbe derivata infinita e quindi un flesso. Dal grafico 4.5 si può vedere come il punto con la massima pendenza si abbia sempre in prossimità di $T \approx 0.13$ senza normalizzazione e $T_{C,n} \approx 0.2$, a dimostrazione di quanto affermato precedentemente. Alle stesse conclusioni si arriva osservando la varianza dell'entropia all'interno di uno stesso ensemble, calcolata con la 4.9 e rappresentata in grafico 4.5 dalle linee continue. Avendo visto come il sistema normalizzato evidenzi maggiormente la dinamica critica del sistema, nel resto della trattazione si considererà principalmente questo per i risultati, ponendolo a confronto con quello di partenza dove necessario.

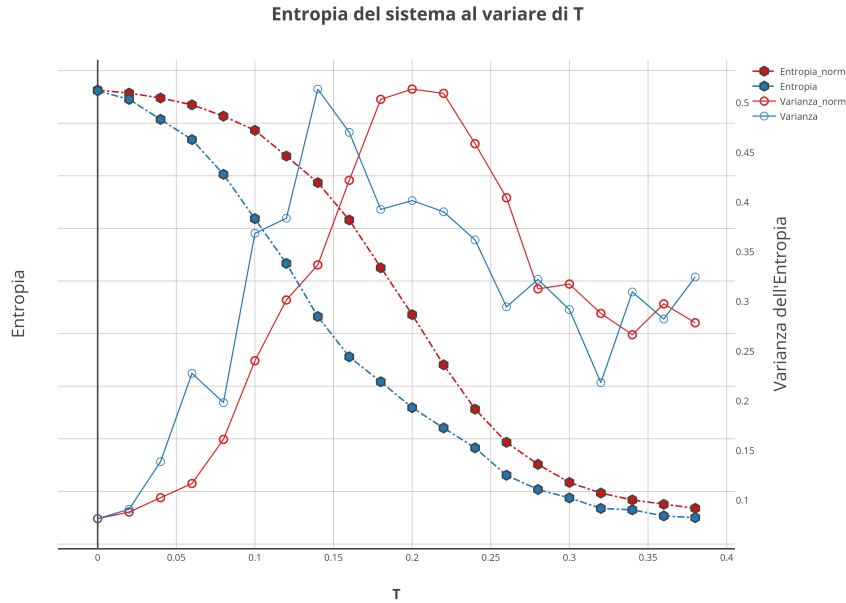


FIGURA 4.5 – In rosso compaiono i risultati dell'entropia del modello normalizzato e in blu quelli senza normalizzazione. La linea tratteggiata rappresenta l'entropia mentre quella continua la sua varianza all'interno dell'ensemble.

4.5 CONNETTIVITÀ FUNZIONALE DEL MODELLO

Nella sezione precedente si è stabilita la struttura portante del network e la sua dinamica dimostrando come emerga un comportamento critico. Il

passaggio successivo consiste nel simulare il segnale BOLD dei diversi nodi, a partire dalla serie di attivazione temporale, per studiare poi la connettività funzionale introdotta nella sezione 4.6, tra le diverse aree del sistema neurale. Per ricostruire il segnale BOLD di un singolo nodo è necessario calcolare la convoluzione discreta tra la serie temporale degli stimoli $s_i(t)$, che sarà soltanto una serie binaria, e la funzione di risposta emodinamica (HRF) $h(t)$:

$$x_i(t) = \int_0^{+\infty} s_i(t - \tau) h(\tau) d\tau, \quad (4.11)$$

con s_i definito da 4.1. Tale funzione è ricavata sperimentalmente dall'interpolazione dei dati delle misure dell'attività neurale di diversi soggetti [18]:

$$h(\tau) = \left(\frac{\tau}{d_1} \right)^{a_1} e^{-\frac{\tau-d_1}{b_1}} - c \left(\frac{\tau}{d_2} \right)^{a_2} e^{-\frac{\tau-d_2}{b_2}}, \quad (4.12)$$

dove le costanti a_1 e a_2 modellizzano il ritardo della risposta allo stimolo mentre b_1 e b_2 rappresentano la dispersione della risposta. Il parametro c caratterizza la fase dopo lo stimolo e infine d_1 e d_2 caratterizzano la durata temporale del picco in risposta allo stimolo. Rispettivamente, essi valgono $d_{1,2} = a_{1,2} b_{1,2}$, $a_1 = 6$, $a_2 = 12$, $b_{1,2} = 0.9$ e $c = 0.35$. Per misurare la connet-

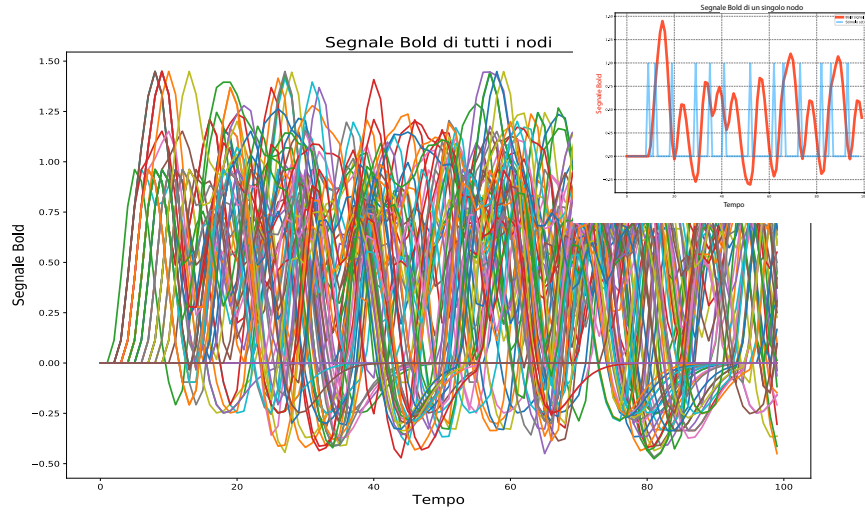


FIGURA 4.6 – Simulazione del segnale BOLD per tutti i nodi. In alto a destra il segnale BOLD di un singolo nodo: in blu la serie temporale degli spike e in rosso la risposta emodinamica.

