

TESINA DI LAUREA TRIENNALE
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE
ANNO ACCADEMICO 2011/2012

Neodo Alessandro 574301

Relatrice: Gianna Maria TOFFOLO

Un modello di massa neurale per la generazione dei ritmi EEG



Indice

Introduzione	3
1 Basi fisiologiche	4
1.1 Il neurone	4
1.1.1 I potenziali	6
1.1.2 Le sinapsi	9
1.1.3 Tipi di neuroni	9
1.2 Il sistema nervoso centrale	10
1.2.1 Struttura neurale di corteccia cerebrale ed ippocampo .	12
1.3 L'elettroencefalogramma (EEG)	14
2 Il neural mass model	16
2.1 Modello del singolo gruppo neuronale	17
2.2 Modello degli interneuroni inibitori veloci (modello ridotto) . .	19
2.3 Modello della singola area corticale (modello completo)	22
2.4 Modello della connettività (coupled complete model)	25
3 Principali risultati	26
3.1 Modello ridotto	26
3.2 Modello completo	26
Conclusione	32
Appendice A	33
Bibliografia	35

Introduzione

Lo scopo di questo testo è di analizzare il neural mass model proposto da Mauro Ursino, Filippo Cona e Melissa Zavaglia in "*The generation of rhythms within a cortical region: analysis of a neural mass model*" [1], da ora in poi, per semplicità, "*Modello di Ursino*". Il modello in esame costituisce un'estensione del modello proposto da Wendling et al. in [2], con la differenza che quest'ultimo prende in esame l'ippocampo, mentre il modello di Ursino riguarda le regioni corticali.

I modelli di massa neurale si differenziano dai vari modelli proposti per la simulazione del singolo neurone per il fatto che, partendo dal presupposto che neuroni vicini condividano sostanzialmente lo stesso potenziale di membrana, si propongono di rappresentare l'attività di un'area cerebrale non a livello di singola cellula nervosa, ma simulando blocchi di neuroni dello stesso tipo. Il vantaggio di questo metodo risiede nella diminuzione dei parametri e della complessità del modello, malgrado si abbia una perdita di informazione a livello di singola cellula, rendendolo adatto ad un lavoro di simulazione di tracciati elettroencefalografici al variare delle connessioni tra aree corticali.

Il testo è suddiviso in tre parti:

Basi fisiologiche Tratta dei concetti fisiologici alla base del modello: struttura e tipi del neurone ed elettroencefalografia (EEG). Per quanto riguarda il neurone, l'interesse è qui prevalentemente rivolto agli aspetti elettrici (sui quali si basa l'EEG) più che a quelli chimici.

Modello In questa sezione vengono esposte le varie parti del modello matematico di Ursino.

Principali risultati Qui vengono riportati i principali risultati delle simulazioni eseguite dagli autori dell'articolo.

Capitolo 1

Basi fisiologiche

In questa parte verranno brevemente illustrati i concetti fisiologici ripresi nel modello di Ursino. Si parte da una trattazione dei tratti fondamentali di una cellula neuronale per poi mostrare le caratteristiche dei quattro tipi descritti nel modello (eccitatori, inibitori veloci, inibitori lenti e piramidali).

1.1 Il neurone

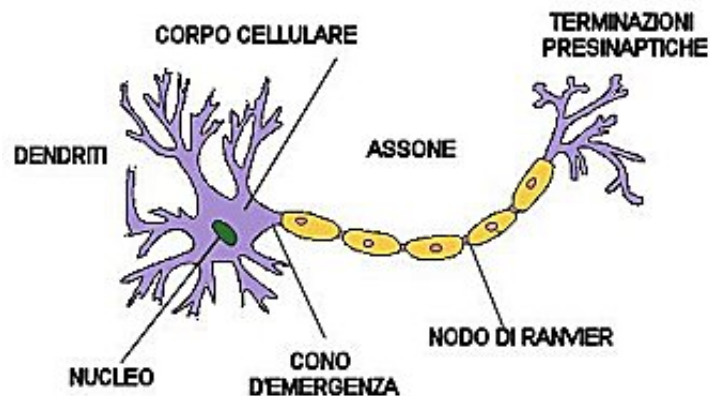


Figura 1.1: Schema di una cellula nervosa.

Nel sistema nervoso sono presenti due classi di cellule: le cellule nervose (o neuroni) e le cellule gliali. Si stima che nel cervello umano siano presenti circa 10^{11} cellule neurali, mentre nei vertebrati le cellule gliali sono da 10 a 50 volte più numerose dei neuroni e ne circondano le varie parti. Esse svolgono molteplici funzioni di sostegno, protezione e manutenzione del sistema nervoso, ma non sembrano essere direttamente coinvolte nei processi di elaborazione delle informazioni, che sono ad esclusivo appannaggio dei neuroni.

Le cellule nervose presentano una struttura di base che le caratterizza, malgrado siano stati identificati almeno 50 tipi diversi di neuroni e le differenze da tipo a tipo siano a volte molto grandi. Questa struttura di base si compone di quattro zone distinte:

Corpo cellulare o soma Costituisce il centro metabolico del neurone, dove sono contenuti il nucleo ed il reticolo endoplasmatico. E' dunque in questa parte che vengono conservati i geni e sintetizzate le proteine.

Dendriti Rappresentano i processi destinati a ricevere i segnali di ingresso alla cellula nervosa. Nei vertebrati sono tipicamente presenti in notevoli quantità (in linea di massima, si può stimare tra i 10.000 e i 150.000), arrivando a formare dei veri e propri alberi dendritici, e si estendono per una breve lunghezza.

Assone Costituisce il principale elemento di conduzione dei segnali di uscita dal neurone. A differenza dei dendriti, esiste un unico processo assonale (salvo alcune eccezioni, in cui esso è del tutto assente) e la sua lunghezza varia tra gli 0.1 mm e i 3 metri. Esso può propagare tre diversi segnali elettrici: il *potenziale di recettore*, il *potenziale di sinapsi* ed il *potenziale d'azione*. La fondamentale differenza tra i primi due e l'ultimo sta nel fatto che i potenziali di recettore e di sinapsi sono generati (come si deduce dal loro nome) in altre parti del neurone e arrivano a propagarsi passivamente soltanto nel primissimo tratto dell'assone; il potenziale d'azione prende avvio da una zona d'innescamento posizionata all'inizio dell'assone (*cono d'emergenza*), viene rigenerato ad intervalli regolari nei *nodi di Ranvier* (zone in cui il rivestimento mielinico dell'assone si interrompe) e costituisce invece il vero segnale elettrico di uscita, capace di propagarsi attivamente e con la stessa intensità lungo l'intera lunghezza dell'assone. Torneremo sui segnali elettrici a breve.

Terminazioni presinaptiche Sono le ramificazioni dell'assone in prossimità della sua terminazione, nei punti in cui si verificano connessioni con altri neuroni chiamate *sinapsi* (tipicamente a livello di albero dendritico, ma talvolta anche con il corpo cellulare o con l'assone). "Presinaptica" indica pertanto la cellula nervosa che trasmette il segnale e "postsinaptica" quella che lo riceve. Si noti comunque come, nella maggioranza dei casi, la sinapsi non costituisca un'effettiva "cablatura" tra neuroni, ma introduca un piccolo spazio, detto *fessura sinaptica*, che li separa.

I processi di comunicazione del sistema nervoso sono basati su altri due principi:

1. Il *principio della polarizzazione dinamica*, secondo cui in ogni neurone i messaggi viaggiano esclusivamente in una direzione: dalla zona di ricezione a quella di innesco, fino alle terminazioni presinaptiche.
2. Il *principio della specificità delle connessioni*, che afferma che ogni neurone stabilisce connessioni specifiche solo con determinate cellule postsinaptiche.

Sostanzialmente, l'attività neurale è composta da elementi basilari estremamente semplici dotati di una varietà comunicativa ridotta (segnale tutto-o-nulla) e non differenziata (nel senso che non esiste alcuna differenza tra segnali neurali dovuti, per esempio, ad impulsi sensoriali di tipo diverso). La possibilità di un'attività cerebrale complessa, quale quella umana, non va, pertanto, ricercata nei suoi singoli elementi, quanto nella varietà e quantità in cui si presentano gli elementi stessi, e *soprattutto* nel modo in cui i neuroni sono connessi ed organizzati in regioni anatomicamente definite.

1.1.1 I potenziali

I segnali elettrici del neurone dipendono dalle proprietà elettriche della sua membrana cellulare. A livello di membrana plasmatica esterna esiste un **potenziale di membrana a riposo** che, considerando il riferimento zero all'esterno della membrana stessa, varia tra -40 e -80 mV, anche se usualmente si considera pari a -65 mV. Tale differenza di potenziale dipende dalla distribuzione di ioni sulle facce della membrana, in particolare Na^+ e K^+ (ma un importante ruolo è svolto anche dal Ca^{2+}) per quanto riguarda gli ioni positivi, e aminoacidi e proteine, carichi negativamente. La dissimmetria nella distribuzione degli ioni viene mantenuta per mezzo di una proteina di membrana che pompa Na^+ all'esterno e K^+ verso l'interno (da cui il nome *pompa Na^+-K^+*). A riposo, canali ionici permeabili ai K^+ permettono agli ioni di uscire, lasciando all'interno della cellula cariche negative non neutralizzate.

