



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



**Università degli studi di Padova**

**Facoltà di Ingegneria**

**Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione**

Tesi di laurea

# Modelli dinamici causali per lo studio della connettività effettiva in soggetti schizofrenici

Relatrice: **Prof. Alessandra Bertoldo**

Correlatore: **Dott. Manfredo Atzori**

Laureanda: **Stella Gasparini**

**Corso di laurea magistrale in Bioingegneria**

Anno Accademico 2010/2011



*..alla mia*

*famiglia*



## Sommario

Introduzione .....	1
Cap.1 Il cervello umano e la schizofrenia .....	3
1.1 Il cervello umano .....	3
1.2 La schizofrenia .....	5
1.3 Anomalie delle strutture cerebrali nella schizofrenia .....	7
Cap. 2 Dynamic Casual Modelling .....	11
2.1 Effective Connectivity.....	11
2.2 Introduzione alla Dynamic Casual Modelling per fMRI .....	12
2.3 DCM e approcci esistenti.....	13
2.4 DCM e design sperimentale .....	14
2.5 DCM e inferenza Bayesiana.....	16
2.6 Teoria DCM.....	17
2.6.1 <i>Equazione dello stato neuronale</i> .....	18
2.6.2 <i>Equazioni di Stato Emodinamico</i> .....	20
2.6.3 <i>Il Modello</i> .....	25
2.7 Informazioni a Priori .....	27
Cap. 3 Data Set .....	29
3.1 Risonanza magnetica funzionale .....	29
3.2 Il test di Poffenberger.....	31
3.3 Procedura di analisi .....	33
3.3.1 <i>Pre-processing</i> .....	33
3.3.2 <i>Analisi di primo livello</i> .....	35
3.3.3 <i>Analisi di secondo livello</i> .....	36
3.4 Data-set .....	37
Cap. 4 Generazione di Modelli Dinamici Causali .....	39

4.1	Individuazione delle zone di attivazione di popolazione .....	40
4.1.1	<i>Zone di attivazione controlli sani : RVF Campo visivo destro</i> .....	40
4.1.2	<i>Zone di attivazione controlli sani : LVF Campo visivo sinistro</i> .....	41
4.1.3	<i>Zone di attivazione controlli sani : RH mano destra</i> .....	41
4.1.4	<i>Zone di attivazione controlli sani : LH mano sinistra</i> .....	43
4.2	Individuazione delle zone di attivazione dei soggetti .....	44
4.3	Specificazione e stima del modello DCM.....	45
4.4	Metodi di inferenza sulla struttura del modello a livello di gruppo .....	50
4.5	Metodi di inferenza sui parametri del modello a livello di gruppo .....	51
Cap. 5	Descrizione e Analisi dei Risultati .....	55
5.1	Modelli Dinamici Causali per le zone di attivazione della mano destra .....	55
5.1.1	<i>Informazioni a priori</i> .....	55
5.1.2	<i>Configurazione degli stimoli di ingresso</i> .....	56
5.1.3	<i>Legami Intrinseci</i> .....	62
5.1.4	<i>Effetti Modulatore</i> .....	66
5.2	Modelli Dinamici Causali per le zone di attivazione della mano sinistra .....	74
5.2.1	<i>Informazioni a Priori</i> .....	74
5.2.2	<i>Configurazione degli stimoli in ingresso</i> .....	74
5.2.3	<i>Legami Intrinseci</i> .....	78
5.2.4	<i>Effetti Modulatore</i> .....	81
5.3	Modelli dinamici causali per le zone di attivazione della mano destra e del campo visivo destro e sinistro .....	90
5.3.1	<i>Informazioni a priori</i> .....	90
5.3.2	<i>Configurazione degli stimoli di ingresso</i> .....	91
5.3.3	<i>Legami Intrinseci</i> .....	91
5.3.4	<i>Effetti Modulatore</i> .....	98
5.4	Modelli dinamici causali per le zone di attivazione della mano sinistra e del campo visivo destro e sinistro .....	108
5.4.1	<i>Informazioni a priori</i> .....	108
5.4.2	<i>Input estrinseci</i> .....	108
5.4.2	<i>Legami Intrinseci</i> .....	109
5.4.3	<i>Effetti Modulatore</i> .....	115

Cap. 6	Confronto tra soggetti di controllo e schizofrenici.....	125
6.1	Modello DCM per la mano destra .....	125
6.2	Modello DCM per la mano sinistra.....	126
6.3	Modello DCM mano destra e campo visivo .....	127
6.4	Modello DCM mano sinistra e campo visivo .....	130
	Conclusioni .....	133
	Bibliografia.....	134





## Introduzione

La Risonanza Magnetica nucleare (MRI) risulta una delle tecniche maggiormente in uso per indagare le strutture cerebrali; in particolare la Risonanza Magnetica funzionale (fMRI) permette lo studio dell'attività neuronale tramite l'individuazione di quali aree cerebrali si attivano durante l'esecuzione di un determinato compito (task), come parlare, muovere una mano e via dicendo.

Nelle ultime due decadi, le tecniche di analisi delle neuro-immagini sono diventate progressivamente più rifinite e sofisticate. Una delle più rappresentative tra le nuove tecniche di analisi è la 'Dynamic Casual Modelling' (DCM), un generico approccio per inferire sugli stati neuronali a partire dall'attività misurata del cervello. La DCM fu introdotta nel 2003 per dati provenienti da risonanza magnetica funzionale e successivamente è stata implementata per un range di tecniche di misura che vanno ben oltre la risonanza magnetica, come l'elettroencefalografia (EEG) o la magnetoencefalografia (MEG).

I modelli DCM sono modelli generativi delle risposte cerebrali, i quali propongono una stima di parametri interpretabili neuro-biologicamente come l'effettiva forza delle connessioni sinaptiche tra popolazioni di neuroni e la loro modulazione dipendente dall'ambito sperimentale.

La presente tesi propone l'applicazione dell'analisi DCM a dati provenienti da risonanza magnetica funzionale ricavati da due gruppi di pazienti, un gruppo di pazienti di controllo e un gruppo di pazienti affetti da schizofrenia, al fine di individuare e mettere in evidenza le possibili differenze dei parametri DCM tra il gruppo di pazienti di controllo e il gruppo di pazienti schizofrenici.



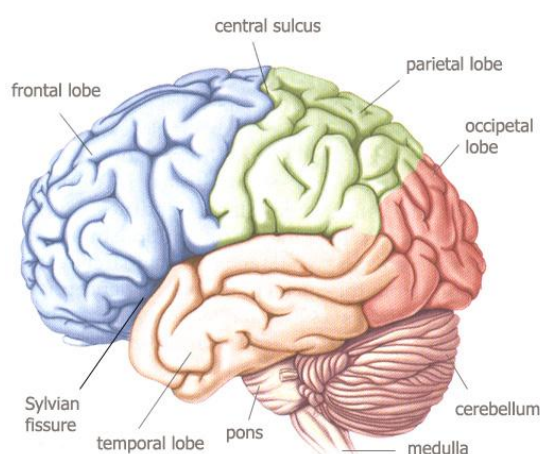
## Cap.1 Il cervello umano e la schizofrenia

### 1.1 Il cervello umano

Il cervello umano è il centro del sistema nervoso. Racchiuso nel cranio, pesa circa 1,5 kg ed ha un volume di circa 1130 cm<sup>3</sup> nelle donne a 1260 cm<sup>3</sup> negli uomini, e costituisce circa il 2% del peso totale del corpo. Il cervello si divide in tre parti principali: (1) l'encefalo, costituito da due emisferi, (2) il tronco encefalico, costituito da talamo, ipotalamo, epitalamo, subtalamo, mesencefalo, pons e medulla oblungata, e (3) il cervelletto.