tività funzionale tra due regioni cerebrali del modello, si è usata una stima del coefficiente di correlazione di Pearson tra le serie temporali dei rispettivi segnali BOLD per ogni coppia di nodi e su tutta la durata temporale della

simulazione:

$$\rho_{i,j}(x_i, x_j) = \frac{\langle x_i, x_j \rangle - \langle x_i \rangle \langle x_j \rangle}{\sqrt{\langle x_i^2 \rangle - \langle x_i \rangle^2} \sqrt{\langle x_j^2 \rangle - \langle x_j \rangle^2}} \quad (4.13)$$

dove x_i, x_j sono le serie temporali calcolate tramite la 4.11; al numeratore compare la covarianza delle due serie temporali mentre al denominatore il prodotto delle singole varianze. Tale coefficiente misura la dipendenza lineare tra due variabili in una scala da -1 a 1, ed è pari a zero quando le due variabili sono linearmente indipendenti. In questo modo la connettività funzionale, anche detta in questo caso FC statica poiché la dimensione temporale collassa in una singola misura media, è rappresentata da una matrice $FC = 66 \times 66$. Tale "mappa" illustrata nella figura 4.7 mostra le regioni del cervello dove il segnale BOLD presenta un andamento nel tempo simile; poiché, come detto, tale segnale è indice del livello di ossigenazione e quindi di attivazione dell'area cerebrale, questa matrice indica le coppie di zone del cervello per le quali si ha una maggiore probabilità di attivazione simultanea nel tempo e quindi per le quali si ha una probabile relazione funzionale. Tale matrice varia in funzione del parametro di controllo T dipendendo il segnale BOLD dalla quantità di nodi attivi in ogni istante. Pertanto sono state calcolate tutte le matrici FC al variare di T nello stesso intervallo considerato precedentemente $[0; 0.3]$. Come già fatto nel resto dell'analisi, per migliorare tale misura e per limitare la dipendenza dalle condizioni iniziali, è stato creato un ensemble di queste matrici per ogni T variando lo stato iniziale del network per poi considerarne la media: $\langle FC \rangle_m = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n FC_i$. Successivamente si sono confrontate le matrici ricavate con una matrice statica FC sperimentale ottenuta come illustrato in 4.6; per fare ciò è stata calcolata la correlazione di Pearson "vettorizzando", ossia riducendo a vettori di dimensione 4356×1 , le matrici e calcolandone la correlazione $\rho(FC_m, FC_s)$ secondo la 4.13, tale procedura è tipica per confrontare le matrici di connettività [2]. Si è indicata con FC_m la matrice ottenuta dal modello e con FC_s quella sperimentale. Un'ulteriore modalità per confrontare le due matrici è quella di creare due istogrammi, uno per ognuna delle matrici, che rappresentino la frequenza dei valori di correlazione tra i nodi all'interno delle matrici stesse; si è considerato come intervallo per i bin $\rho \in [-1, 1]$ essendo una correlazione, e come ampiezza di questi $\Delta\rho = 0.1$, ottenendo così $N_b = 20$ bin. Con i due istogrammi, uno per la matrice sperimentale e uno per quella del modello, si è calcolata la distanza di χ^2 come segue:

$$\chi^2 = \sqrt{\sum_{i=1}^{N_b} \frac{(p_i(FC_m) - p_i(FC_s))^2}{(p_i(FC_m) + p_i(FC_s))}}, \quad (4.14)$$

dove $p_i(FC_m)$ e $p_i(FC_s)$ sono le distribuzioni di probabilità delle due matrici. Da questo confronto si vuole ricavare ancora una volta quale sia il miglior

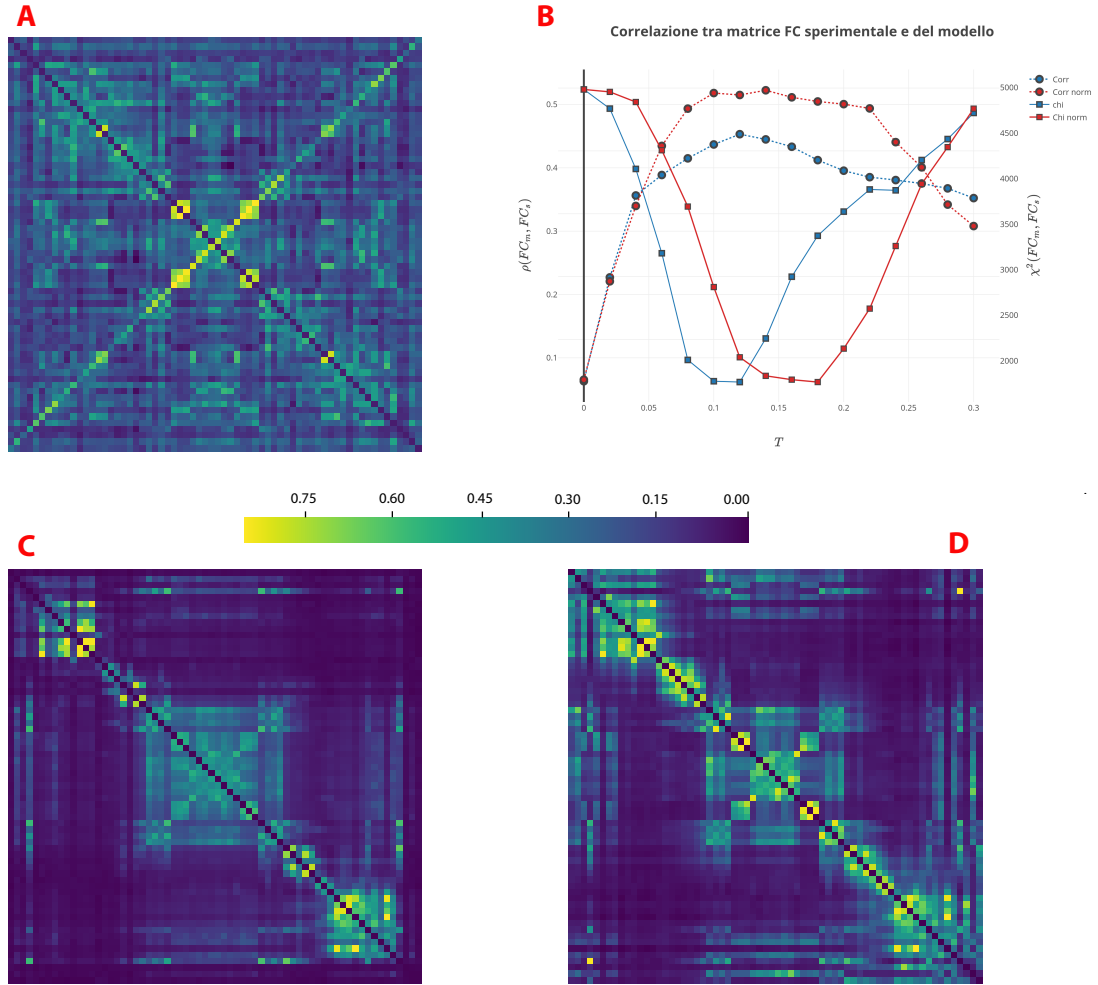


FIGURA 4.7 – A: matrice FC_s sperimentale. C: matrice FC_m del modello senza normalizzazione per $T = T_C \approx 0.13$. D: matrice FC_m del modello con normalizzazione per $T = T_{C,n} \approx 0.18$. B: grafico della correlazione di Pearson tra la matrice empirica e quella del modello, in risultati con normalizzazione in blu senza.