Il potenziale di membrana a riposo costituisce il riferimento rispetto a cui vengono misurati gli altri segnali. In questo senso, una riduzione del valore assoluto di membrana si definisce *depolarizzazione* ed ha una valenza eccitatoria, aumentando la probabilità di ottenere un potenziale d'azione, mentre un suo aumento prende il nome di *iperpolarizzazione* e, all'opposto, ha valenza inibitoria.

In Tabella 1.1 (da [3, p. 32]) si riporta una sintesi dei segnali che verranno di seguito descritti.

Potenziale di recettore

Si definisce *potenziale di recettore* di un neurone sensitivo la variazione di potenziale elettrico della membrana, rispetto al suo valore di riposo, che segue uno stimolo. Esso dipende dalla presenza di determinate proteine che creano canali ionici che si aprono in risposta ad una stimolazione. Il risultato è un segnale locale passivo, che decade in breve spazio, di ampiezza limitata e legata proporzionalmente all'entità dello stimolo e con durata dipendente dalla durata della stimolazione stessa. Può avere effetto iperpolarizzante o depolarizzante ed alterare perciò la probabilità di ottenere un potenziale d'azione.

Potenziale d'azione

Quando il potenziale di membrana si riduce (in valore assoluto) di 10 mV, ovvero passa da -65 mV a -55 mV la permeabilità della membrana cambia, favorendo il passaggio degli Na^+ rispetto agli K^+ . Questo significa che si ha un'ulteriore diminuzione di cariche negative all'interno, con conseguente diminuzione del potenziale di membrana. A tale variazione rigenerativa si dà il nome di *potenziale d'azione*. Il potenziale d'azione percorre tutto l'assone fino alle terminazioni presinaptiche, dando inizio alla comunicazione con altre cellule.

La genesi del potenziale d'azione si ha nei punti in cui i canali sodici voltaggio-dipendenti sono maggiormente presenti, rendendo più agevole il meccanismo succitato, cui si dà il nome di *zona d'innescò*. Si tratta normalmente del punto in cui l'assone prende origine dal corpo cellulare -cioè il cono d'emergenza-, con l'eccezione dei neuroni sensitivi, nei quali il segnale si sviluppa nel primo nodo di Ranvier. Da qui, il segnale viene propagato attivamente, senza esibire variazioni di intensità lungo tutta la lunghezza dell'assone, in quanto viene rigenerato ad intervalli regolari nei successivi nodi di Ranvier.

L'ingresso degli ioni sodio è dunque facilitato dalle variazioni del potenziale di membrana, che sono influenzate dai potenziali di recettore e sinaptici, i quali, a livello di zona d'innescò, vengono sommati (*azione integrativa*), in modo che, se l'ampiezza del segnale di ingresso raggiunge la soglia, innesci un potenziale d'azione. Tra i fattori che alterano la tensione di soglia c'è anche il fenomeno della *refrattarietà*: successivamente ad un potenziale d'azione, esiste un periodo di tempo (collegato ai movimenti degli ioni) in cui non si può ottenere un altro potenziale; in seguito, è possibile generare un altro potenziale d'azione, ma la variazione di tensione richiesta è più alta di quella a riposo.

Tabella 1.1: Segnali del neurone, da [3]

<i>Tipo di segnale</i>	<i>Ampiezza (mV)</i>	<i>Durata</i>	<i>Sommazione</i>	<i>Effetti del segnale</i>	<i>Tipo di propagazione</i>
<i>Segnali locali (passivi)</i>					
Potenziali di recettore	Piccoli (0.1-10)	Di breve durata (5-100 ms)	Graduati	Iperpolarizzanti/depolarizzanti	Passiva
Potenziali di sinapsi	Piccoli (0.1-10)	Da brevi a lunghi (5 ms - 20 min)	Graduati	Iperpolarizzanti/depolarizzanti	Passiva
<i>Segnali propagati (attivi)</i>					
Potenziali d'azione	Grandi (70-100)	Di breve durata (1-10 ms)	Tutto-o-nulla	Depolarizzanti	Attiva

L'intensità del potenziale d'azione è tutto-o-nulla. Ciò che contiene effettivamente informazione non è perciò l'intensità stessa, bensì il numero dei potenziali d'azione e l'intervallo che intercorre fra di essi (più un segnale è intenso più produce un alto numero di potenziali d'azione a distanza ravvicinata).

Quanto detto mostra come i segnali elettrici di uscita dei neuroni siano stereotipati. Ciò che consente fenomeni complessi e differenziati non è dunque da attribuire ai potenziali d'azione in sè e per sè, quanto alle aree lungo le quali si propaga.

Potenziale di sinapsi

Il *potenziale di sinapsi* costituisce un altro tipo di variazione locale del potenziale elettrico di membrana e sono anch'essi passivi, di ampiezza limitata e graduale e durata variabile. Allo stesso modo dei potenziali di recettore, possono essere depolarizzanti o iperpolarizzanti. Una differenza, importante nel contesto dell'EEG, è costituita dalla loro durata, che può arrivare a svariati minuti.

Il potenziale di sinapsi riguarda la cellula postsinaptica ed è una reazione al potenziale d'azione del neurone presinaptico, il quale genera il rilascio di un neurotrasmettitore (che dipende dal tipo di cellula presinaptica) che costituisce il vero segnale di uscita del neurone. Tale rilascio è graduato e varia proporzionalmente al numero e alla frequenza dei potenziali d'azione presinaptici. Le terminazioni della cellula postsinaptica entrano in contatto con il neurotrasmettitore attraverso la fessura sinaptica e questo provoca l'alterazione del loro potenziale di membrana. Il fatto che l'effetto finale sia depolarizzante o iperpolarizzante dipende da come i recettori della cellula postsinaptica reagiscono al neurotrasmettitore (lo stesso neurotrasmettitore può dare origine a risposte diverse).

1.1.2 Le sinapsi

La *sinapsi* è il collegamento che si ottiene tra due neuroni. Come numeri di riferimento, si può considerare che una singola cellula generi circa mille sinapsi e possa riceverne anche 10.000 o più. La plasticità del cervello si manifesta nel fatto che la forza della connessione sinaptica può venire influenzata dall'attività cellulare e rappresenta uno tra i meccanismi più importanti per le funzioni nervose superiori.

Esistono due tipi di sinapsi:

Sinapsi chimiche Sono le sinapsi di gran lunga più diffuse nel sistema nervoso. I due neuroni sono completamente separati da uno spazio chiamato *fessura sinaptica* e la trasmissione dei segnali avviene pertanto in maniera indiretta, come descritto parlando del potenziale di sinapsi.

Sinapsi elettriche Sono collegamenti molto meno diffusi di quelli chimici. Si basano su collegamenti diretti tra cellula presinaptica e postsinaptica mediante canali ionici, che formano una via a bassa resistenza tra i corpi delle due cellule, in cui una parte della corrente iniettata dalla cellula presinaptica può fluire. Possono essere sia iperpolarizzanti che depolarizzanti e la trasmissione dei segnali ha un ritardo praticamente nullo.

1.1.3 Tipi di neuroni

Si è già parlato della presenza di molteplici tipi di neuroni. In particolare, si è soliti usare due diverse classificazioni per distinguere le cellule nervose: *per forma* e *per funzione*.

Suddividendo per forma si riconoscono tre gruppi:

Neuroni unipolari caratterizzati da un solo processo primario, in genere ramificato, dove un ramo funge da assone e gli altri da dendriti. Sono cellule tipiche degli invertebrati, mentre nei vertebrati compaiono solo nel sistema nervoso autonomo.

Neuroni bipolari che possiedono due processi, uno con ruolo di assone e l'altro di dendrite, e hanno tipicamente funzione sensitiva, collegando la periferia del corpo con il sistema nervoso centrale.

Neuroni multipolari che rappresentano la principale classe di neuroni nel sistema nervoso dei vertebrati. Sono caratterizzati da un singolo assone e da una ramificazione dendritica molto vasta, lasciando alla forma dell'albero dendritico e alla lunghezza dell'assone una notevole variabilità.

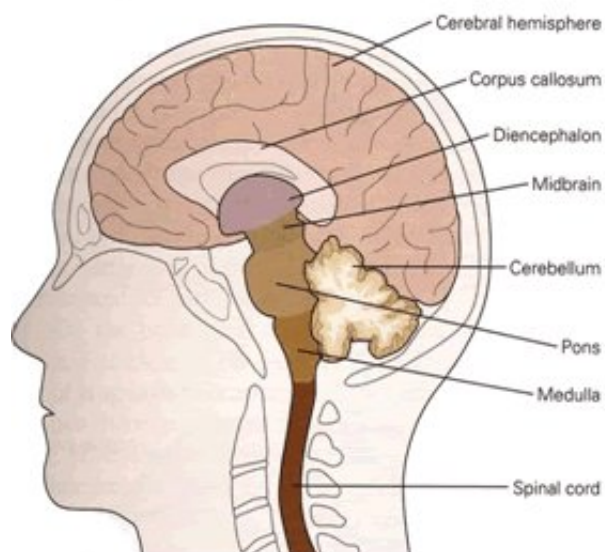


Figura 1.2: Schema del sistema nervoso centrale.