L'encefalo è la più grande e dominante porzione del cervello, è coinvolto nell'integrazione sensoriale, nel controllo del movimento volontario e delle più alte funzioni intellettuali.

Lo strato più esterno degli emisferi è composto da uno strato rugoso di materia grigia spesso 2-4 mm chiamato corteccia cerebrale, la quale gioca un ruolo fondamentale nei meccanismi mentali complicati come la memoria, la concentrazione, il pensiero e il linguaggio. Al di sotto della corteccia cerebrale, gli emisferi sono parzialmente separati uno dall'altro da un profondo solco chiamato la fessura longitudinale. Alla base della fessura longitudinale, è posizionata una spessa fascia di materia bianca chiamata corpo calloso, il quale provvede a mettere in comunicazione le regioni degli emisferi cerebrali.



**Figura 1.1.1: Suddivisione dei lobi del cervello**

La corteccia cerebrale è altamente convoluta; la cresta di ogni singola convoluzione è nota come circonvoluzione, e l'intercapedine tra due circonvoluzioni è nota come solco. Solchi e circonvoluzioni formano un modello più o meno costante, sulla base dei quali la superficie di ogni emisfero cerebrale è generalmente divisa in quattro lobi: (1) frontale, (2) parietale, (3) temporale e (4) occipitale, ognuno dei quali svolge una particolare funzione.

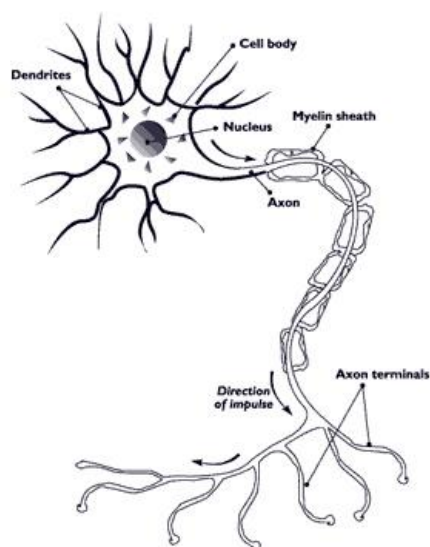
Il lobo frontale, il più grande tra i lobi cerebrali, è situato tra il solco rostrale e il solco centrale e si occupa della programmazione ed esecuzione del movimento. Un'importante struttura del lobo frontale è la circonvoluzione precentrale, la quale costituisce la regione motoria primaria del cervello.

Il lobo parietale, situato posteriormente rispetto al solco centrale, si divide in tre parti: circonvoluzione postcentrale, il lobo parietale superiore e il lobo parietale inferiore. La funzione principale di questo lobo è l'integrazione somato-sensoriale.

Il lobo temporale, situato inferiormente al solco laterale, è deputato al controllo di udito, apprendimento e memoria ed è costituito da tre circonvoluzioni: superiore, media e inferiore.

Il lobo occipitale posto in coda al solco parieto-occipitale costituisce l'estremità posteriore degli emisferi e racchiude l'area visiva primaria, secondaria e terziaria.

L'unità cellulare che costituisce il tessuto del cervello è il neurone. Ogni neurone ha una sua propria identità espressa dalle sue interazioni con gli altri neuroni, e la propria funzione a seconda delle sue proprietà intrinseche e dalla sua posizione. Grazie alle sue peculiari proprietà fisiologiche e chimiche è in grado di ricevere, integrare e trasmettere impulsi nervosi, nonché di produrre sostanze denominate neurosecreti.



**Figura 1.0.1.2: Struttura cellulare di un neurone**

La parte centrale del neurone, chiamata soma, è costituita dal pirenoforo in cui risiedono il nucleo e gli altri organelli deputati alle principali funzioni cellulari. Dal corpo cellulare hanno origine molti prolungamenti citoplasmatici che sono i dendriti e l'assone. I dendriti presentano numerose diramazioni attraverso le quali i neuroni ricevono segnali provenienti da neuroni afferenti, e lo propagano in direzione centripeta verso il pirenoforo. L'assone invece si presenta come la maggiore diramazione che si sviluppa a partire dal pirenoforo, conduce il segnale in direzione centrifuga verso le altre cellule, ed è un ottimo conduttore del segnale nervoso grazie agli strati di mielina che lo ricoprono. All'estremità dell'assone sono situate ulteriori ramificazioni, le quali terminano con le sinapsi. La sinapsi è una zona altamente specializzata che consente la comunicazione tra neuroni. Un'importante caratteristica delle sinapsi è la loro plasticità, cioè la loro capacità di modificare l'efficienza di funzionamento delle connessioni tra neuroni, di instaurarne di nuove e di eliminarne alcune. Questa proprietà permette al sistema nervoso di modificare la sua funzionalità in modo più o meno duraturo in modo dipendente dagli eventi che li influenzano, come ad esempio l'esperienza. Per questa ragione è la proprietà neurobiologica che sta alla base del fenomeno della memoria e degli eventi di apprendimento.

All'interno del cervello i neuroni formano due tipi di tessuti distinti: la Materia Grigia e la Materia Bianca. La prima è costituita dal corpo dei neuroni, cioè dalla parte della cellula dove gli impulsi nervosi vengono elaborati, mentre la seconda è costituita dagli assoni dei neuroni, cioè dalla parte della cellula deputata a trasmettere gli impulsi. La materia grigia dunque costituisce la corteccia cerebrale, situata nella parte più esterna del cervello, mentre la materia bianca si trova più internamente ed ha il compito di mettere in comunicazione le diverse zone del cervello. Al di sotto della zona di separazione dei due emisferi si trova un fascio di materia bianca chiamato corpo calloso, il quale mette in comunicazione i due emisferi cerebrali.

## 1.2 La schizofrenia

Il termine schizofrenia racchiude in sé un vasto gruppo di disordini mentali, i quali hanno in comune sintomi come allucinazioni, deliri, disordini del pensiero e distacco dalla realtà. I soggetti schizofrenici mostrano un'ampia gamma di sintomi, nonostante ciò sono state riconosciute cinque principali tipologie di schizofrenia, le quali si distinguono nella loro specifica sintomatologia:

1. La schizofrenia indifferenziata, la quale manifesta un'insidiosa e graduale riduzione delle relazioni esterne e degli interessi; si presenta con una relativa assenza di attività mentale e un ritiro a forme più semplici di comportamento.
2. La schizofrenia ebefrenica, la quale mostra inappropriate risposte emozionali, comportamento bizzarro, deliri e false percezioni.
3. La schizofrenia catatonica, nella quale il paziente raggiunge il mutismo e l'assenza di quasi tutte le azioni volontarie. Questo stato di inattività a volte è preceduto o interrotto da episodi di attività motoria eccessiva e di eccitazione imprevedibile.
4. La schizofrenia paranoide, che al contrario degli altri tipi nasce di solito durante il corso della vita, è caratterizzata principalmente da deliri di persecuzione e di grandezza, in combinazione con pensieri illogici e allucinazioni.
5. La schizofrenia residuale, che tipicamente si distingue da mancanza di elementi distinti che definiscono gli altri tipi, è considerata meno grave. Soggetti con diagnosi di tipo residuale in genere hanno una storia di schizofrenia, ma hanno ridotto i sintomi psicotici.

Questi tipi di schizofrenia non si escludono a vicenda, e i soggetti affetti da questa patologia possono manifestare insieme di sintomi che sfidano la classificazione convenzionale. Si possono anche presentare sintomi schizofrenici insieme a sintomi di altre psicosi, in particolare quelle del gruppo maniaco-depressiva.

Allucinazioni e deliri, anche se non sempre presenti, sono spesso sintomo evidente di schizofrenia. Le più comuni, sono le allucinazioni uditive: il paziente sente voci inesistenti e crede nella loro realtà. Altro sintomo comune è il rallentamento dei processi di pensiero: questa sindrome si manifesta sotto forma di pensieri disorganizzati, discorsi incoerenti e di treni di associazioni mentali illogici.