valore di T per la descrizione del comportamento del cervello a partire, in questo caso, dalla variazione delle relazioni funzionali tra le coppie di nodi al variare del parametro esterno, con la speranza di ricevere conferma del fatto che la miglior modellizzazione si ottenga in prossimità del valore critico T_C come ipotizzato nella sezione 4.4.5. Osservando il grafico 4.7 B, si può vedere come effettivamente il coefficiente di correlazione tra la matrice di connettività funzionale e sperimentale sia massimo in un intorno di $T \approx 0.13$ senza la normalizzazione; pertanto tale confronto costituisce una prima conferma dell'ipotesi formulata precedentemente. Con la normalizzazione, invece, tale verifica non è altrettanto semplice poiché in tutto l'intervallo $T \in [0.10; 0.20]$ la matrice FC_m presenta la stessa correlazione $\rho(FC_m, FC_s) \approx 0.5$. Da questi dati si può comunque osservare come la correlazione con la normalizzazione risulti più elevata che in assenza di essa, a conferma che la procedura seguita in 4.4.4 migliora la compatibilità del modello con la realtà. Una risposta migliore si ottiene osservando l'andamento del χ^2 , che mostra infatti come la distanza tra le due distribuzioni sia minima intorno al punto critico trovato precedentemente $T_{C,n} \approx 0.18$.

4.6 CONNETTIVITÀ FUNZIONALE DINAMICA

L'analisi illustrata nella sezione precedente ha portato alla creazione di una matrice di connettività funzionale FC del modello costruito che, in un certo senso, è mediata su tutto il tempo poiché la correlazione tra le serie temporali del segnale BOLD è calcolata per tutta la durata temporale della simulazione. Infatti, come si può vedere, nella formula 4.13 compaiono delle medie. Un approccio differente allo studio di tali segnali è quello di considerare la connettività funzionale in maniera dinamica nel tempo [6]; il metodo più comune è quello di dividere il tempo in intervalli finiti e calcolare la matrice FC per ognuno di questi, andando poi a comparare tali matrici mediante tecniche di clustering per ricavare le similitudini tra i pattern nel tempo. Tuttavia tale approccio presenta delle limitazioni associate alla dimensione dell'intervallo temporale scelto, che ne compromettono la risoluzione temporale e la validità statistica. La metodologia proposta qui di seguito, invece, tiene conto della relazione tra i diversi BOLD istante per istante [2]; in questo modo si ottiene un tensore $N \times N \times t_{tot}$ anche detto tensore FC dinamico, nel quale ad ogni istante temporale è associata una matrice di connettività funzionale detta dFC . Quest'ultima è stata calcolata in modo diverso dalla sezione precedente sfruttando la coerenza tra la fase dei diversi segnali. Per prima cosa si è stimata la fase del segnale BOLD dell' n -esima area del cervello $\theta(n, t)$ applicando la trasformata di Hilbert all'intero segnale, la quale permette di scrivere il segnale analitico associato. Infatti, dato un segnale $x(t)$, esso può essere rappresentato nella sua forma così detta analitica, nel dominio del tempo, come

$x_a(t) = x(t) + i\mathcal{H}(x(t))$ con $\mathcal{H}$ che indica tale trasformata:

$$\mathcal{H}(x(t)) = p.v. \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{x(\tau)}{\pi(t-\tau)} d\tau,$$

dove il prefisso "p.v." indica che l'integrale deve esistere come valore principale di Cauchy. Tale forma ha la caratteristica di non presentare componenti in frequenza negativa e pertanto le manipolazioni matematiche sul segnale risultano più semplici. Il segnale può essere poi espresso in coordinate polari complesse come $x_a(t) = A(t) e^{i\theta(t)}$ dove:

$$A(t) = |x_a(t)| = \sqrt{x^2(t) + \mathcal{H}^2(x(t))} \quad \theta(t) = \arg\{x_a(t)\}. \quad (4.15)$$

La θ che compare nella 4.15 è proprio la fase istantanea del segnale a cui si è interessati.

A questo punto, la coerenza tra la fase dei BOLD di due aree del cervello n_1 e n_2 allo stesso istante di tempo t andrà a costituire una matrice i cui elementi sono definiti da:

$$dFC(n_1, n_2, t) = \cos(\theta(n_1, t) - \theta(n_2, t)).$$

In questo modo quando $\cos(0) = 1$, le due aree n_1 e n_2 avranno una fase simile e quindi un segnale allineato nel tempo; pertanto la loro connettività funzionale in quell'istante sarà massima. D'altro canto, nei periodi in cui i segnali sono ortogonali, la loro connettività sarà pressoché nulla. Dal momento in cui la fase non dipende dall'ordine dei nodi scelti ma $dFC(n_1, n_2, t) = dFC(n_2, n_1, t)$, la matrice ottenuta sarà simmetrica rispetto alla diagonale. Tale procedura, come il resto delle analisi, è stata ripetuta variando le condizioni iniziali e considerando infine l'ensemble di matrici completo. Vale a dire, una volta fissato il tempo totale di una simulazione t_{tot} , essa è stata ripetuta n volte in modo da avere una collezione finale di $t_{tot} \times n$ matrici dFC da analizzare in tutto il loro insieme.