La classificazione per funzione definisce:

Neuroni afferenti (o sensitivi) che trasmettono al sistema nervoso centrale le informazioni sensoriali e motorie.

Motoneuroni Eseguono il compito inverso, portando segnali dal cervello o dal midollo ai muscoli e all'apparato ghiandolare.

Interneuroni In questa ampia classe rientrano tutte le cellule nervose non dichiaratamente sensitive o motorie. Si può eseguire un'ulteriore suddivisione, rilevando interneuroni:

- *di ritrasmissione (o di proiezione)*, dotati di un lungo apparato assonale in grado di trasmettere informazioni a distanze considerevoli;
- *locali*, con assoni brevi, che elaborano, appunto, informazioni a livello locale.

1.2 Il sistema nervoso centrale

Il sistema nervoso centrale è composto dal midollo spinale e dal cervello, a sua volta suddiviso in sei regioni anatomicamente e funzionalmente distinte. Analizziamo ora queste sette zone:

Midollo spinale Si tratta della parte più caudale del sistema nervoso ed anche la più semplice. Esso si estende dalla base cranica alla prima vertebra lombare, ed è qui che convergono i neuroni sensitivi, che portano informazioni dalla periferia, e i motoneuroni, che innervano i muscoli scheletrici.

Bulbo Insieme al ponte ed al mesencefalo, costituisce il *tronco dell'encefalo*, disposto rostralmente rispetto al midollo. Esso prende parte al controllo della pressione arteriosa, della respirazione ed è implicato nei sensi del gusto, dell'udito e del mantenimento dell'equilibrio.

Ponte Ritrasmette informazioni di natura motoria e sensoriale dagli emisferi cerebrali al cervelletto. E' inoltre implicato nella respirazione, nel gusto e nel sonno.

Mesencefalo Stabilisce connessioni fra componenti dei sistemi motori, contiene formazioni appartenenti ai sistemi uditivo e visivo e controlla i movimenti oculari.

Cervelletto Esso è disposto dorsalmente al ponte. Riceve afferenze somatosensitive dal midollo, informazioni motorie dalla corteccia e informazioni sull'equilibrio dagli organi vestibolari dell'orecchio interno. Prende parte a molti compiti motori ma ci sono prove di un suo coinvolgimento anche nel linguaggio e in altre funzioni cognitive.

Diencefalo Presenta due suddivisioni principali:

- il *talamo*, che svolge un ruolo di ritrasmissione e modulazione delle informazioni sensoriali verso la corteccia cerebrale;
- l'*ipotalamo*, disposto ventralmente rispetto al talamo, regola numerose forme di comportamento essenziali per l'omeostasi e la riproduzione, svolgendo un ruolo importante sia nel processo motivazionale dell'organismo, sia nella regolazione dei ritmi circadiani.

Emisferi cerebrali Sono la regione più vasta del sistema nervoso centrale e comprendono la corteccia cerebrale, la sostanza bianca sottostante, i nuclei della base, l'amigdala e la formazione dell'ippocampo. Essi sono implicati in funzioni percettive, motorie e cognitive e sono connessi da un fascio di fibre che mette in comunicazione regioni simmetriche dei due emisferi, chiamato *corpo calloso*. L'amigdala regola il comportamento sociale, l'ippocampo è implicato nella memoria e i nuclei della base nel controllo del movimento fine.

A livello di sistema nervoso centrale si possono distinguere diversi sistemi funzionali. Essi sono governati da cinque principi:

- ogni sistema funzionale comprende strutture di varie regioni cerebrali che eseguono diversi tipi di analisi delle informazioni;
- le varie componenti dei sistemi funzionali sono connesse da vie anatomicamente distinte;
- ogni formazione cerebrale proietta ad altre formazioni in maniera ordinata e perciò nel cervello vengono a formarsi una serie di mappe topografiche;
- i sistemi funzionali sono organizzati in modo gerarchico;
- i sistemi funzionali di un lato del cervello controllano la parte contralaterale del corpo.

1.2.1 Struttura neurale di corteccia cerebrale ed ippocampo

In questa parte vengono descritti brevemente la corteccia, oggetto di simulazione del modello di Ursino, e l'ippocampo, simulato da Wendling, in modo da comprendere il paradigma dei modelli matematici proposti. Corteccia cerebrale ed ippocampo appartengono entrambi alla zona degli emisferi cerebrali. La corteccia ha come funzione principale la pianificazione ed esecuzione delle azioni; l'ippocampo svolge invece un ruolo determinante nella memorizzazione per quel che riguarda la fissazione dei ricordi da breve a lungo termine. Tuttavia, in questo scritto, siamo interessati a capire soltanto se la trasposizione del modello dell'ippocampo di Wendling a quello della corteccia di Ursino sia dotata di verosimiglianza fisica e quindi ci interessa solo capire se le quattro popolazioni neurali che saranno oggetto del modello compaiano in entrambi.

La corteccia cerebrale è una struttura di notevole complessità. Per quanto riguarda questo scritto, d'altronde, è sufficiente dire che essa è organizzata in strati caratterizzati prevalentemente dalla presenza/assenza dei somi dei neuroni e che le informazioni vengono elaborate attraverso gli strati da aggregati di neuroni interconnessi detti *colonne*. Tali colonne sono orientate verticalmente, perpendicolarmente alla superficie corticale. Questo è un dato importante per quanto concerne le correnti elettriche misurate da un EEG. Poichè le colonne costituiscono le strutture di elaborazione delle informazioni, una maggior area corticale, aumentando la quantità di colonne presenti,

aumenta di conseguenza la capacità di calcolo. Questa è anche l'ipotesi più probabile per spiegare la presenza delle irregolarità della corteccia, cioè *solchi* e *giri*.

Nella corteccia sono stati isolati oltre 40 tipi di neuroni di diverse forme e dimensioni. Tuttavia, valgono ancora le suddivisioni precedentemente accennate:

Neuroni di proiezione tipicamente con soma di forma piramidale. Le cellule piramidali costituiscono il principale esempio di interneurone eccitatorio di proiezione della corteccia cerebrale. Esse sono caratterizzate da due diversi alberi dendritici che emergono da parti opposte del corpo cellulare: l'albero basale (in prossimità dell'assone) e l'albero apicale; le sinapsi sono localizzate prevalentemente su spine dendritiche, che possono essere di tipo eccitatorio o, talvolta, inibitorio. È importante notare che le cellule piramidali sono morfologicamente simili nelle diverse aree corticali ed impiegano lo stesso neurotrasmettitore (L-glutammato).

Interneuroni locali INIBITORI Utilizzano il neurotrasmettitore inibitorio acido γ -aminobutirrico (GABA) e costituiscono circa il 20-25% dei neuroni della corteccia. È possibile riscontrare interneuroni inibitori la cui dinamica sinaptica ha tempistiche diverse ed useremo pertanto un'ulteriore suddivisione tra *inibitori veloci (GABA-A fast)* e *inibitori lenti (GABA-A slow)*.

ECCITATORI Anch'essi utilizzano il neurotrasmettitore glutammato; hanno un plesso dendritico a forma di stella e sono il bersaglio primario dell'informazione che dal talamo viene trasmessa alla corteccia.

L'ippocampo è ricco di cellule piramidali, con l'unica differenza che esse svolgono una funzione esclusivamente eccitatoria; esiste una popolazione di neuroni eccitatori e per gli inibitori vale la suddivisione precedentemente elencata: essi usano prevalentemente il neurotrasmettitore GABA e si riscontrano dinamiche sinaptiche di durate differenti, portando anche alla suddivisione *GABA-A fast* (con correnti di durata tra 3 e 8 ms) e *GABA-A slow* (tra 30 e 70 ms).

Poiché le quattro popolazioni in esame appartengono ad entrambe le aree, è ragionevole supporre di poter traslare (ed ampliare) il modello da un'area all'altra.

1.3 L'elettroencefalogramma (EEG)

Si è espresso, nelle sezioni precedenti, come le funzioni cerebrali dipendano dai percorsi che il segnale segue, molto più che da caratteristiche intrinseche delle cellule che compongono tali percorsi. Abbiamo anche visto come il sistema nervoso centrale sia suddiviso in zone e i principici con cui i vari sistemi funzionali si sviluppano. Dovrebbe ormai apparire evidente che, al fine di seguire il percorso delle informazioni, il sistema ideale di neuroimaging dovrebbe consentire una localizzazione spaziale fine con un ritardo temporale quasi nullo.