La schizofrenia attraversa tutti i confini socio-economici, culturali e razziali. Il rischio di sviluppare la malattia è stato stimato a circa l'8 per 1000, e questa patologia è la principale causa di ricovero in ospedali psichiatrici. La malattia di solito prima si manifesta in adolescenza o in età adulta e il suo decorso è estremamente variabile. Circa un terzo dei pazienti affetti riescono a raggiungere un recupero completo e permanente, un terzo manifesta episodi ricorrenti della malattia e un terzo degenera in schizofrenia cronica con grave disabilità.

Varie teorie sull'origine della schizofrenia sono state incentrate su cause anatomiche, biochimiche, psicologiche, sociali, genetiche e cause ambientali. Nessuna causa della schizofrenia è stata stabilita o identificata, ma ci sono forti evidenze che una combinazione di fattori genetici e ambientali, giochi un ruolo importante nello sviluppo della malattia. I ricercatori hanno scoperto che in occasione di rare mutazioni genetiche ereditarie, la

schizofrenia si presenta tre o quattro volte più spesso; queste mutazioni si verificano in genere nei geni coinvolti nel neuro-sviluppo. Questa conoscenza mette in luce l'enorme complessità dei disturbi mentali associati a fattori genetici.

### **1.3 Anomalie delle strutture cerebrali nella schizofrenia**

Molteplici studi hanno cercato di individuare i cambiamenti anatomici e strutturali del cervello causati dalla schizofrenia.

Uno dei primi studi condotto da Suddath et al. nel 1990 mette in evidenza le prime differenze anatomiche dell'encefalo di pazienti schizofrenici. Lo studio fu condotto con lo scopo di mettere in evidenza ciò che precedenti studi avevano già evidenziato, cioè che pazienti affetti da schizofrenia presentano un leggero ingrandimento dei ventricoli cerebrali, insieme ad altre sottili anomalie anatomiche nella regione dell'ippocampo anteriore. Usando la risonanza magnetica, furono studiati 15 coppie di gemelli monozigoti, uno dei quali affetto di schizofrenia. In 12 delle 15 quindici coppie fu possibile identificare il gemello malato mediante ispezione visiva degli spazi cerebro-spinali. L'analisi quantitativa delle sezioni mostra come la sezione dell'ippocampo a sinistra risulti più piccola in 14 su 15 soggetti schizofrenici, rispetto al corrispettivo gemello normale, e più piccola a destra in 13 su 15 gemelli affetti. Il terzo ventricolo invece, risulta più grande in 13 dei soggetti con la schizofrenia. Nessuna di queste differenze sono state riscontrate analizzando 7 coppie di gemelli sani. Lo studio conclude che le sottili anomalie di anatomia cerebrale sono caratteristiche neuropatologiche coerenti con la schizofrenia e che la loro causa è almeno in parte non genetica.

Anche altri studi, mettendo a confronto pazienti sani e pazienti affetti da schizofrenia, confermano il fenomeno del cambio di volume dei ventricoli, in particolare lo studio di Timothy J. Crow, oltre a confermare questo fenomeno, mette in evidenza come spesso si registri un allargamento solo del ventricolo sinistro che induce una certa asimmetria del cervello.

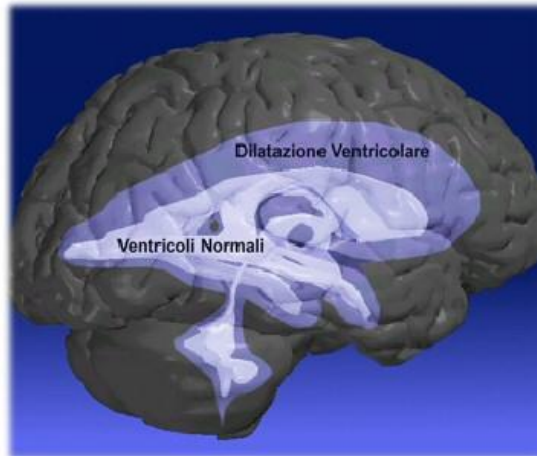


Figura 1.3.1: Confronto tra dimensioni di ventricoli sani e dilatati

Un interessante articolo di Godfrey D. Pearlson e Laura Marsh del 1999, raggruppa tutte le anomalie e asimmetrie del cervello registrate nei diversi studi svolti fino ad allora:

- allargamento dei ventricoli, con un conseguente riduzione del volume cerebrale. Inoltre, anche studi che non dimostravano incremento delle dimensioni ventricolari, evidenziavano comunque un ampliamento del corno temporale del sistema ventricolare laterale, soprattutto a sinistra
- riduzione della sostanza grigia a livello del lobo temporale di sinistra ed incremento del volume del liquido cerebrospinale (LCS) temporale sinistro rilevato in gemelli monozigoti discordanti per schizofrenia
- riduzione volumetrica delle strutture medio temporali, quali ippocampo, amigdala (specialmente nella porzione anteriore) e circonvoluzione paraippocampale. Si evidenziava inoltre una rilevante tendenza, pur non statisticamente significativa, per una complessiva riduzione del volume dei gangli della base, ritenuti avere un ruolo fondamentale nell'integrazione e nell'elaborazione delle informazioni, e la cui disfunzione è ipotizzabile essere in relazione con la sintomatologia nucleare della schizofrenia
- alterazioni di regioni sottocorticali, tra cui i nuclei alla base, il quale incremento dimensionale è stato da alcuni interpretato come un arresto del fisiologico processo di eliminazione o rimaneggiamento sinaptico, da altri come una risposta compensatrice alla riduzione di neuroni afferenti provenienti dalle regioni temporali anteriori, frontali o talamiche, forse anche secondaria all'uso di farmaci antipsicotici.



- riduzione delle dimensioni cerebellari rispetto alla popolazione di controllo. Studi post-mortem hanno confermato tali anomalie, localizzate soprattutto a livello del verme cerebellare.
- asimmetrie dei ventricoli laterali, in particolare, diversi studi hanno evidenziato un incremento volumetrico del ventricolo laterale sinistro, specificatamente del corno temporale, ipotizzabile indice di una riduzione quantitativa del tessuto nervoso presente a livello delle regioni medio temporali
- anomalie della comunicazione interemisferica nella schizofrenia, poiché il Corpo Calloso (CC) è la principale via di comunicazione tra i due emisferi cerebrali, vari studi morfometrici hanno ricercato anomalie di questa struttura nella schizofrenia con risultati talora non concordi .

Riassumendo, le conoscenze sulla neuroanatomia della schizofrenia sono notevolmente aumentate nell'ultima decade. I dati ottenuti per mezzo degli studi di risonanza magnetica hanno confermato l'esistenza di mutamenti della struttura cerebrale nei pazienti affetti da disturbo schizofrenico e hanno ampliato gli ambiti di ricerca scientifica sia clinica che di base che hanno rivolto la loro attenzione sulla neurobiologia del disturbo. Tali anomalie sembrano determinare un disturbo nella connessione sia tra le varie aree del cervello sia all'interno di esse, verosimilmente originate nel corso del neuro-sviluppo.

Alcune teorie sono state proposte nel tentativo di capire l'implicazione di così numerose regioni cerebrali nella schizofrenia, molte delle quali tra loro funzionalmente correlate. Andreasen et al. hanno ipotizzato che anomalie nel talamo e nelle sue connessioni con la corteccia e il cervelletto possano determinare una sorta di "dismetria cognitiva".

Buschbaum et al. hanno focalizzato la loro attenzione sui lobi frontali, gangli della base e sulle connessioni con il lobo temporale.