4.6.1 Autovettore dominante

Per comparare i diversi pattern dFC ottenuti nel tempo, l'approccio più comune è quello di confrontare le matrici in ogni istante temporale [2]. Dal momento che queste sono simmetriche è sufficiente utilizzare soltanto gli elementi sopra la diagonale. Tale metodo risulta tuttavia computazionalmente pesante, pertanto si propone qui di seguito un modo alternativo che considera soltanto gli autovettori dominanti $V_1(t)$ di ognuna delle matrici $dFC(t)$, ossia quelli corrispondenti all'autovalore di modulo maggiore all'interno dello spettro. Tale autovettore rappresenta la parte dominante della connettività in un determinato istante, che può essere ricostruita usando il prodotto tensoriale $V_1 V_1^T$. Il vantaggio computazionale è evidente: in questo modo, infatti, si

passerà dal dover gestire ad ogni t N dati invece che $N(N-1)/2$ senza perdere informazioni poiché, come si può vedere dal grafico 4.12 l'autovettore dominante spiega comunque la maggior parte della varianza. Si è tentato di dare anche una interpretazione al significato di questi autovettori in termini di teoria dei network. Come visto nella sezione 2.7 le componenti dell'autovettore dominante della matrice di adiacenza del network possono essere interpretate come un indice della centralità dei singoli nodi. Pertanto se si ipotizzasse di ricostruire ad ogni istante un nuovo network che abbia come matrice di adiacenza la matrice dFC (il che sarebbe sensato dal momento in cui tale matrice rappresenta la correlazione tra coppie di nodi), allora l'autovettore dominante rappresenterebbe l'importanza, in termini di centralità connettiva, dei singoli nodi. In altre parole se all'istante t il modulo dell' i -esima componente di V_1 è maggiore degli altri, allora l' i -esimo nodo è molto importante nel sistema in quell'istante dal punto di vista funzionale. A questo punto si ha un autovettore di 66 componenti che rappresenta delle proprietà del network per ogni istante di tempo t . Come si vedrà nella prossima sezione, tali autovettori hanno in realtà una interpretazione ben più importante, poiché ognuno di essi costituisce una precisa configurazione o stato in cui si trova il modello ad un dato istante; tale stato è dato dalla connettività tra i diversi nodi e per questo è anche detto stato FC. L'intera procedura è stata ripetuta $n = 50$ volte utilizzando soltanto la matrice normalizzata, mantenendo fisso il valore di soglia a $T = 0.18$ e variando le condizioni iniziali per una durata totale di ogni simulazione di $t_{tot} = 1000$. In questo modo si è ottenuto un campione di 50000 autovettori.

4.6.2 Stati FC

Lo scopo finale di questa analisi è ricavare, partendo dal confronto della connettività funzionale o meglio dei suoi autovettori in ogni istante, delle strutture ricorrenti e comunitarie di attivazione di diversi gruppi di nodi che possano essere comparate con i Resting State Network empirici, esposti nella sezione 3.5, e studiarne la loro dinamica e stabilità nel tempo. In merito a ciò si è visto nella sezione 2.6 come, sfruttando l'autovettore dominante della matrice di modularità di un network, sia possibile risalire ad una semplice suddivisione in due comunità di una rete. L'idea alla base è molto simile a questa, con la differenza che si utilizzerà direttamente la matrice di connettività funzionale dinamica e il suo autovettore dominante calcolato precedentemente. Nello specifico, si attribuiranno ad una comunità (blu) i nodi corrispondenti ad una componente positiva di V_1 e ad un'altra (rossa) quelli corrispondenti ad una componente negativa. Di rilevante importanza saranno anche i moduli delle 66 componenti di tali autovettori le quali, rappresentando la centralità, saranno indice di quanto il nodo ad esse relativo farà parte della comunità nella quale è stato incluso. In primo luogo è necessario riuscire a classificare e caratterizzare i pattern dFC simili tra loro, in modo da ridurre il numero

di possibili pattern ad una serie limitata di stati, appunto **stati FC**, che possano poi essere confrontati con i Resting State Network. Tali stati sono delle configurazioni di attivazione in cui il modello si trova nel tempo e dal loro studio è possibile capire come l'attivazione del cervello umano o, in questo caso, di un suo modello, non sia casuale ma data dalla ripetizione ricorrente di alcuni stati ben precisi. Inoltre è possibile capire quale zona del cervello è funzionalmente più importante in tali stati a partire dalla centralità dei nodi ad essi associati. Per raggruppare i pattern simili tra loro è stato utilizzato un algoritmo di apprendimento non supervisionato sviluppato nell'ambito del machine learning noto come *K-means clustering*.

Algoritmo K-means L'algoritmo k-means è un metodo che consente di suddividere un insieme di oggetti in k gruppi di eguale varianza a partire dai loro attributi e con k noto a priori. Si assume che tali attributi possano essere rappresentati come vettori e che quindi gli oggetti formino uno spazio vettoriale. Nello specifico, dati N oggetti con i attributi (componenti dei vettori) si definisce $X = X_1, X_2, \dots, X_N$ come l'insieme degli oggetti e $P = P_1, P_2, \dots, P_k$ le partizioni che soddisfano le seguenti proprietà:

- $\bigcup_{i=1}^k P_i = X$: l'unione di tutti i cluster deve contenere tutti gli oggetti di partenza.
- $P_i \cap P_j = \emptyset \quad i \neq j$: ogni oggetto può appartenere ad un solo cluster.
- $\emptyset \subset P_i \subset X$: almeno un oggetto deve appartenere ad un cluster e nessun cluster può contenere tutti gli oggetti.

Ogni cluster è descritto da un centroide $C_1, \dots, C_k$ dato dalla media degli elementi del cluster stesso. Lo scopo dell'algoritmo è quello di trovare dei centroidi che minimizzino la funzione d'inerzia:

$$V(U, C) = \sum_{i=1}^k \sum_{X_j \in P_i} \|X_j - C_i\|^2, \quad (4.16)$$

che può essere interpretata come una misura di coerenza interna dei vari cluster. L'algoritmo iterativo a questo punto è piuttosto semplice; il primo passo consiste nello scegliere casualmente dai dati k centroidi, dopodiché si ripetono i seguenti passaggi: ogni oggetto è associato al suo centroide più vicino e, successivamente, vengono creati k nuovi centroidi calcolando la media dei membri di ognuno di essi. Tale processo è ripetuto fino a che la differenza tra il vecchio centroide e il nuovo è minore di un certo valore di soglia, ossia quando i centroidi non si muovono più significativamente.