L'elettroencefalografia è una tecnologia per misurare l'attività elettrica del cervello. L'acquisizione dei segnali avviene applicando degli elettrodi a livello di scalpo ed uno neutro (ad es. su petto o mento) per un *reference montage* o un ulteriore elettrodo a livello di scalpo (*bipolar montage*). Le variazioni di tensione ad ogni elettrodo vengono misurate per mezzo di un amplificatore differenziale, quindi convertite in un segnale digitale a 12 o più bit e campionate ad una frequenza sufficientemente elevata. Tipicamente, le attività registrate da un elettroencefalogramma (EEG) vengono suddivise in intervalli di frequenza:

- δ : frequenze minori di 4 Hz;
- θ : frequenze tra 4 e 7 Hz;
- α : frequenze tra 8 e 12 Hz;
- β : eventualmente suddivise in β_1 (13-20 Hz) e β_2 (21-30 Hz);
- γ : frequenze oltre i 30 Hz.

L'effettiva importanza delle frequenze più alte (β e γ) nei processi cerebrali non è ancora del tutto chiarita (nel senso che la registrazione di queste frequenze potrebbe essere influenzata dai potenziali d'azione dei muscoli dello scalpo).

Le registrazioni EEG per la maggior parte *non* riguardano i potenziali d'azione generati dalle cellule nervose, bensì i potenziali sinaptici nel corpo cellulare e nei dendriti delle cellule piramidali a livello di corteccia. Infatti, come abbiamo visto, se da una parte l'ampiezza è decisamente minore dei potenziali d'azione, dall'altra la loro durata può essere enormemente superiore. A ciò va aggiunto che essi tipicamente coinvolgono una superficie maggiore delle membrane cellulari, causando maggiori flussi di corrente extracellulare. Le misurazioni, perciò, riguardano prevalentemente la propagazione di

segnali passivi; la zona di origine è spesso la corteccia sottostante l'elettrodo, per quanto ci sia una notevole influenza anche da parte di segnali ampi generati più in profondità. A tal proposito, va messo in evidenza che la possibilità di ottenere un segnale significativo a livello di scalpo è dovuto alla succitata disposizione a colonne dei neuroni piramidali della corteccia, che tende a favorire il sommarsi dei segnali elettrici, più che la loro reciproca cancellazione.

Tra le tecniche di neuroimaging oggi diffuse, l'EEG è la più adatta a registrare segnali con risoluzioni temporali ottime (tipicamente tra 1 e 10 ms), ha un basso costo ed un minimo ingombro, permettendo il suo utilizzo in situazioni reali (contrariamente ad altre tecnologie in cui il paziente/soggetto deve rimanere sdraiato). L'elettroencefalogramma presenta due principali problemi: per prima cosa, essendo il segnale misurato a livello di scalpo, si ha un'ineludibile alterazione delle tensioni misurate e problemi di localizzazione spaziale intrinseci dovuti agli strati di materiale che si frappongono tra corteccia cerebrale ed elettrodo; in secondo luogo, la dimensione dello scalpo impone un limite massimo al numero di elettrodi fisicamente applicabili. Si deduce quindi che il maggior difetto dell'EEG risiede nella bassa risoluzione spaziale raggiungibile.

Capitolo 2

Il neural mass model

Abbiamo visto nel capitolo precedente che il sistema nervoso centrale è suddiviso in aree collegate tra di loro e che in ogni area sono presenti diversi gruppi di neuroni; abbiamo discusso dei potenziali elettrici generati dalle cellule nervose e di come questi vengano registrati a livello di EEG. Passiamo ora ad analizzare il modello matematico di Ursino et al. [1], a sua volta derivato da quello proposto da Wendling et al. in [2].

Come già accennato nell'introduzione, questi modelli rientrano nella categoria dei modelli *di massa neurale*, i quali mirano ad una descrizione del comportamento elettrico delle aree cerebrali più semplice rispetto ai modelli che mappano singoli neuroni, ed ottengono questa semplificazione assumendo che neuroni vicini e dello stesso tipo abbiano un potenziale di membrana molto simile.

Scopo principale dei modelli di massa neurale è di permettere di simulare i diversi tracciati EEG al variare delle connessioni tra aree cerebrali diverse permettendo, dal confronto con tracciati reali, di dedurre quali siano le effettive connessioni del cervello (fattore che, abbiamo visto, è cruciale nell'attività cerebrale).

Il modello di Ursino punta ad ottenere tracciati EEG la cui densità spettrale di potenza (PSD) presenti due picchi in due bande diverse (con oscillazioni anche nella banda γ) ed ad ottenere modelli di regioni interconnesse con spettri multimodali complessi. Per far ciò, il modello di Wendling viene rivisto inserendo un ciclo di retroazione a livello dei neuroni inibitori $GABA_{A,fast}$ ed un ingresso che abbia come bersaglio tali interneuroni (in aggiunta all'ingresso, già presente nel modello di partenza, a livello di neuroni piramidali). In altre parole, si assume (basandosi sulla letteratura) che i neuroni piramidali di proiezione di una zona possano avere come bersaglio, nella zona di arrivo, sia i neuroni piramidali, sia gli interneuroni inibitori veloci.

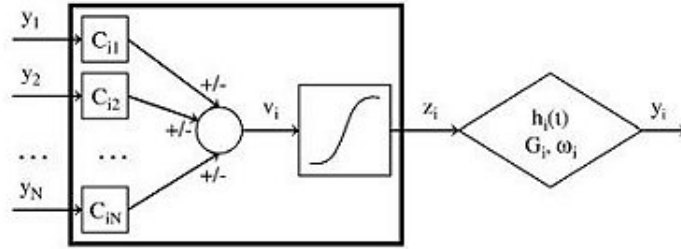


Figura 2.1: Schema del modello del singolo gruppo neuronale.

2.1 Modello del singolo gruppo neuronale

Nel modello completo della singola area corticale si utilizzeranno quattro gruppi di neuroni interconnesse: neuroni piramidali, eccitatori, inibitori lenti ed inibitori veloci. I primi tre verranno trattati allo stesso modo, mentre gli inibitori veloci, a causa della presenza di un ciclo di retroazione, verranno trattati nella sezione successiva.

In Figura 2.1 è riportato il modello del singolo gruppo neuronale (o 'popolazione'). Il potenziale medio di membrana è indicato come v_i e viene calcolato come media dei potenziali postsinaptici y_j , usando come pesi i coefficienti C_{ij} , dove i è l'indice relativo al gruppo postsinaptico (quello in esame) e j indica il gruppo presinaptico. In dettaglio, questi coefficienti rappresentano il numero medio di connessioni sinaptiche dal gruppo j al gruppo i , assumendo quindi valori sempre non negativi. Come si può vedere in figura, d'altronde, i potenziali sinaptici possono essere sommati o sottratti, per modellare sinapsi di tipo eccitatorio o inibitorio. In formule:

$$v_i = \sum_j C_{ij} y_j \quad i = p, e, s, f \quad , \quad (2.1)$$

dove i può assumere i valori p, e, s, f a simboleggiare rispettivamente una popolazione piramidale, eccitatoria, inibitrice lenta (*slow*) o inibitrice veloce (*fast*).

Per le caratteristiche del potenziale d'azione, v_i dovrà generare un segnale tutto-o-nulla, che si simula con una funzione sigmoide di ampiezza e_0 e coefficiente angolare r (parametri assunti uguali per tutte le popolazioni):

$$z_i = S(v_i) = \frac{2e_0}{1 + e^{-rv_i}} - e_0 \quad i = p, e, s, f \quad (2.2)$$

Per semplicità, nel modello si assume che tutte le quantità in gioco - ingressi ed uscite - varino intorno ad un certo valore basale: il valor medio

della sigmoide. Si tratta dunque di un modello *variazionale*. Questo giustifica la correzione effettuata presentando la z_i come una sigmoide a valor medio nullo. Ciò varrà per ogni popolazione e per ogni ingresso. Si tratta di una scelta che ha il fine di semplificare l'analisi, permettendo di lavorare nell'intorno di $v_i = 0$, ossia nella regione di linearità della sigmoide. Pur se accettabile in prima approssimazione, potrebbe essere un'assunzione non del tutto corretta, poichè trascura eventuali legami tra punto di lavoro, coefficiente della sigmoide e parametri di connettività. Tuttavia, tale assunzione sarà stabilmente assunta nel presente modello.