Al contrario Weinberger et al. hanno formulato ipotesi secondo le quali la schizofrenia possa essere considerata una encefalopatia del neuro-sviluppo ed hanno proposto un "modello di disconnessione" per spiegare come alterazioni del lobo temporale potrebbero interrompere le connessioni tra le regioni temporo- limbica e prefrontale e viceversa. Questo modello è stato indagato attraverso ricerche di base che hanno evidenziato il rapporto tra lesioni neonatali del lobo temporale medio ed alterazioni di regioni corticali prefrontali.

Feinberg ha ipotizzato che le anomalie del neurosviluppo potrebbero essere il risultato di un errato modellamento sinaptico che si verificherebbe all'esordio della patologia, durante la prima e la tarda adolescenza.

Anche Crow ha proposto un'ipotesi di un disturbo del neuro-sviluppo nella genesi della schizofrenia, ma ha focalizzato la sua attenzione sui lobi temporali, regioni altamente lateralizzate e particolarmente importanti per l'elaborazione del linguaggio.

Anche altre ricerche hanno proposto che le anomalie del lobo temporale potrebbero essere la chiave d'accesso per la comprensione della neuropatologia della schizofrenia: nello specifico il danno nella rete neuronale, funzionalmente importante sia per il linguaggio che per le funzioni mnemoniche, potrebbe spiegare il deficit cognitivo della schizofrenia.

Tutte queste teorie derivano da precedenti ipotesi di ricerca che, grazie alla possibilità di utilizzare le nuove tecniche di visualizzazione cerebrale hanno potuto ricevere conferme basate su dati obiettivi.

## Cap. 2 Dynamic Casual Modelling

### 2.1 Effective Connectivity

L'integrazione funzionale nel sistema nervoso può essere quantificata in due modi, connettività funzionale e connettività effettiva. Mentre la connettività funzionale può essere descritta solo come una dipendenza statistica tra eventi neuronali spazialmente segregati, l'effettiva connettività si basa su un modello meccanicistico di come i dati vengono generati.

Il termine effettiva connettività è stato definito da vari autori in diversi modi. Una definizione generale è: l'effettiva connettività descrive l'influenza causale che un'unità neuronale esercita su di un'altra unità. Più specificatamente, alcuni autori propongono di interpretare l'effettiva connettività come il più semplice possibile diagramma circuitale, dipendente dal tempo e dal setup sperimentale, che riesca a replicare la relazione osservata nel tempo tra i neuroni registrati attivi.

Entrambe le definizioni enfatizzano che la determinazione dell'effettiva connettività richiede un modello causale delle interazioni tra gli elementi di interesse del sistema nervoso, il quale modello causale può essere definito mediante gli strumenti matematici forniti dalla teoria dinamica dei sistemi. Un sistema è caratterizzato da  $x_i$  ( $1 < x_i < n$ ) variabili di stato dipendenti dal tempo, che interagiscono tra loro, l'evoluzione di ogni variabile dipende almeno da un'altra delle variabili di stato. Questa dipendenza funzionale può essere espressa da un set di equazioni differenziali, all'interno delle quali un set di parametri  $\theta$  determina la forma e la forza delle influenze causali tra le variabili di stato. Nei sistemi neurali, questi parametri solitamente includono costanti di tempo o la forza sinaptica delle connessioni tra gli elementi del sistema. In aggiunta, nel caso di sistemi non autonomi (sistemi che scambiano materia, energia o informazioni con il loro ambiente) c'è la necessità di considerare gli input del sistema come informazioni sensoriali che entrano nel cervello. Rappresentando il set degli  $m$  input noti con la funzione  $u(t)$ , si può definire un'equazione di stato generale per un sistema non-autonomo deterministico:

$$\frac{dx}{dt} = F(x, u, \theta) \quad (1)$$

Un modello che segue questa generale equazione di stato fornisce una descrizione casuale di come le dinamiche del sistema derivano dalla struttura del sistema, perché il modello descrive (1) dove e quando gli input esterni entrano nel sistema e (2) come i cambiamenti dello stato del sistema indotti da questi input evolvono nel tempo dipendendo dalla struttura del sistema. Fornendo una particolare sequenza temporale di input  $u(t)$  e lo stato iniziale  $x(0)$ , è possibile ottenere una completa descrizione di come la dinamica del sistema derivi dalla sua struttura integrando l'equazione numero 1:

$$x(\tau) = x(0) + \int_0^{\tau} F(x, u, \theta) dt \quad (2)$$

L'equazione numero due fornisce la forma generale per i modelli dell'effettiva connettività nei sistemi neurali (si assume che tutti i processi nel sistema siano deterministici e istantanei).

Nei paragrafi successivi, verrà descritto il metodo di analisi dell'effettiva connettività, noti il design sperimentale e le risposte misurate tramite risonanza magnetica funzionale.

## 2.2 Introduzione alla Dynamic Casual Modelling per fMRI

Una delle ultime tecniche di analisi delle neuro-immagini è la Dynamic Casual Modelling. Questa tecnica introdotta nel 2003 consiste in un approccio generico per inferire sugli stati neuronali, più specificatamente questa tecnica propone una modellazione delle interazioni tra popolazioni di neuroni a livello corticale, usando serie temporali provenienti da neuro-immagini.

Lo scopo della modellazione è di stimare, e poter inferire sugli accoppiamenti tra le aree del cervello e come gli accoppiamenti siano influenzati dai cambiamenti nel contesto sperimentale.

La Dynamic Casual Modelling rappresenta un fondamentale punto di partenza dagli approcci esistenti perché impiega un modello generativo delle risposte misurate dal cervello più plausibile, che abbraccia la loro natura non lineare e dinamica.

L'idea base è costruire un ragionevolmente realistico modello neuronale di come le regioni o nodi corticali interagiscono. Questo modello viene successivamente integrato da un secondo modello che spiega come l'attività neuronale o sinaptica viene trasformata nella risposta misurata. Questo permette ai parametri del modello neuronale (effettiva connettività) di venire stimati a partire dai dati osservati. I modelli integrativi possono essere modelli di misurazione

elettromagnetica oppure modelli emodinamici di misure di risonanza magnetica funzionale. Nella risonanza magnetica funzionale le risposte vengono evocate tramite input noti e deterministici, che includono cambiamenti programmati durante la stimolazione. Questo fenomeno viene descritto usando un modello input-state-output con input e output multipli. Gli input corrispondono a funzioni di stimolo convenzionali che codificano per modificazioni sperimentali. Le variabili di stato coprono sia l'attività neuronale sia le altre variabili neuro-fisiologiche e biofisiche necessarie per comporre gli output.

Intuitivamente, questo schema considera un esperimento come una perturbazione delle dinamiche neuronali che si propagano e si distribuiscono attraverso un sistema di nodi anatomici accoppiati tra loro, per cambiare l'attività neuronale di una specifica regione. Questi accoppiamenti provocano, attraverso un modello specifico di misurazione, risposte che vengono usate per identificare l'architettura e le costanti di tempo del sistema a livello neuronale.

I modelli DCM assumono che le risposte siano indotte da cambiamenti progettati degli input. Un importante aspetto concettuale della dynamic causal modelling, per neuro-immagini, riguarda come gli input sperimentali entrano nel modello e causano le risposte neuronali. In particolare gli input possono influenzare le risposte in due modi: (1) in modo diretto, stimolando uno specifico nodo anatomico e (2) in modo indiretto, cioè esercitando una modulazione dell'accoppiamento tra i nodi.