Applicare tale algoritmo ai dati risulta semplice, l'unica difficoltà la si incontra nel dover scegliere il numero di cluster k nei quali raggruppare i dati. La scelta più ovvia e semplice è quella di sceglierne tanti quanti sono i Resting State Network empirici trovati, ossia nove. La figura 4.8 illustra gli stati FC trovati (i 9 vettori centroidi del cluster a 66 componenti, una per ogni nodo) rappresentati graficamente dal network di partenza, dove all' i -esimo nodo è

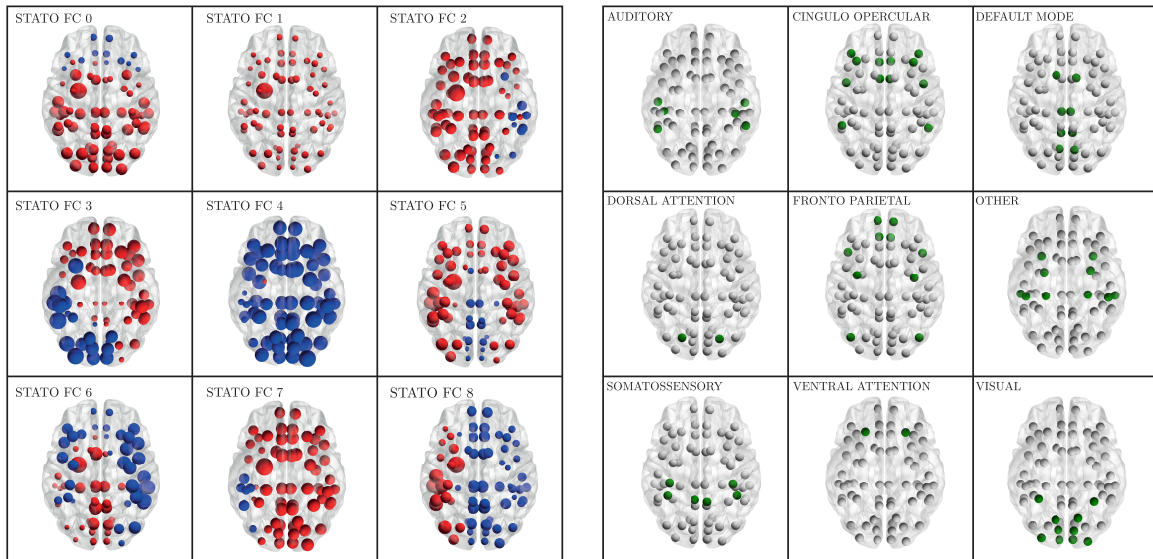


FIGURA 4.8 – A sinistra si vede una rappresentazione grafica dei nove stati FC trovati dall’analisi del modello, mentre a destra i Resting State Network sperimentali ricostruiti per il modello a 66 nodi.

stato applicato un colore rosso o blu a seconda del segno dell’ i -esima componente dello stato associato, in modo da distinguere visivamente le comunità che si vanno a formare. La dimensione del singolo nodo è invece data dal modulo della componente e rappresenta, come visto nella teoria dei grafi, l’importanza del nodo all’interno della comunità per via della sua centralità. A tal proposito è importante notare come gli stati a coerenza globale 1 e 4 presentino una struttura molto diversa. Il primo, infatti, presenta un nodo molto centrale e i restanti allo stesso livello. Il 4, invece, presenta circa tutti i nodi della stessa centralità funzionale. I pattern ottenuti in questo modo sono stati quindi confrontati con i RSN sperimentali per vedere quanto effettivamente gli stati trovati fossero riconducibili ad essi o ad una loro combinazione simultanea e comprendere se, effettivamente, l’attività funzionale del cervello a riposo sia una sequenza di stati che hanno come base i Resting State Network. Per effettuare tale confronto è stata prima di tutto selezionata una delle due comunità (rossa o blu) negli stati trovati, ponendo a zero le componenti del vettore rappresentanti l’altra. Tra i nodi selezionati sono stati scartati tutti quelli che avessero una centralità al di sotto di una certa soglia fissata al 40-esimo percentile, ossia tutti quelli meno importanti all’interno della comunità e ad essa meno appartenenti. Per verificare l’affinità tra i Resting State Network e gli stati trovati è stata calcolata la correlazione di Pearson secondo la 4.13 tra tutti i vettori sperimentali dei RSN per il modello a 66 nodi e gli stati FC binarizzati e filtrati. Tale analisi permette di capire da quali

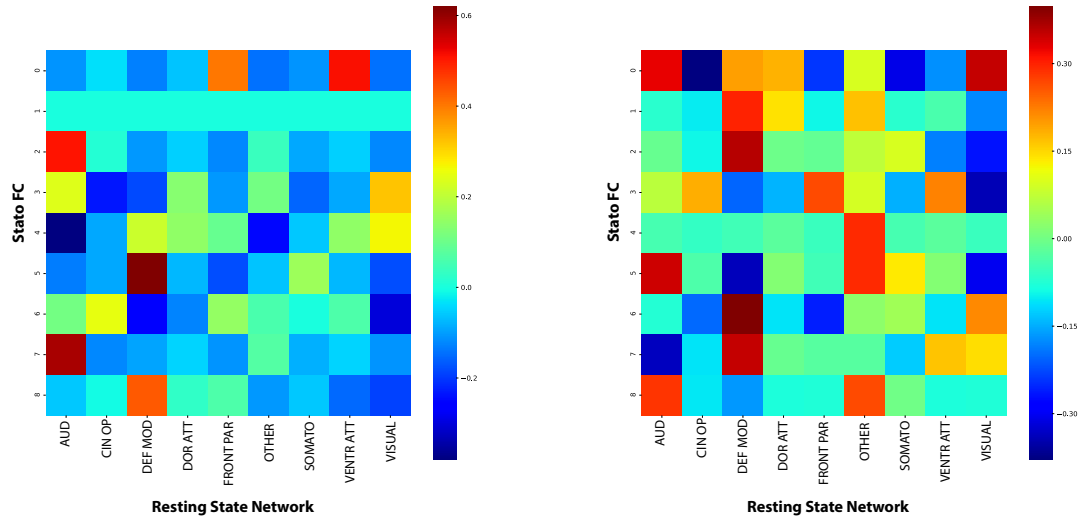


FIGURA 4.9 – A sinistra si vede la correlazione tra le comunità blu e i RSN mentre a destra la correlazione tra le comunità rosse e i RSN.

RSN è formato un possibile stato. Osservando le matrici delle correlazioni nei grafici 4.9, si vede come nelle comunità blu degli stati 2 e 7 siano presenti la parte dell'emisfero destro e sinistro, rispettivamente, dell'auditory network. Negli stati 5 e 6 invece compare nettamente una predominanza del default mode network. Lo stato 0 invece è costituito dal ventral attention network e dal fronto parietal. Infine, il terzo stato può considerarsi praticamente costituito dal visual network e da parte dell'auditory network per la comunità blu. Degno di nota è il fatto che due degli stati (1 e 4) siano costituiti quasi esclusivamente da nodi dello stesso colore, i quali corrispondono a stati di coerenza globale del segnale BOLD in tutto il cervello. I pattern dove compare invece la separazione nelle due comunità rossa e blu rappresentano degli stati nei quali si ha un temporaneo disallineamento della fase del segnale per un certo numero di nodi (tra loro in fase) rispetto al resto del cervello. Notiamo anche come le comunità blu abbiano una tendenza maggiore ad essere meno numerose, al contrario di quelle rosse che invece coinvolgono più zone del cervello in uno stato di coerenza globale. Tale fatto comporta una maggiore compatibilità con i RSN per i blu, la quale arriva anche al 60 per cento.