Questo segnale, infine, conetterà popolazioni (o anche aree corticali, nel caso dei piramidali) diverse tramite una sinapsi, la cui cinetica viene descritta da un'equazione di secondo grado, in cui y_i rappresenta il potenziale postsinaptico in uscita dal gruppo i :

$$\ddot{y}_i = G_i \omega_i z_i - 2\omega_i \dot{y}_i - \omega_i^2 y_i \quad i = p, e, s, f, \quad G_i, \omega_i \in \mathbb{R} \quad (2.3)$$

Si ha quindi la funzione di trasferimento della sinapsi $H(s)$:

$$(s^2 + 2\omega_i s + \omega_i^2) Y_i(s) = G_i \omega_i Z_i(s) \quad , \quad G_i, \omega_i \in \mathbb{R} \quad (2.4)$$

$$Y_i(s) = \frac{G_i \omega_i}{s^2 + 2\omega_i s + \omega_i^2} Z_i(s) = H_i(s) Z_i(s) \quad (2.5)$$

da cui:

$$H_i(s) = \frac{G_i \omega_i}{s^2 + 2\omega_i s + \omega_i^2} = \frac{G_i \omega_i}{(s + \omega_i)^2} \quad , \quad G_i, \omega_i \in \mathbb{R} \quad (2.6)$$

che consente di trovare la risposta impulsiva $h(t)$:

$$h(t) = G_i \omega_i t e^{-\omega_i t} \delta_{-1}(t) \quad , \quad G_i, \omega_i \in \mathbb{R} \quad (2.7)$$

Si evince quindi come il fattore G_i moduli l'ampiezza della risposta impulsiva (e quindi la forza della connessione sinaptica), mentre ω_i rappresenti l'inverso della costante di tempo, consentendo di modulare la durata nel tempo del potenziale di sinapsi.

Per quanto riguarda la stabilità, è evidente come l'unico polo della funzione di trasferimento sia in $s = -\omega_i < 0$ (con molteplicità 2) e la funzione sia quindi asintoticamente stabile per ogni valore di $G_i \in \mathbb{R}$ e $\omega_i \in \mathbb{R}_+$.

Nel modello si assumono diverse le risposte impulsive $h_e(t)$, $h_s(t)$ e $h_f(t)$. Alla risposta della popolazione piramidale, invece, vengono assegnati gli stessi parametri dei neuroni eccitatori, perchè manifestano caratteristiche simili.

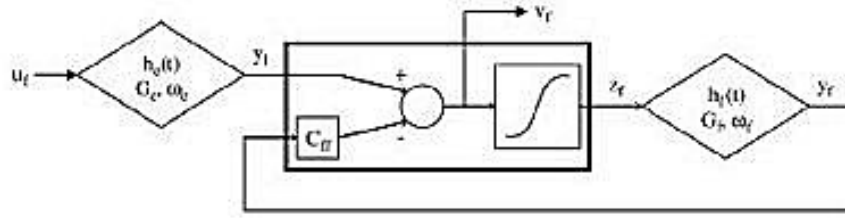


Figura 2.2: Schema del modello ridotto.

2.2 Modello degli interneuroni inibitori veloci (modello ridotto)

Dalla letteratura, si è visto che una rete composta da interneuroni inibitori veloci può produrre autonomamente ritmi γ , anche senza ricevere input da altre popolazioni neurali. Il modello di Wendling è stato pertanto ampliato introducendo una retroazione negativa a tale popolazione.

Il modello risultante della popolazione degli inibitori veloci (*modello ridotto*) consiste in una variazione del modello della singola regione appena esposto in cui si assume, oltre alla retroazione negativa, la presenza di un ingresso esterno (rumore bianco con media zero -stiamo assumendo un modello variazionale- e varianza $\sigma^2 = 5$), considerato generato da sinapsi eccitatorie.

Lo schema del modello è in Fig. 2.2. Si noti che la retroazione viene pesata con il coefficiente C_{ff} .

Procediamo con uno studio del modello, linearizzandolo attorno ai punti critici. Tali punti sono quelli in cui la derivata del vettore di stato si annulla e al valor medio dell'input ($u_f = 0$). Il modello è di ordine due, v_f e z_f sono relazioni istantanee tra y e gli ingressi e quindi il vettore di stato sarà $Y_f = (y_f, \dot{y}_f)$. Otteniamo:

$$\begin{cases} v_f = -C_{ff}y_f \\ z_f = S(v_f) = \frac{2e_0}{1 + e^{-rv_f}} - e_0 \\ \dot{y}_f = 0 \\ \ddot{y}_f = G_f\omega_f z_f - 2\omega_i\dot{y}_f - \omega_f^2 y_f = 0 \end{cases} \quad (2.8)$$

Con una immediata sostituzione si ottiene:

$$z_f = S(v_f) = \frac{2e_0}{1 + e^{\frac{r y_f}{C_{ff}}}} - e_0 \quad (2.9)$$

e quindi

$$\ddot{y}_f = G_f \omega_f \frac{2e_0}{1 + e^{\frac{r y_f}{C_{ff}}}} - e_0 - 2\omega_i y_f - \omega_f^2 y_f = 0 \quad (2.10)$$

che ammette la soluzione $y_f = 0$, da cui $v_f = 0$. Tale soluzione è anche unica, essendo ottenibile, ad es. per via grafica, come intersezione tra una retta ed una sigmoide (funzione monotona crescente).

Ora, per la linearizzazione, dovremmo procedere calcolando lo jacobiano di f_1 e f_2 nelle equazioni:

$$\dot{x}_1 = x_2 = f_1(x) \quad (2.11)$$

$$\dot{x}_2 = G_f \omega_f z_f - 2\omega_f x_2 - \omega_f^2 x_1 = f_2(x) \quad (2.12)$$

$$y = x_1 \quad (2.13)$$

dove

$$x_1 = y_f \quad x_2 = \dot{y}_f$$

D'altronde, tutte le relazioni sono già lineari, con la sola eccezione della sigmoide. Ha quindi senso riferire la linearizzazione all'ingresso della sigmoide, in quanto la composizione di funzioni lineari è lineare. Per quanto detto, linearizziamo la sigmoide rispetto al suo ingresso, ricorrendo ad un'approssimazione di Taylor del primo ordine intorno al punto critico $v_f = 0$:

$$z_f = \left. \frac{\delta S(v_f)}{\delta v_f} \right|_{v_f=0} v_f = \frac{e_0 r}{2} v_f \quad (2.14)$$

Come si è detto, il collegamento tra masse neurali differenti, siano i e j , avviene usando come ingresso della regione postsinaptica j l'uscita y_i . D'altra parte, a noi interessa capire se il potenziale di membrana v_i delle singole regioni manifesta certi comportamenti. Nel caso in esame, vogliamo verificare che il potenziale di membrana medio, v_f , sia in grado di manifestare ritmi γ se opportunamente sollecitato. In questo senso, l'uscita del modello ridotto può essere considerata proprio v_f . Calcoliamo ora la funzione di trasferimento del sistema linearizzato:

$$\ddot{y}_f = G_f \omega_f \frac{e_0 r}{2} v_f - 2\omega_i y_f - \omega_f^2 y_f \quad (2.15)$$

che, passando per le trasformate di Laplace, dà:

$$s^2 Y_f(s) = G_f \omega_f \frac{e_0 r}{2} V_f(s) - 2s \omega_f Y_f(s) - \omega_f^2 Y_f(s) \quad (2.16)$$

ora,

$$V_f(s) = Y_1(s) - C_{ff} Y_f(s) \quad (2.17)$$

con $Y_1(s) = Y_e(s) = H_e(s)U_f(s)$, e dalla 2.6:

$$H_e(s) = \frac{G_e\omega_e}{(s + \omega_e)^2} \quad (2.18)$$

Esplicitiamo ora $Y_f(s)$ in funzione di $V_f(s)$:

$$Y_f(s) = \frac{G_f\omega_f\frac{\epsilon_0 r}{2}}{(s + \omega_f)^2} V_f(s) \quad (2.19)$$

da cui

$$V_f(s) = \frac{G_e\omega_e}{(s + \omega_e)^2} U_f - \frac{C_{ff}G_f\omega_f\frac{\epsilon_0 r}{2}}{(s + \omega_f)^2} V_f(s) \quad (2.20)$$

da cui, con $K = \frac{\epsilon_0 r}{2} C_{ff} G_f$:

$$\begin{aligned} H_f(s) &= \frac{V_f(s)}{U_f(s)} = \frac{G_e\omega_e(s + \omega_f)^2}{(s + \omega_e)^2 \left(K\omega_f + \omega_f^2 + 2\omega_f s + s^2 \right)} \\ &= \frac{G_e\omega_e(s + \omega_f)^2}{(s + \omega_e)^2 \left((s + \omega_f)^2 + K\omega_f \right)} \end{aligned} \quad (2.21)$$

Analizziamo ora la risposta in frequenza $H_f(j\omega)$, ottenuta dalla precedente per sostituzione di s con $j\omega$, al fine di capire il suo comportamento alle alte frequenze (nella banda delle onde γ). Possiamo scomporre $H_f(j\omega)$ come prodotto di:

$$H_1(j\omega) = \frac{G_e\omega_e(j\omega + \omega_f)^2}{(\omega_e + j\omega)^2} \quad (2.22)$$

ma, essendo $\omega_e < \omega_f$, le alte frequenze (tra cui quelle γ) risultano attenuate rispetto alle basse e non possono dare picchi di risonanza; e di:

$$H_2(j\omega) = \frac{1}{\left(K\omega_f + \omega_f^2 + 2\omega_f j\omega + (j\omega)^2 \right)} \quad (2.23)$$

Il denominatore di $H_2(s)$ è di secondo grado ed ha discriminante:

$$\Delta_{H_2} = 4\omega_f^2 - 4K\omega_f - 4\omega_f^2 = -4K\omega_f < 0 \quad (2.24)$$

dato che tutti i fattori che formano K sono maggiori di zero. Abbiamo, quindi, due radici complesse coniugate e possiamo ricavare la frequenza naturale ω_n e lo smorzamento δ di H_2 . Essi costituiranno gli unici dati necessari a

studiare il comportamento di H_2 , trattandosi di un sistema di secondo grado (in particolare, un filtro passa-basso).