## 2.3 DCM e approcci esistenti

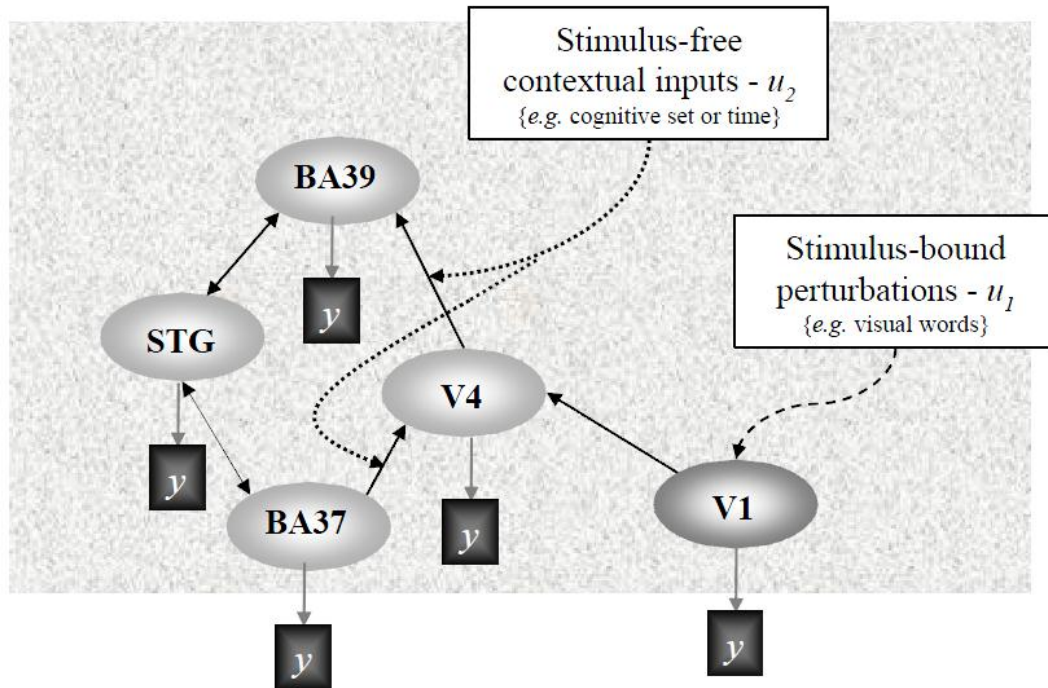
L'idea centrale, dietro la dynamic causal modelling (DCM), è trattare il cervello come un sistema deterministico non lineare dinamico, soggetto a input e che produce output. L'effettiva connettività è parametrizzata in termini di accoppiamento tra stati del cervello non osservabili. Lo scopo è di stimare questi parametri perturbando il sistema e registrando le risposte. Questo risulta essere in contraddizione con tecniche di analisi già affermate, le quali si differenziano per la mancanza di perturbazioni programmate del sistema, e gli input vengono trattati come non noti e stocastici. Modelli di auto-regressione multivariati e i loro equivalenti spettrali, non solo assumono che il sistema venga guidato da stimoli stocastici, ma anche che le interazioni siano di tipo lineare. La dynamic causal modelling si distingue dagli approcci alternativi non solo perché asseconda le caratteristiche di non linearità e di dinamicità, ma anche perché formula il problema di stima in termini di perturbazioni che assecondano gli input progettati. Questa

rappresenta una separazione tra gli approcci convenzionali e la modellazione causale nelle neuro-immagini e, più importante, porta l'analisi dell'effettiva connettività più vicina all'analisi degli effetti regione-specifici. La DCM richiama gli stessi design sperimentali, per fare emergere le interazioni regione-specifiche che si usano negli esperimenti convenzionali per fare emergere le attivazioni regione-specifiche. Infatti, come mostreremo più tardi, il modello di convoluzione, usato nelle analisi standard delle serie temporali di risonanza magnetica funzionale, è uno speciale e semplice caso di modello DCM, che si può ricavare quando l'accoppiamento tra regioni è interrotto.

In DCM le variabili causali, cioè la convenzionale matrice di design, diventano gli input, e i parametri diventano misure di effettiva connettività. Nonostante la DCM possa essere interpretata come una generalizzazione dei modelli lineari usati nelle analisi convenzionali per coprire anche modelli bilineari, essa può anche rappresentare il tentativo di incorporare un modello integrato maggiormente plausibile di come le dinamiche neuronali rispondono agli input e producono le risposte misurate. Questo riflette il crescente apprezzamento del ruolo che i modelli neuronali possono giocare nella comprensione delle risposte misurate del cervello.

## 2.4 DCM e design sperimentale

La DCM viene usata per testare ipotesi specifiche, che dipendono dal design sperimentale. Infatti la DCM non è una tecnica esplorativa, e come con tutte le analisi di effettiva connettività i risultati sono specifici rispetto al task che viene svolto e agli stimoli impiegati durante l'esperimento. In DCM gli input possono produrre risposte in uno o due modi. (1) Gli input possono provocare cambiamenti nelle variabili di stato direttamente, per esempio, input sensoriali si può ipotizzare causino risposte dirette nelle aree primarie visive e auditive. (2) Il secondo modo, nel quale gli input intervengono sul sistema è attraverso la modifica dell'effettiva connettività o delle interazioni, un semplice esempio di questa seconda specie di input contestuale è il tempo, e i cambiamenti dipendenti dal tempo nella connettività corrispondono alla plasticità. E' utile fare attenzione a distinguere i fattori sperimentali come gli input che appartengono alla classe che produce risposte evocate o alla classe dei fattori contestuali che induce cambiamento negli accoppiamenti, tenendo conto che tutti gli input possono comunque svolgere entrambi i ruoli.



**Figura 2.4.1:** Illustrazione schematica del concetto di modello dinamico causale, e dei diversi modi d'azione degli stimoli

La prima classe comprende perturbazioni di sollecitazione mentre la seconda classe è tipicamente priva di possibilità di collaudo e indotta dalle disposizioni dei task o da altri cambiamenti del setup sperimentale. Le risposte misurate nelle aree corticali di alto livello sono mediate da interazioni tra aree del cervello messe in evidenza dalle perturbazioni.

In questo contesto l'importante per quanto riguarda il design sperimentale, è che sia multifattoriale, con almeno un fattore deputato alla perturbazione sensoriale, e un altro fattore in grado di modificare il contesto nel quale le risposte sensoriali evocate si propagano attraverso il sistema.

In questo particolare studio ci concentreremo sulle approssimazioni bilineari all'interno della DCM. L'approssimazione bilineare riduce i parametri in tre categorie che controllano tre fattori diversi. La prima categoria di parametri controlla l'influenza diretta o estrinseca degli input sugli stati del cervello in una particolare area. La seconda categoria racchiude le connessioni intrinseche o latenti che accoppiano le risposte in un'area allo stato di altre aree. Infine l'ultima categoria racchiude i parametri che descrivono i cambiamenti indotti negli accoppiamenti intrinsechi indotti dagli input. Sebbene, in certe istanze, la forza relativa delle connessioni intrinseche può essere di interesse, la maggior parte delle analisi DCM si concentra sui cambiamenti indotti della connettività. Infatti, mentre le analisi convenzionali si basano principalmente sull'analisi della prima categoria di parametri e il loro effetto su specifiche

regioni, la DCM viene usata invece per rispondere alla domanda di come l'effettiva connettività viene modulata, inferendo sui parametri bilineari descritti precedentemente. Questi parametri infatti, vengono detti bilineari nel senso che un cambiamento dipendente dall'input della connettività può essere costruito come un'interazione di secondo ordine tra l'input e l'attività nella regione sorgente, quando questo causa una risposta nella regione target. Il ruolo chiave dei termini bilineari è che riflettono interessanti caratteristiche dell'effettiva connettività, in primis la caratteristica di poter cambiare in base agli stimoli indotti o con il tempo. In breve, l'approssimazione bilineare in DCM permette di stabilire se un determinato setup sperimentale è in grado di attivare una via di comunicazione tra regioni corticali.