4.6.3 Dinamica degli stati FC

A questo punto dell'analisi, si sono ottenuti i $t_{tot} \times n$ autovettori a partire dalle relative matrici dFC, i quali sono stati clusterizzati per trovarne le strutture affini. Per ognuno dei k cluster ottenuti è stato preso un centroide come la

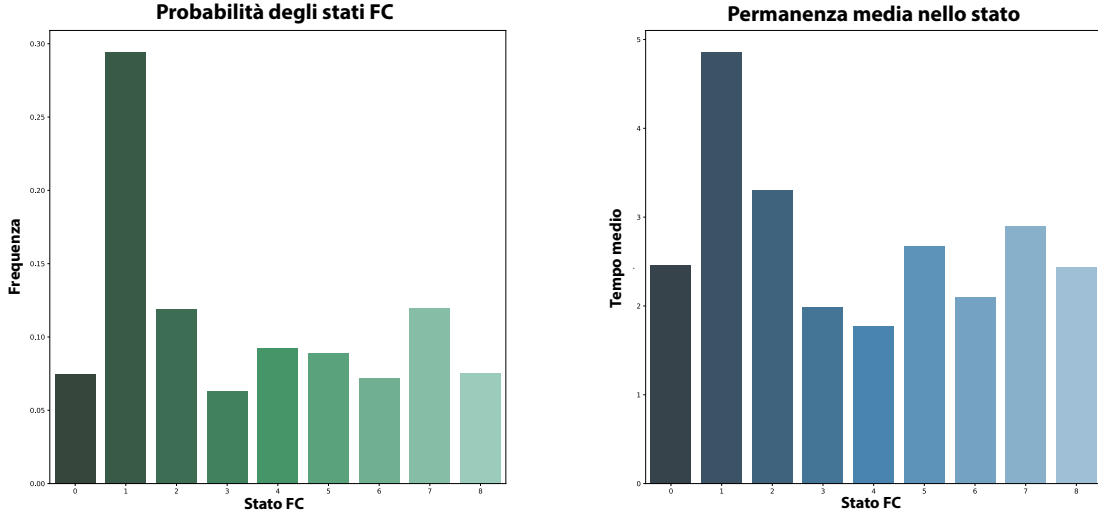


FIGURA 4.10 – Nel primo grafico a sinistra è rappresentata la probabilità del cervello di trovarsi nell’i-esimo stato FC mentre nel secondo è presente il tempo medio di permanenza nel dato stato una volta avvenuta la transizione .

media di tutti i suoi membri. Questi ultimi sono gli stati FC cercati. La dinamica di tali stati e il loro comportamento nel tempo possono essere studiati prendendone la serie temporale completa. Ciò significa associare ad ogni autovettore, per ogni istante di tempo della simulazione, il cluster di appartenenza e quindi lo stato FC a cui è più affine. Dal grafico 4.10 e dalla rappresentazione grafica dei vari stati nel tempo 4.11 emerge chiaramente come ci sia una predominanza dello stato FC 1 che presenta tutti i nodi del colore rosso; tale stato, infatti, oltre ad essere più presente degli altri (frequenza del 30% circa), mostra una spiccata stabilità, nel senso che il tempo medio di permanenza in questo stato è più del doppio della media degli altri. Questo significa che solitamente il cervello si trova in una condizione per cui il segnale BOLD esibisce una forte coerenza tra tutte le sue aree. I dati sulla successione temporale degli stati hanno permesso di calcolare la frequenza nel tempo e la vita media anche degli altri casi, come si può vedere nel grafico 4.10. È possibile notare come queste due grandezze abbiano un andamento simile per i diversi stati. Per quanto riguarda la probabilità si può notare come siano più frequenti gli stati per i quali ci sia una generale prevalenza di blu o rossi (1, 2, 4, 5, 7), pertanto uno stato in cui è presente una coerenza di fase globale è favorito rispetto agli altri. Si può vedere, inoltre, come i tempi di permanenza maggiori appartengano agli stati nei quali c’è una prevalenza della comunità rossa rispetto alla blu (0, 1, 2, 5, 7). Ricordando che per ogni centroide si può ricostruire la matrice $V_C V_C^T$ rappresentante il

pattern di connettività del cervello associato allo stato, si è calcolata la somma pesata di queste matrici prendendo come pesi proprio la probabilità dello stato associato calcolata precedentemente: $FC_V = \sum_{i=1}^k P_i (V_C V_C^T)_i$, una sua rappresentazione grafica è in 4.13. Per verificare quanto i nove stati FC siano effettivamente rappresentativi delle possibili combinazioni funzionali del sistema e se la matrice statica FC possa essere rappresentata come combinazione lineare di essi, si è calcolata la correlazione di Pearson con la matrice di connettività empirica usata anche in 4.5. In questo modo si è trovata una correlazione di $\rho(FC_V, FC_s) \approx 0.29$. Sebbene tale valore possa sembrare basso, è necessario tenere in considerazione il fatto che la matrice statica FC totale del modello trovata in 4.5 ha una correlazione intorno al cinquanta per cento rispetto a quella empirica. Pertanto, comparando la matrice appena ottenuta con la FC statica per il punto critico, si ottiene una correlazione di $\rho(FC_V, FC_m) \approx 0.7$. Questo risultato indica che i nove stati FC descrivono comunque la maggior parte della dinamica funzionale simulata. Inoltre, si è utilizzata la serie temporale dei cluster per calcolare la matrice dFC media su ogni istante rappresentato da un cluster $FC_{dFC} = \sum_{i=1}^k P_i \frac{1}{n_{cluster}} \sum_{cluster} dFC$. Tale procedura porta ad una rappresentazione più realistica del pattern FC