I due poli saranno:

$$s_{1,2} = -\omega_f \pm j\sqrt{\omega_f K} \quad (2.25)$$

da cui:

$$\omega_n = \sqrt{\omega_f^2 + \omega_f K} = \sqrt{\omega_f(\omega_f + K)} \quad (2.26)$$

e:

$$\delta = -\frac{\Re(s_{1,2})}{\omega_n} = \sqrt{\frac{\omega_f}{K + \omega_f}} \quad (2.27)$$

Se i parametri sono scelti in modo da avere valori fisiologicamente realistici, si ha $\delta < \frac{1}{\sqrt{2}}$, con conseguente fenomeno di risonanza in:

$$\omega_r = \omega_n \sqrt{1 - 2\delta^2} = \sqrt{\omega_f(K - \omega_f)} \quad (2.28)$$

La pulsazione di risonanza ω_r è tipicamente collocata nella banda γ , come si vedrà nella sezione dei risultati.

Concludere che il sistema linearizzato è asintoticamente stabile è ora immediato: l'unico polo di $H_1(s)$ (di molteplicità due) si ha in $s = -\omega_e < 0$, mentre i poli di $H_2(s)$ sono entrambi a parte reale negativa, assumendo tutti i parametri reali positivi. Quindi tutti i poli di $H_f(s)$ sono a parte reale negativa e di conseguenza il sistema è BIBO stabile. D'altra parte, non avendo eseguito semplificazioni tra numeratore e denominatore, gli zeri del denominatore di $H_f(s)$ coincidono con le soluzioni dell'equazione omogenea associata al sistema, da cui l'asintotica stabilità.

Infine, avendo verificato che il modello linearizzato è asintoticamente stabile intorno allo zero, il teorema di linearizzazione ci permette di concludere che zero è un punto di equilibrio asintoticamente stabile anche per il modello originario.

2.3 Modello della singola area corticale (modello completo)

Come si può vedere in Figura 2.3, in questo modello una singola area corticale viene modellata con i quattro differenti tipi di neuroni menzionati precedentemente: piramidali, eccitatori, inibitori lenti e inibitori veloci. Le connessioni sinaptiche tra regioni diverse ricalcano quelle proposte da Wendling et al., con l'aggiunta del summenzionato coefficiente di retroazione C_{ff} nel caso dei neuroni inibitori veloci. L'altra sostanziale modifica riguarda gli ingressi esterni dei singoli gruppi: i neuroni piramidali provenienti da altre aree

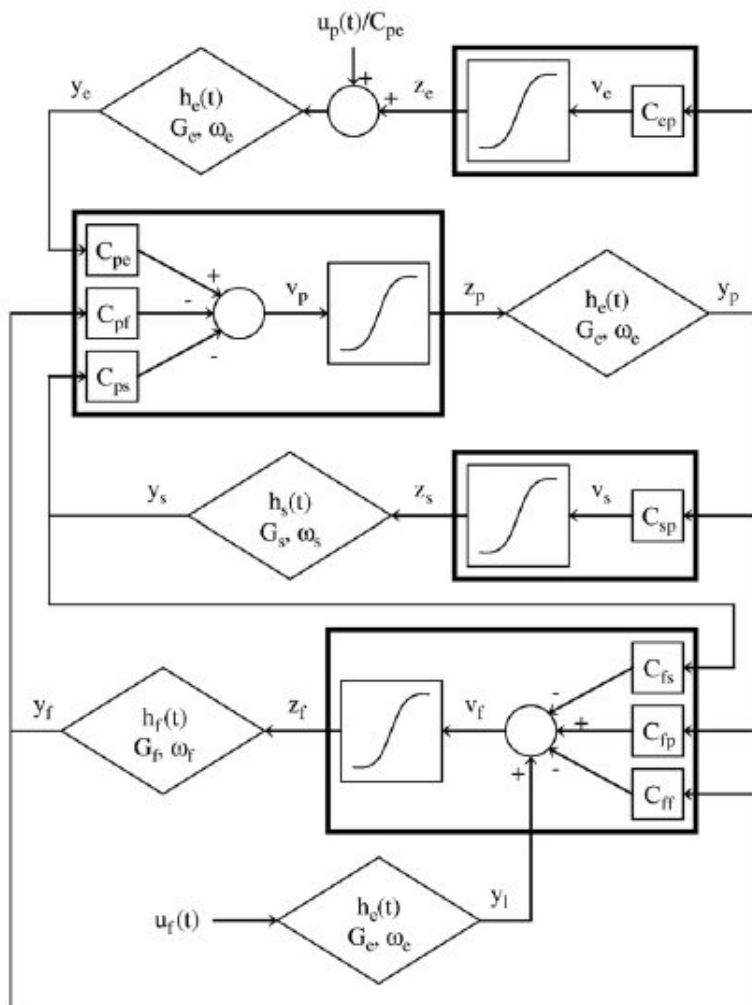


Figura 2.3: Modello dell'area corticale

corticali (che costituiscono i segnali di input) possono, da un punto di vista fisiologico, avere come bersaglio qualsiasi gruppo. Tuttavia, per semplicità, il modello assume che ingressi giungano esclusivamente ai neuroni piramidali e agli inibitori veloci. Anche in questo caso si assume che i segnali di ingresso siano bianchi con media zero e varianza $\sigma^2 = 5$. Si noti come anche questo nuovo modello sia variazionale, dato che tutte le sigmoidi sono centrate in zero.

Di seguito sono riportate le equazioni delle quattro regioni, sotto forma di modello di stato:

NEURONI PIRAMIDALI

$$\frac{dy_p(t)}{dt} = x_p(t) \quad (2.29)$$

$$\frac{dx_p(t)}{dt} = G_e \omega_e z_p(t) - 2\omega_e x_p(t) - \omega_e^2 y_p(t) \quad (2.30)$$

$$z_p(t) = \frac{2e_0}{1 + e^{-rv_p}} - e_0 \quad (2.31)$$

$$v_p(t) = C_{pe} y_e(t) - C_{ps} y_s(t) - C_{pf} y_f(t) \quad (2.32)$$

$$(2.33)$$

INTERNEURONI ECCITATORI

$$\frac{dy_e(t)}{dt} = x_e(t) \quad (2.34)$$

$$\frac{dx_e(t)}{dt} = G_e \omega_e \left(z_e(t) + \frac{u_p(t)}{C_{pe}} \right) - 2\omega_e x_e(t) - \omega_e^2 y_e(t) \quad (2.35)$$

$$z_e(t) = \frac{2e_0}{1 + e^{-rv_e}} - e_0 \quad (2.36)$$

$$v_e(t) = C_{ep} y_p(t) \quad (2.37)$$

$$(2.38)$$

INTERNEURONI INIBITORI LENTI

$$\frac{dy_s(t)}{dt} = x_s(t) \quad (2.39)$$

$$\frac{dx_s(t)}{dt} = G_s \omega_s z_s(t) - 2\omega_s x_s(t) - \omega_s^2 y_s(t) \quad (2.40)$$

$$z_s(t) = \frac{2e_0}{1 + e^{-rv_s}} - e_0 \quad (2.41)$$

$$v_s(t) = C_{sp} y_p(t) \quad (2.42)$$

$$(2.43)$$

INTERNEURONI INIBITORI VELOCI

$$\frac{dy_f(t)}{dt} = x_f(t) \quad (2.44)$$

$$\frac{dx_f(t)}{dt} = G_f \omega_f z_e(t) - 2\omega_f x_f(t) - \omega_f^2 y_f(t) \quad (2.45)$$

$$z_f(t) = \frac{2e_0}{1 + e^{-rv_f}} - e_0 \quad (2.46)$$

$$v_f(t) = C_{fp} y_p(t) - C_{fs} y_s(t) - C_{ff} y_f(t) + y_1(t) \quad (2.47)$$

$$(2.48)$$

2.4 Modello della connettività (coupled complete model)

Infine, per modellare la connettività a lungo raggio tra aree diverse, esse vengono collegate usando come output dell'area sorgente il segnale di uscita dei suoi neuroni piramidali e come bersaglio i neuroni piramidali o gli interneuroni eccitatori veloci dell'area destinataria. Andremo dunque a modificare i segnali di ingresso dell'area bersaglio per tenere conto della densità di potenziali d'azione media dell'area presinaptica. Usando l'apice h per indicare la regione postsinaptica e k per quella presinaptica e con j che indica se il bersaglio è una popolazione piramidale p o inibitoria veloce f , considereremo la connessione pesata da un fattore W_j^{hk} e ritardata di un tempo T (posto convenzionalmente a 10 ms). In conclusione, otteniamo:

$$u_j^h(t) = n_j^h(t) + W_j^{hk} z_p^k(t - T) \quad j = p, f \quad (2.49)$$

dove $n_j(t)$ rappresenta un rumore gaussiano bianco di media zero e varianza $\sigma_j^2 = 5$ (in assenza di connessioni, come nella sezione precedente, esso costituisce l'unico input).