## 2.5 DCM e inferenza Bayesiana

Dal momento che i modelli DCM non sono ristretti a sistemi lineari o istantanei, questi modelli risulteranno necessariamente complicati e potenzialmente avranno bisogno di un ampio numero di parametri. Proprio questa loro complessità permette loro di raggiungere una maggiore verosimiglianza biologica, rispetto ad approcci alternativi. Tuttavia, questo rende la stima dei parametri maggiormente dipendente dai vincoli. Il modo più naturale per includere i vincoli è dunque l'uso di una struttura Bayesiana. Di conseguenza le stime dei parametri verranno effettuate usando stimatori Bayesiani e le inferenze riguardanti particolari connessioni verranno fatte usando la loro densità di probabilità a posteriori. In altre parole, la procedura di stima fornirà la distribuzione della probabilità a posteriori di un parametro di accoppiamento in termini della sua media statistica e deviazione standard. Stabilendo questa densità a posteriori, è possibile calcolare la probabilità che la connessione ecceda una specifica soglia. La stima Bayesiana, in questo modo, risulta più semplice e facilmente interpretabile rispetto a classici metodi di inferenza. La densità a posteriori viene calcolata mediante la verosimiglianza e la densità a priori, mentre la verosimiglianza dei dati, dati i parametri, è specificata dal modello DCM.

La densità a priori dei parametri di connettività forniscono i vincoli per assicurare una stima robusta ed efficiente. Queste conoscenze a priori rappresentano dei limiti naturali delle dinamiche di sistemi accoppiati tra loro, ma anche consentono all'utente di specificare quali connessioni siano maggiormente verosimili e quali no. Un importante uso dei vincoli di questo tipo, è la restrizione a dove gli input possono indurre risposte estrinseche. E' importante



riflettere sul fatto che le analisi convenzionali ipotizzano che tutti gli input abbiano accesso illimitato a tutte le regioni del cervello.

Vincoli aggiuntivi, a connessione intrinseche e le loro modulazioni possono venire introdotti, ma non sono necessari. Questi vincoli addizionali possono venire usati per rifinire un modello e renderlo maggiormente parsimonioso, permettendo di focalizzare l'attenzione su una particolare connessione.

## 2.6 Teoria DCM

I modelli dinamici causali (DCM) sono sistemi a input e output multipli (MIMO), che prevedono  $m$  input e  $l$  output, con un output per regione. Gli  $m$  input corrispondono agli stimoli, e sono esattamente gli stessi che vengono usati nella matrice di design nelle analisi convenzionali dei dati di risonanza magnetica funzionale.

In principio ogni input può avere un effetto diretto su ogni regione, anche se l'effetto estrinseco degli input viene solitamente ristretto a una sola regione. Ognuna delle  $l$  regioni produce un output misurabile che corrisponde al segnale BOLD osservato. A ogni regione corrispondono cinque variabili di stato, quattro delle quali sono di secondaria importanza e corrispondono alle variabili di stato del modello emodinamico che vedremo successivamente. Queste quattro variabili di stato comprendono un segnale vasodilatatorio, la portata normalizzata, il volume venoso normalizzato, e il contenuto di deossiemoglobina normalizzato. Queste variabili sono richieste per calcolare la risposta BOLD misurata e non vengono influenzate dalle variabili di stato delle regioni.

Centrale per la stima dell'effettiva connettività o i parametri dei accoppiamento, è la prima variabile di stato di ogni regione. Questa corrisponde all'attività neuronale o sinaptica ed è funzione delle variabili di stato delle altre regioni del cervello.

Nei seguenti paragrafi ci occuperemo delle equazioni per gli stati neuronali e successivamente vedremo le equazioni differenziali che costituiscono il modello emodinamico di ogni regione.

### 2.6.1 Equazione dello stato neuronale

Considerando gli stati neuronali  $z=[z_1, \dots, z_l]^T$  riprendiamo il modello per l'effettiva connettività vista in precedenza.

$$\dot{z} = F(z, u, \theta) \quad (1)$$

Dove  $F$  è una qualche funzione non lineare che descrive l'influenza neurofisiologica che, l'attività in tutte le  $l$  regioni del cervello, gli stati neuronali  $z$  e gli input  $u$  esercitano sui cambiamenti degli stessi stati neuronali.  $\theta$  sono i parametri del modello la cui densità a posteriori è richiesta per fare inferenze. Non è necessario specificare la forma dell'equazione (1) perché l'approssimazione bilineare offre una naturale ri-parametrizzazione in termini di termini di effettiva connettività. La forma bilineare dell'equazione (1) è:

$$\begin{aligned} \dot{z} &\approx Az + \sum u_j B^j z + Cu \\ &= (A + \sum u_j B^j)z + Cu \end{aligned}$$

$$A = \frac{\partial F}{\partial z} = \frac{\partial \dot{z}}{\partial z} \quad (2)$$

$$B^j = \frac{\partial^2 F}{\partial x \partial u_j} = \frac{\partial}{\partial u_j} \frac{\partial \dot{z}}{\partial x}$$

$$C = \frac{\partial F}{\partial u}$$

Lo jacobiano o la matrice di connettività  $A$  rappresenta la connettività tra regioni in assenza di input. L'effettiva connettività è l'influenza che un sistema neuronale esercita su un altro in termini di induzione alla risposta  $\partial \dot{z} / \partial z$ . In DCM una risposta viene definita in termini di cambiamento dell'attività neuronale nel tempo  $\dot{z}$ . Questa connettività latente può essere pensata come accoppiamento intrinseco in assenza di perturbazioni indotte dal setting sperimentale. E' bene ricordare sempre che lo stato, che viene perturbato, dipende dal design sperimentale e quindi l'accoppiamento intrinseco è specifico e dipende dal setup sperimentale.

La matrice  $B_j$  rappresenta il cambiamento nell'accoppiamento intrinseco indotto dall'input  $j$ -esimo. Infine la matrice  $C$  rappresenta gli effetti degli input sull'attività neuronale. I parametri  $\theta^c = \{A, B^j, C\}$  sono le matrici di accoppiamento che si desidera identificare per capire l'architettura funzionale e le interazioni tra le regioni del cervello a livello neuronale.