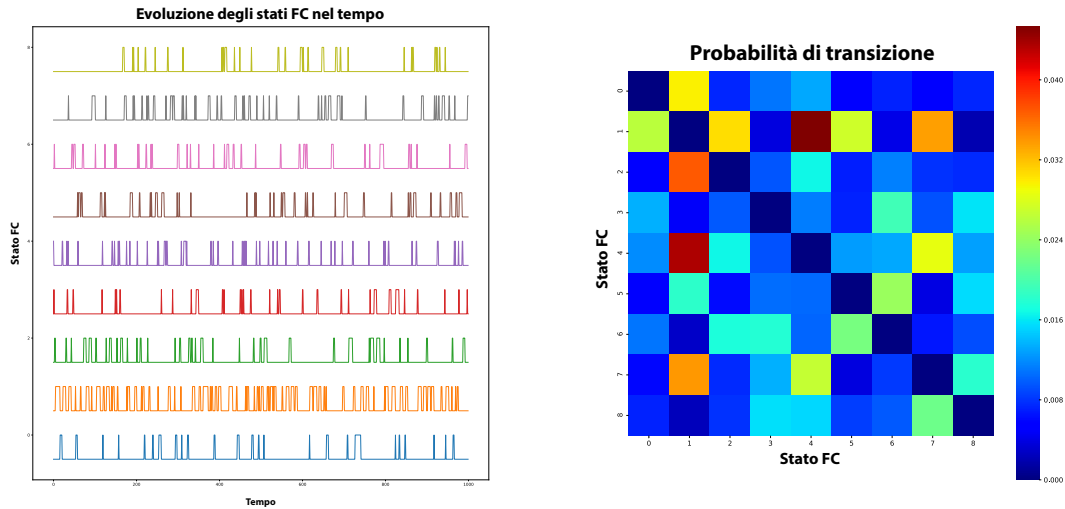


FIGURA 4.11 – A sinistra vediamo la distribuzione nel tempo dei diversi stati FC in una sola simulazione di 1000 secondi presa come esempio. A destra vediamo le probabilità di transizione da uno stato FC all'altro, dove sull'asse verticale è indicato lo stato di partenza e su quello orizzontale quello di arrivo.

che ha una compatibilità con la matrice empirica paragonabile a quella della FC statica, ovvero $\rho(FC_{dFC}, FC_m) \approx 0.49$, fattore che sottolinea come la connettività data dalla coerenza di fase catturi efficacemente l'accoppiamento

tra i segnali BOLD delle diverse aree. Una rappresentazione grafica di questa matrice si può vedere in figura 4.14. Importanti informazioni si trovano anche andando a studiare le probabilità di transizione tra tutte le coppie di stati. Come si vede dal grafico 4.11, infatti, tali probabilità sono simmetriche rispetto alla diagonale principale, fattore che indica come ci siano degli accoppiamenti di stati transienti favoriti rispetto ad altri, sia in un verso che nel suo opposto. Ad esempio, lo stato 1 ha una probabilità di transizione nello stato 4 elevata e, allo stesso modo, lo stato 4 presenta un'alta probabilità di tornare nel precedente. Molto interessante è il fatto che lo stato più presente e stabile FC 1 prediliga le transizioni negli stati che mantengono una comunità rossa dominante, ossia 0, 2, 5, 7; tuttavia la sua transizione più probabile è nello stato FC 4, che risulta completamente blu. Da questo è possibile dedurre che il cervello nelle sue transizioni preferisca mantenere la coerenza (rossi) o l'anticoerenza (blu) di fase tra il numero maggiore di nodi.

4.7 CONCLUSIONE

In questo elaborato è stato illustrato come sia possibile creare un modello di network per descrivere la dinamica del cervello umano. Sfruttando i dati empirici estratti dalle trattografie su soggetti umani, si è costruita la base strutturale della rete, cioè i suoi nodi e le sue connessioni. Ai nodi di tale rete è stata quindi applicata una semplice legge dinamica a tre stati per simularne l'evoluzione temporale. L'analisi dell'evoluzione nel tempo di questo sistema tramite il numero medio di nodi attivi, i cluster che si vanno a formare e l'entropia ha evidenziato la presenza di una criticità del sistema rispetto ad un valore del parametro di controllo esterno T che regola l'attivazione dei nodi. Imponendo una normalizzazione al sistema che valorizzi anche i nodi più isolati, la criticità del sistema viene ulteriormente evidenziata. Dallo studio delle relazioni funzionali dei diversi nodi nel tempo e dal confronto con i pattern di attivazione delle aree del cervello dei soggetti reali, ossia la distribuzione di sangue ossigenato nelle sue aree, si è visto come la maggiore affinità si ottenga proprio in prossimità del punto critico e con il modello normalizzato. Nella seconda parte del lavoro è stato osservato come la dinamica funzionale possa essere studiata ad ogni istante di tempo attraverso la coerenza di fase istantanea dei segnali BOLD simulati. Tale operazione ha portato a vedere come l'evoluzione dinamica nel tempo sia rappresentabile attraverso nove stati, detti stati FC, in cui il cervello può trovarsi e che presentano un'elevata similitudine con i Resting State Network. Infine si è visto come il cervello modellizzato prediliga uno stato di coerenza globale tra l'attività di tutti i nodi alla separazione in comunità con diversa fase. Tale stato infatti, oltre ad essere più frequente, è anche più stabile nel tempo. Le transizioni tra gli stati mettono in luce lo stesso concetto: il cervello predilige le transizioni in stati che massimizzano la coerenza o l'anticoerenza dell'attività.

APPENDICE

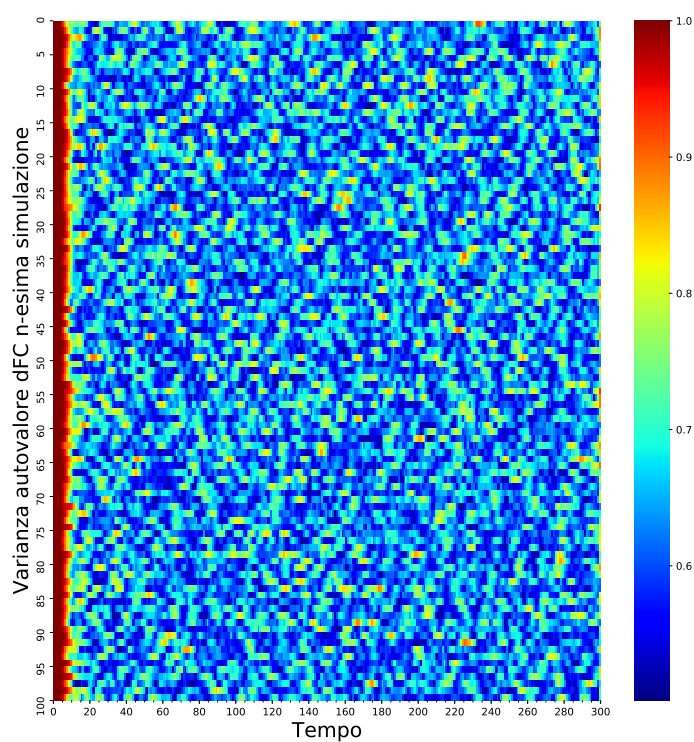


FIGURA 4.12 – In grafico è riportata la matrice che illustra la dominanza dall'autovalore più grande delle varie matrici dFC nel tempo. Si è calcolato il rapporto tra l'autovalore dominante e la somma dei moduli di tutti gli autovalori ad ogni istante di tempo. Si può notare come tale rapporto vada da un minimo di 0.6 ad un massimo di 1. La media totale di questi valori restituisce una dominanza globale dell'autovalore dominante di 0.7. La fase iniziale è data soltanto da un effetto transiente.