Capitolo 3

Principali risultati

In questo capitolo si esporranno brevemente i risultati delle simulazioni numeriche effettuate sul modello in esame e riportati nell'articolo di Ursino et al.

3.1 Modello ridotto

Un'analisi di sensitività parametrica (parametri: C_{ff} e ω_f) è stata eseguita sul modello ridotto, con lo scopo di verificare se esso è in grado di lavorare a frequenze γ e quindi simulare l'effettivo comportamento di una popolazione di interneuroni eccitatori veloci. L'analisi è stata eseguita sul modello linearizzato (nel grafico è riportato il quadrato del modulo della funzione di trasferimento) e sul modello nonlineare, il cui output è stato ottenuto, dopo integrazione numerica, come rapporto tra la PSD dell'uscita e quello dell'ingresso. I grafici a sinistra mostrano il modello linearizzato, quelli a destra il confronto tra modello linearizzato e non. Come si può notare, in entrambi i casi si ha un picco di risonanza, variabile con i parametri, ma comunque all'interno della zona delle frequenze γ .

Nelle righe della parte A di Figura 3.1 varia il valore di ω_f (rispettivamente: $40 s^{-1}$, $70 s^{-1}$, $100 s^{-1}$), nella parte B quello di C_{ff} (rispettivamente: 27, 54, 81).

3.2 Modello completo

Il modello di Ursino si propone di ottenere -per quanto riguarda la regione corticale completa- spettri che possano presentare due picchi di risonanza, eventualmente anche nell'intervallo delle frequenze gamma. I parametri non oggetto di studio sono stati impostati ai valori basali riportati in Tabella 3.1.

Tabella 3.1: Parametri basali del modello, da [1]

<i>Parameter</i>	<i>Symbol</i>	<i>Value</i>
Average gains (mV)	G_e	5.17
	G_s	4.45
	G_f	57.1
Time constants reciprocal (s^{-1})	ω_e	75
	ω_s	30
	ω_f	75
Number of synaptic contacts	C_{ep}	54
	C_{pe}	54
	C_{sp}	54
	C_{ps}	67.5
	C_{fp}	54
	C_{fs}	27
	C_{pf}	540
	C_{ff}	27
Sigmoid saturation (s^{-1})	e_0	2.5
Sigmoid steepness (mV^{-1})	r	0.56
Time delay (ms) T	10	

Per studiare quali connessioni siano necessarie ad ottenere ritmi nelle frequenze γ , si è proceduto dapprima ad uno studio tutto-o-nulla, in cui i coefficienti C_{ij} sono impostati uno alla volta a zero. I grafici delle relative PSD di uscita sono riportati in Figura 3.2. Si può notare che, pur se con notevoli variazioni, fino a quando esistono connessioni tra gli interneuroni $GABA_{fast}$ e le cellule piramidali ed il coefficiente del ciclo di retroazione degli inibitori veloci è non nullo (rispettivamente $C_{pf} \neq 0$ e $C_{ff} \neq 0$) si ha attività anche nella zona delle γ , altrimenti il tutto collassa ad un singolo ritmo a basse frequenze. Se la connessione dai $GABA_{slow}$ ai $GABA_{fast}$ viene rimossa ($C_{fs} = 0$), si ottiene un singolo ritmo in zona γ . In tutti gli altri casi, l'attività si svolge sia a basse che ad alte frequenze, anche se i due ritmi possono non essere chiaramente distinguibili. I grafici ottenuti sono riportati in Figura 3.2.

Successivamente, l'analisi è stata raffinata assegnando ai coefficienti C_{ij} , con l'unica eccezione di C_{ff} , sei diversi valori fisiologicamente realistici (0, 27, 54, 81, 108, 135), per un totale di 6^7 punti dello spazio parametrico, lasciando ai valori basali i rimanenti parametri. Per ogni set di parametri è stata eseguita una simulazione sia per il modello in esame, sia per quello di Wendling, sia per un una variazione del modello di Wendling a cui è stato assegnato come input un rumore bianco a livello di interneuroni inibitori veloci (allo scopo di verificare che le differenze siano effettivamente dovute

all'inserimento del ciclo di retroazione sui $GABA_{fast}$). Una volta calcolate le PSD per ogni insieme di parametri, per ogni modello ed insieme di parametri sono state calcolate due frequenze: una *frequenza superiore* definita come la frequenza al di sotto della quale si ha il 95% della potenza (Fig. 3.3) e una *frequenza media* al di sotto della quale è contenuta metà della potenza dello spettro (Fig. 3.4). Come si vede dai grafici (linea continua nera), il modello di Ursino genera spesso potenza a frequenze superiori ai 25 Hz (circa il 25% dei casi), mentre nè il modello di Wendling (linea tratteggiata) nè quello di controllo (linea blu punteggiata) presentano frequenze di lavoro in zona gamma. Se ne deduce che solo se $C_{ff} \neq 0$ si è in grado di produrre potenza a frequenze γ con parametri dotati di verosimiglianza fisiologica.

Un ulteriore set di simulazioni è stato eseguito per verificare il ruolo della costante di tempo delle sinapsi inibitorie veloci. La PSD dei tre modelli è stata calcolata dando ai parametri i valori di tabella e riducendo progressivamente la costante $\tau_f = \omega_f^{-1}$ da 13 ms a 1 ms. Il confronto mostra come il modello di Wendling produca potenza nelle frequenze γ solo con valori molto bassi di τ_f , non realistici, mentre il modello di Ursino produca stabilmente potenze notevoli in zona γ (Figura 3.5).

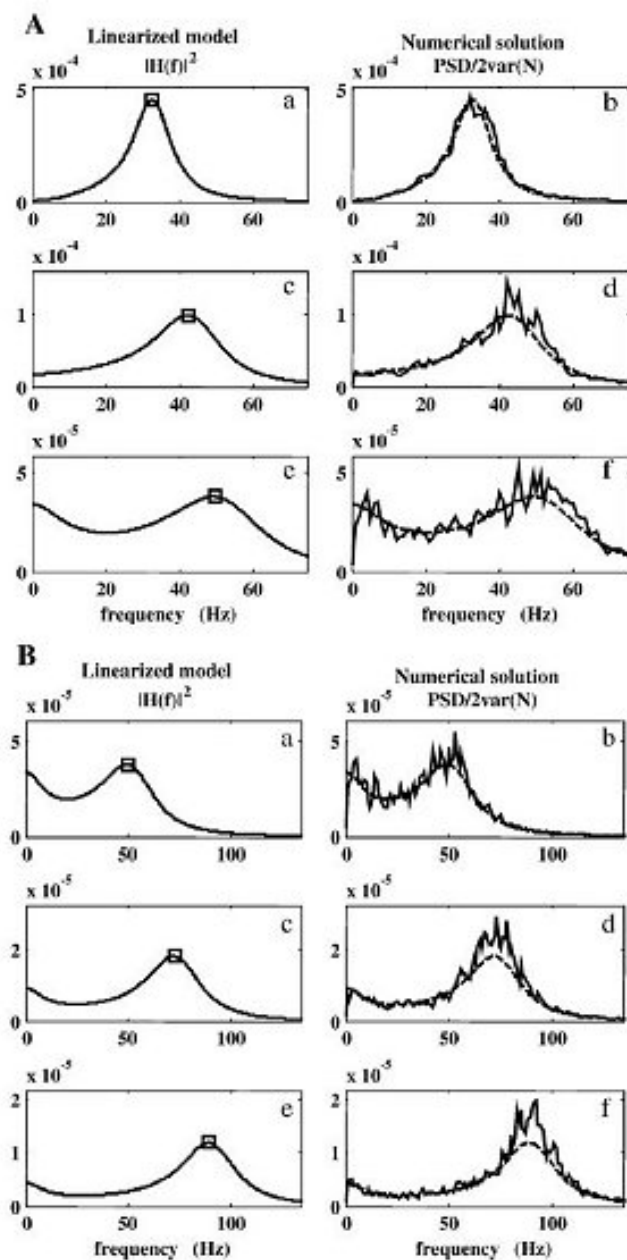


Figura 3.1: Analisi relativa al modello ridotto. Parte A: ω_f pari a 40 s^{-1} , 70 s^{-1} , 100 s^{-1} .
 Parte B: C_{ff} pari a 27, 54, 81.