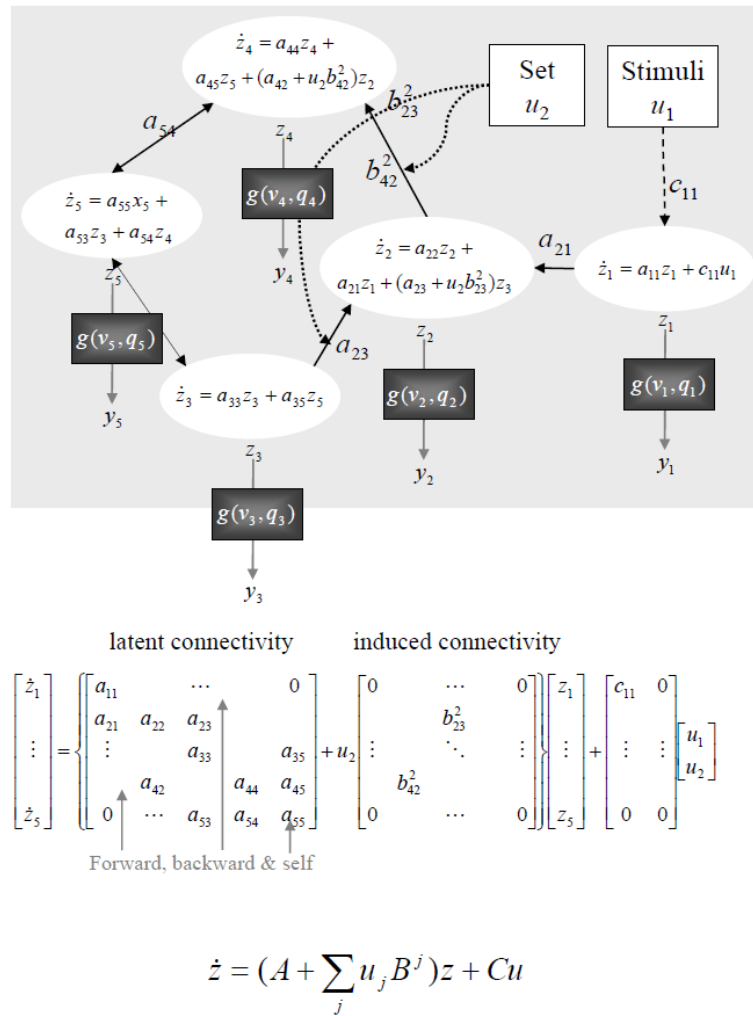


Figura 2.6.1.1: Esempio di architettura del modello DCM

La figura soprastante mostra un esempio di una specifica architettura e illustra la relazione tra la forma delle matrici del modello bilineare e le equazioni di stato di ogni regione. Le unità con cui le connessioni vengono espresse sono unità di tempo, e dal momento in cui ci troviamo in un setting dinamico, una forte connessione significa che un cambiamento nell'attività neurale avviene velocemente cioè con una piccola costante di tempo.

L'attività neuronale in ogni regione causa cambiamenti di volume e della concentrazione di desossiemoglobina, che di conseguenza genera la risposta BOLD osservata  $y$  come descritto di seguito.

### 2.6.2 Equazioni di Stato Emodinamico

Le restanti variabili di stato di ogni regione sono variabili di stato biofisiche che generano il segnale BOLD e mediano la trasformazione dell'attività neurale nella risposta emodinamica. Le variabili di stato emodinamiche sono funzioni solo dello stato neurale di ogni regione, e le equazioni di stato costituiscono il modello emodinamico che affonda le sue basi nel modello di Balloon-Windkessel.

In questa sessione verrà dunque descritto il modello emodinamico che fa da tramite tra l'attività sinaptica e la risposta BOLD misurata. Questo modello essenzialmente combina il modello Balloon e un semplice modello dinamico lineare che descriva i cambiamenti del flusso del sangue nella regione cerebrale (rCBF) causati dall'attività neuronale. L'architettura del modello viene riportata nella figura sottostante, e successivamente verranno descritte più chiaramente le due sezioni del modello.

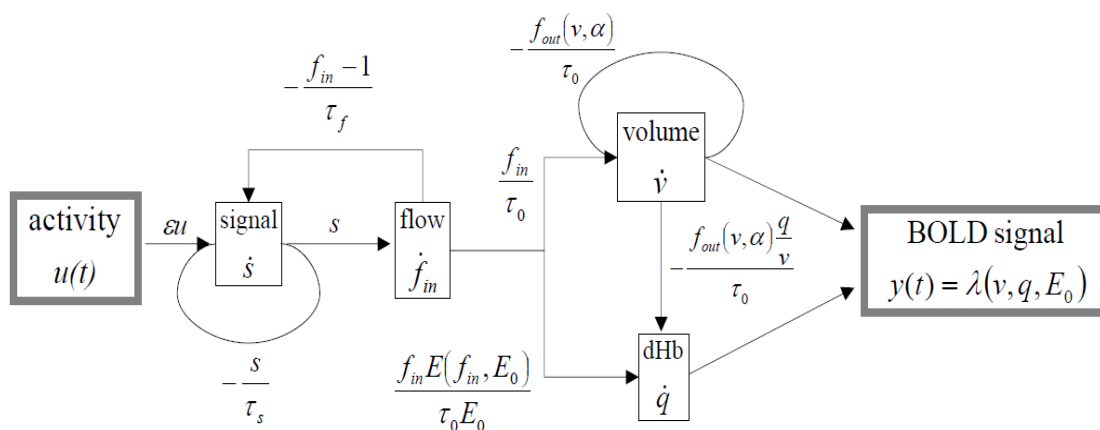


Figura 2.6.2.1: Rappresentazione schematica del modello emodinamico

### La componente Balloon

Questa componente del modello emodinamico propone la descrizione della trasformazione del flusso cerebrale del sangue (rCBF) nel segnale BOLD come descritto in Buxton et al (1998).

Tutte le variabili vengono espresse in forma normalizzata, come gli altri valori. Il segnale BOLD  $y(t) = \lambda(v, q, E_0)$  viene considerato come funzione statica e non lineare di tre parametri: il volume venoso normalizzato ( $v$ ), il contenuto totale di desossiemoglobina nel voxel normalizzato ( $q$ ), e la restante frazione di ossigeno estratta dal letto capillare ( $E_0$ )

$$y(t) = \lambda(v, q, E_0) = V_0(k_1(1 - q) + k_2(1 - q/v) + k_3(1 - v))$$
$$k_1 = 7E_0$$
$$k_2 = 2$$
$$k_3 = 2E_0 - 0.2$$

Questo segnale comprende una somma pesata, rispetto alla restante frazione di volume  $V_0$ , del segnale intra ed extra vascolare, i quali risultano essere funzioni del volume e del contenuto di desossiemoglobina. Queste ultime sono le variabili di stato di cui si andranno a specificare le dinamiche.

La percentuale di cambiamento di volume è semplicemente:

$$\tau_0 \dot{v} = f_{in} - f_{out}(v)$$

La soprastante equazione descrive come i cambiamenti di volume riflettano la differenza tra il flusso in entrata  $f_{in}$  e il flusso in uscita  $f_{out}$  dal compartimento venoso con la costante di tempo  $\tau_0$ . Questa costante rappresenta la media del tempo di transitorio ed è pari a  $V_0/F_0$  dove  $F_0$  è il flusso restante.

Si noti che il flusso in uscita è funzione del volume. La seguente funzione modella la capacità del compartimento venoso, simile a quella di un palloncino, da questo modello Balloon, di espellere sangue in maggior percentuale quando si dilata. Questo comportamento viene modellato mediante l'uso di un solo parametro  $\alpha$  basato sul modello Windkessel

$$f_{out} = v^{1/\alpha}$$

Dove  $1/\alpha = \gamma + \beta$ , con  $\gamma = 2$  a rappresentare il flusso laminare, e  $\beta > 1$  descrive la diminuzione della riserva di volume ad alta pressione. I risultati sperimentali suggeriscono che durante lo stato stabile il valore di  $\alpha$  sia di circa 0.38, anche se quando il flusso e il volume cambiano dinamicamente questo valore diminuisce.

Il cambiamento della desossiemoglobina  $\dot{q}$  riflette la distribuzione di desossiemoglobina nel compartimento venoso sottraendo la porzione che invece viene espulsa.

$$\tau_0 \dot{q} = f_{in} \frac{E(f_{in}, E_0)}{E_0} - f_{out}(v) \frac{q}{v}$$

Dove  $E(f_{in}, E_0)$  è la frazione di ossigeno estratto dal sangue in ingresso, la quale si assume dipenda dalla distribuzione di ossigeno e dal flusso. Una approssimazione ragionevole per un vasto range di condizioni di trasporto è

$$E(f_{in}, E_0) = 1 - (1 - E_0)^{1/f_{in}}$$

Il secondo termine della suddetta equazione rappresenta un'importante non linearità: l'effetto del flusso sul segnale è ampiamente determinato dal rigonfiamento del "pallone", il quale comporta un incremento di  $f_{out}$  e una diminuzione di desossiemoglobina.

Riassumendo nella componente del modello emodinamico riguardante il modello Balloon, vengono introdotti tre parametri ignoti che determinano la dinamica del sistema:  $E_0$  la frazione di ossigeno,  $\tau_0$  la media del tempo di transito, e  $\alpha$  che rappresenta la rigidità del condotto. L'unica cosa richiesta per determinare la risposta BOLD è il flusso di ingresso.