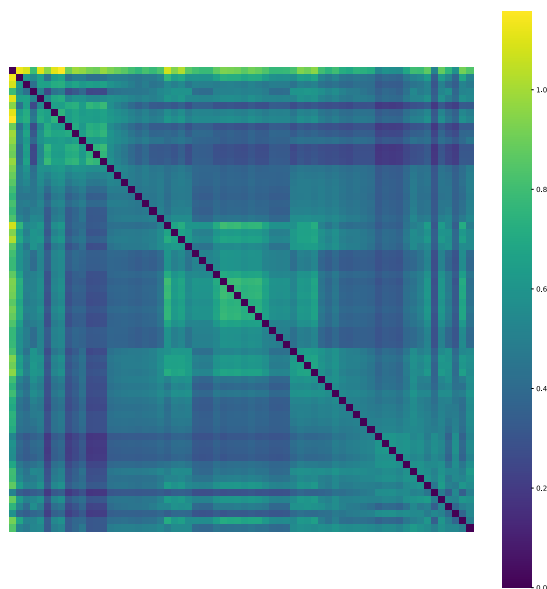


FIGURA 4.13 – In grafico è riportata la matrice di connettività funzionale FC_V ricostruita a partire dal prodotto tensore dei centroidi trovati.

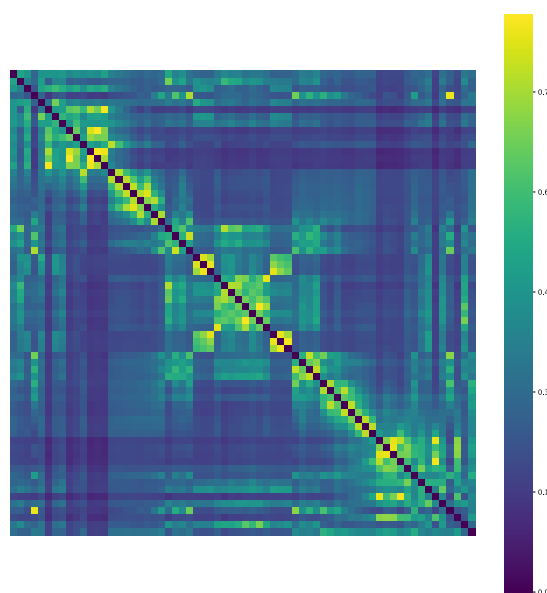


FIGURA 4.14 – In grafico è riportata la matrice di connettività funzionale FC_{dFC} ricostruita facendo la media delle matrici dFC appartenenti ad uno stesso cluster.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Luis Acedo. «A cellular automaton model for collective neural dynamics». In: *Mathematical and Computer Modelling* 50.5-6 (2009), pp. 717–725.
- [2] Joana Cabral et al. «Cognitive performance in healthy older adults relates to spontaneous switching between states of functional connectivity during rest». In: *Scientific Reports* 7.1 (2017), p. 5135.
- [3] Felicity Callard e Daniel S Margulies. «What we talk about when we talk about the default mode network». In: *Frontiers in human neuroscience* 8 (2014), p. 619.
- [4] Peter Dayan e Laurence F Abbott. *Theoretical neuroscience*. Vol. 806. Cambridge, MA: MIT Press, 2001.
- [5] Xin Di et al. «Task vs. rest—different network configurations between the coactivation and the resting-state brain networks». In: *Frontiers in human neuroscience* 7 (2013), p. 493.
- [6] Katharina Glomb et al. «Resting State Networks in empirical and simulated dynamic functional connectivity». In: *NeuroImage* 159 (2017), pp. 388–402.
- [7] Karl-Peter Haderer e Johannes Müller. *Cellular Automata: Analysis and Applications*. Springer, 2017.
- [8] Aric Hagberg, Pieter Swart e Daniel S Chult. *Exploring network structure, dynamics, and function using NetworkX*. Rapp. tecn. Los Alamos National Lab.(LANL), Los Alamos, NM (United States), 2008.
- [9] Patric Hagmann et al. «Mapping the structural core of human cerebral cortex». In: *PLoS biology* 6.7 (2008), e159.
- [10] Ariel Haimovici et al. «Brain organization into resting state networks emerges at criticality on a model of the human connectome». In: *Physical review letters* 110.17 (2013), p. 178101.

- [11] Carsten Marr e Marc-Thorsten Hütt. «Cellular automata on graphs: Topological properties of ER graphs evolved towards low-entropy dynamics». In: *Entropy* 14.6 (2012), pp. 993–1010.
- [12] Mark Newman. *Networks: an introduction*. Oxford university press, 2010.
- [13] Rudolf Nieuwenhuys, Jan D Voogd e Christiaan Van Huijzen. *Il sistema nervoso centrale*. Springer Science & Business Media, 2010.
- [14] Mikhail I Rabinovich, Karl J Friston e Pablo Varona. *Principles of brain dynamics: global state interactions*. MIT Press, 2012.
- [15] Ann E Sizemore et al. «Cliques and cavities in the human connectome». In: *Journal of computational neuroscience* 44.1 (2018), pp. 115–145.
- [16] Olaf Sporns. *Networks of the Brain*. MIT press, 2010.
- [17] Martijn P Van den Heuvel e Olaf Sporns. «An anatomical substrate for integration among functional networks in human cortex». In: *Journal of Neuroscience* 33.36 (2013), pp. 14489–14500.
- [18] Marijke Welsaert et al. «neuRosim: An R package for generating fMRI data». In: *Journal of Statistical Software* 44.10 (2011), pp. 1–18.
- [19] Mingrui Xia, Jinhui Wang e Yong He. «BrainNet Viewer: a network visualization tool for human brain connectomics». In: *PloS one* 8.7 (2013), e68910.