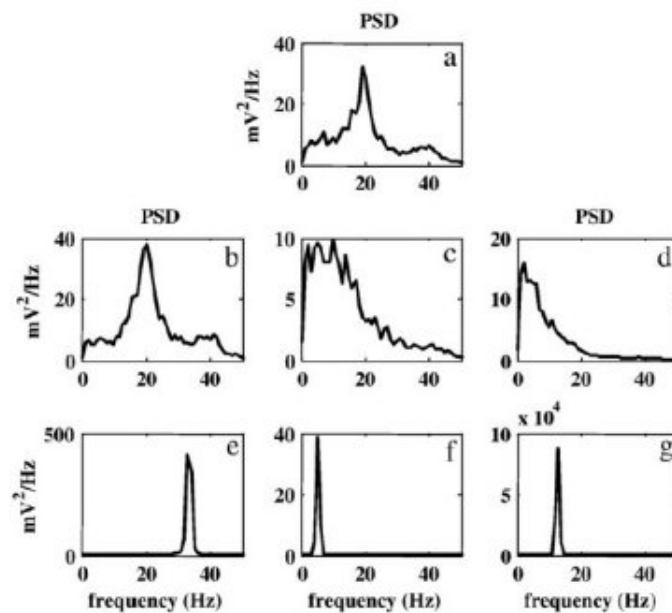


Figura 3.2: Analisi relativa al modello completo (coefficienti C_{ij} tutto-o-nulla). In alto: modello con parametri basali di Tab. 3.2. Gli altri grafici mostrano rispettivamente: $C_{ep} = 0$, $C_{ps} = 0$, $C_{fp} = 0$, $C_{fs} = 0$, $C_{pf} = 0$ e $C_{ff} = 0$

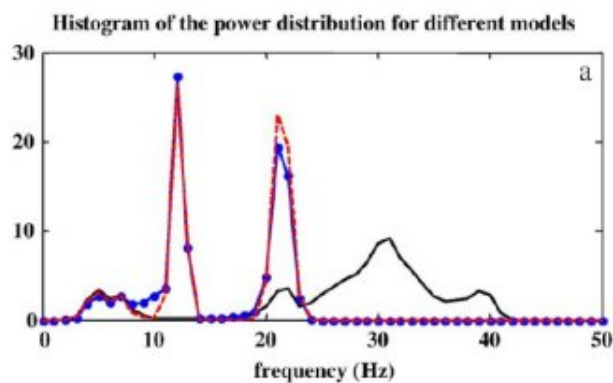


Figura 3.3: Analisi relativa al modello completo: istogramma della distribuzione della potenza nei diversi modelli (frequenza al 95%)

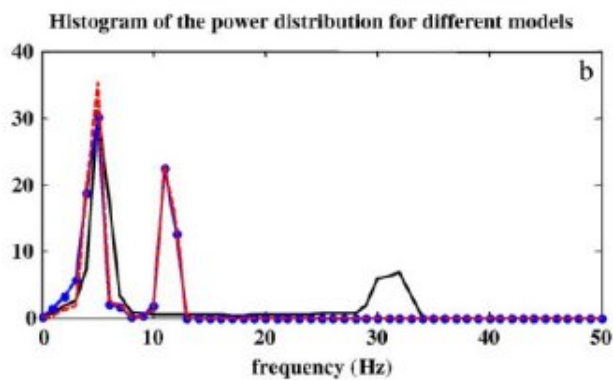


Figura 3.4: Analisi relativa al modello completo: istogramma della distribuzione della potenza nei diversi modelli (frequenza al 50%)

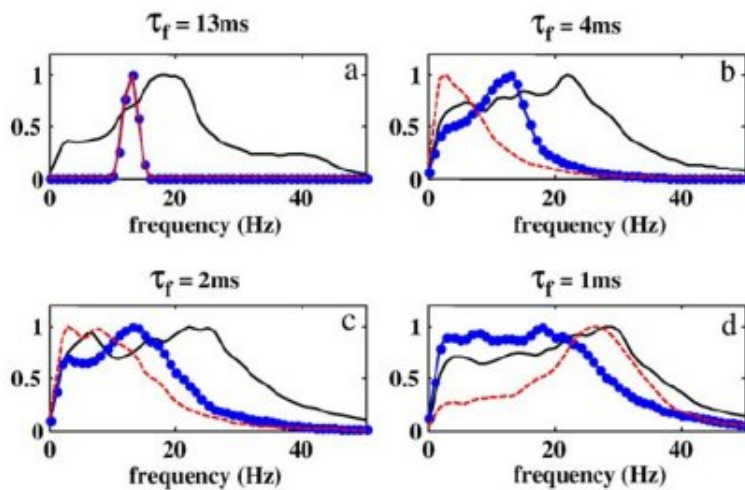


Figura 3.5: Analisi relativa al modello completo (costanti di tempo delle sinapsi)

Conclusione

In questo testo si è illustrato brevemente il modello di massa neurale di Ursino et al. Scopo del modello è la simulazione di tracciati EEG, in modo che una determinata popolazione neurale (quella degli interneuroni inibitori veloci) e una singola area cerebrale siano in grado di generare frequenze gamma.

Si è partiti da una panoramica fisiologica in cui si è descritto la struttura basilare del neurone, le varie aree del sistema nervoso centrale (con particolare attenzione ad ippocampo e corteccia cerebrale, per quanto riguarda le somiglianze in quanto a popolazioni neurali presenti) e l'elettroencefalogramma. È seguita la presentazione del modello matematico nelle sue quattro varianti: singolo gruppo, neuroni inibitori veloci (che differisce dal modello di Wendling per l'aggiunta di un ciclo di retroazione), area corticale (che differisce a sua volta dal modello di Wendling per via di un secondo ingresso a livello di neuroni eccitatori) e aree interconnesse.

Si è infine visto che i dati relativi alle simulazioni numeriche compiute su tali modelli, riportati nell'articolo, dimostrano che il modello è effettivamente in grado di generare potenza a frequenze diverse, ed in particolare nell'ambito della banda γ . Questo vale sia per il modello ridotto che per il modello completo, anche imponendo costanti di tempo realistiche per i potenziali sinaptici. Questo può essere considerato un passo avanti rispetto ai precedenti modelli di letteratura, in alcuni dei quali un singolo gruppo riusciva a generare potenza esclusivamente in una singola frequenza, mentre in altri si riusciva a generare frequenze gamma soltanto con costanti di tempo sinaptiche troppo basse rispetto alla realtà fisiologica.

Appendice A

La funzione sigmoideale

La famiglia delle funzioni sigmoideali comprende tutte le funzioni reali di variabile reale caratterizzate da un grafico a forma di "S". Tipicamente, però, il riferimento è alla funzione logistica $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ di equazione:

$$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

Nel modello si utilizza una variante di tale funzione:

$$z(x) = \frac{2e_0}{1 + e^{-rx}} \quad e_0, r \in \mathbb{R}_+$$

Vedremo tra poco che e_0 modifica l'ampiezza della funzione e r influenza il coefficiente angolare della funzione intorno al punto zero.

Si tratta di una funzione definita, continua e derivabile in tutto \mathbb{R} , in quanto composizione di funzioni derivabili in \mathbb{R} e $1 + e^{-rx}$ non si annulla mai.

All'infinito presenta due asintoti orizzontali:

$$\lim_{x \rightarrow +\infty} z(x) = 2e_0$$

$$\lim_{x \rightarrow -\infty} z(x) = 0$$

La sua derivata

$$z'(x) = 2e_0 \frac{re^{-rx}}{(1 + e^{-rx})^2}$$

è sempre positiva, quindi la funzione è monotona crescente.

Il comportamento in zero è importante:

$$z(0) = \frac{2e_0}{1 + e^{-r0}} = e_0$$

$$z'(0) = 2e_0 \frac{re^{-r0}}{(1 + e^{-r0})^2} = \frac{e_0 r}{2}$$

Lo zero costituisce, pertanto, il punto in cui la funzione raggiunge metà della sua ampiezza, ovvero è il punto in cui la distanza dagli asintoti è massima. In pratica, $x = 0$ è il valore soglia tra il livello di "inibizione" e quello di "saturazione".

Bibliografia

- [1] Ursino M., Cona F., Zavaglia M. (2010) *The generation of rhythms within a cortical region: analysis of a neural mass model*, Neuroimage, 52, 1080-1094
- [2] Wendling F., Bartolomei F., Bellanger J. J., Chauvel P. (2002) *Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition*, European Journal of Neuroscience, 15, 1499-1508
- [3] Kandel E., Schwartz J., Jessell T. M. (2003) *Principi di neuroscienze*, 3a ed., Casa Editrice Ambrosiana, Milano
- [4] Toga A. W., Mazziotta J. C. (2002) *Brain mapping. The methods*, 2a ed., Academic Press, San Diego
- [5] Freund T.F., Buzsàki G. (1996) *Interneurons of the hippocampus*, Hippocampus, 6, 347-470

Per le immagini

- [6] Schema del neurone:<http://en.wikipedia.org/wiki/Neuron>
- [7] Aree cerebrali:http://www.sensory-systems.ethz.ch/CNS_Overview.htm