### La componente rCBF

In generale, si accetta che la relazione tra il flusso del sangue e l'attività sinaptica sia lineare; una verifica empirica di questa affermazione può essere trovata da uno studio del 2000 di Miller et al. Dopo aver accettato questa condizione, viene scelto il modello più parsimonioso

$$\dot{f}_{in} = s$$

Dove  $s$  è il flusso che induce il segnale, e la sua unità di misura corrisponde alla percentuale di modifica del flusso normalizzato ( $sec^{-1}$ ).

Si assume che il segnale venga composto da più componenti, e che venga generato dall'attività neuronale  $u(t)$ , e la sua formula risulta quella riportata di seguito:

$$\dot{s} = \varepsilon u(t) - s/\tau_s - (f_{in} - 1)/\tau_f$$

$\varepsilon$ ,  $\tau_s$  e  $\tau_f$  sono tre parametri incogniti che determinano la dinamica di questa componente del modello emodinamico. Questi rappresentano l'efficacia con la quale l'attività neurale causa un incremento del segnale, la costante di tempo di decadimento del segnale o l'eliminazione, e la costante di tempo per il feedback di autoregolazione dal flusso di sangue. L'esistenza di questo feedback può essere confermata da (i) l'undershoot post-stimulus del flusso cerebrale rCBF (Ikura et al 1994), (ii) il segnale vasomotore visualizzabile tramite immagini ottiche (Mayhew et al 1998).

La figura sottostante illustra il comportamento del modello emodinamico per valori tipici dei sei parametri ( $\varepsilon = 0.5$ ,  $\tau_s = 0.8$ ,  $\tau_f = 0.4$ ,  $\tau_0 = 1$ ,  $\alpha = 0.2$ ,  $E_0 = 0.8$  e assumendo  $V_0 = 0.02$ )

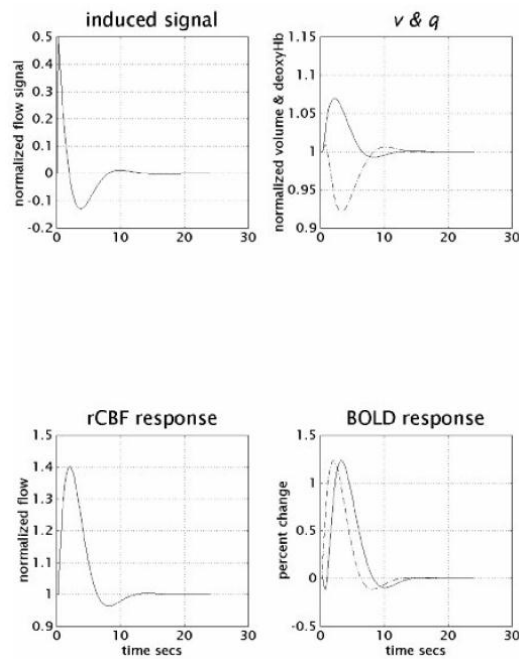


Figura 2.6.2.2: Illustrazione schematica del modello emodinamico

Simulando un breve transitorio, si viene a creare un alto picco di segnale che decade immediatamente. Questo segnale è dovuto a un aumento del flusso, richiamato nella zona di cervello in cui si registra un attivazione, il quale provoca la dilatazione del volume venoso. L'aumento del flusso, che risulta sproporzionato rispetto al consumo di ossigeno, ha come effetto un aumento locale di emoglobina ossigenata e una relativa diminuzione di concentrazione di desossiemoglobina. Di conseguenza si assiste alla registrazione del segnale BOLD e il seguente undershoot.

### Conclusionione

Dopo aver visto nel dettaglio le componenti del modello emodinamico sfruttato per mediare tra l'attività neuronale e il segnale BOLD registrato, viene riportato di seguito il modello emodinamico usato in DCM.

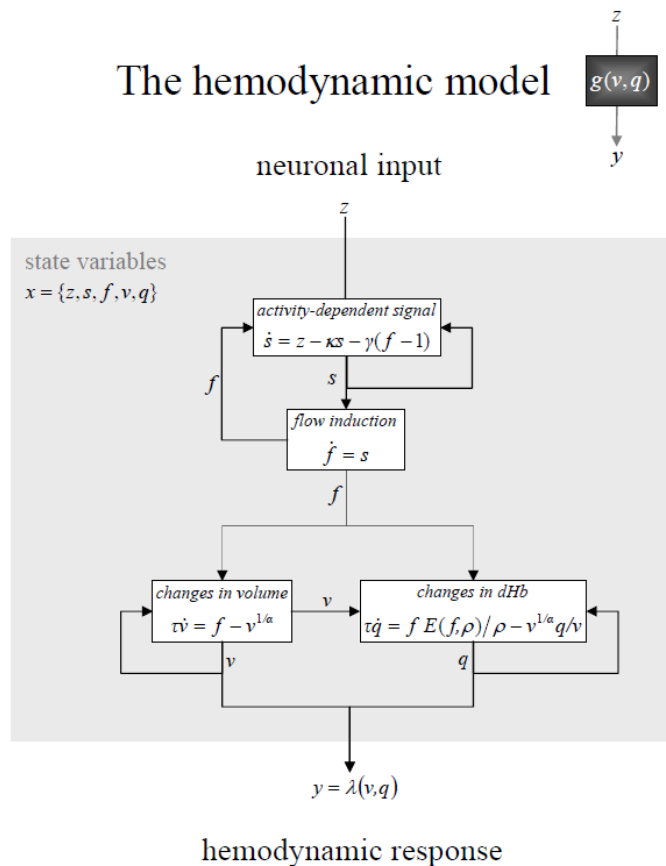


Figura 2.6.2.3: Il modello emodinamico



La lista di parametri biofisici che vengono incorporati nel modello emodinamico è riportata nella seguente tabella

**Table 1**  
Priors on biophysical parameters

Parameter	Description	Prior mean $\eta_\theta$	Prior variance $C_\theta$
$\kappa$	rate of signal decay	0.65 per sec	0.015
$\gamma$	rate of flow-dependent elimination	0.41 per sec	0.002
$\tau$	hemodynamic transit time	0.98 sec	0.0568
$\alpha$	Grubb's exponent	0.32	0.0015
$\rho$	resting oxygen extraction fraction	0.34	0.0024

### 2.6.3 Il Modello

L'insieme delle variabili di stato neuronali e le variabili di stato emodinamiche  $x = \{z, s, f, v, q\}$  fornisce un modello completo e integrato specificato dalle equazioni di stato neuronali (2) e le equazioni emodinamiche in fig. 3

$$\dot{x} = f(x, u, \theta) \quad (3)$$

$$y = \lambda(x)$$

Con i parametri  $\theta = \{\theta^c, \theta^h\}$ . Per ogni set di parametri e input, le equazioni di stato possono venire integrate, nonostante la non-linearità degli output, per ottenere la risposta predetta  $h(u, \theta)$ .

L'integrazione delle equazioni (3) risulta equivalente a una convoluzione degli input con il sistema delle finestre di Volterra, le quali sono facilmente derivabili dall'espansione di Volterra dell'equazione (3)

$$h_i(u, \theta) = \sum_k \int_0^t \dots \int_0^t K_i^k(\sigma_1, \dots, \sigma_k) u(t - \sigma_1), \dots, u(t - \sigma_k) d\sigma_1, \dots, d\sigma_k \quad (4)$$

$$K_i^k(\sigma_1, \dots, \sigma_k) = \frac{\partial^k y_i(t)}{\partial u(t - \sigma_1), \dots, \partial u(t - \sigma_k)}$$

o in alternativa è derivabile via differenziazione numerica o analiticamente attraverso approssimazioni bilineari.  $K_i^k$  è la k-esima finestra per la i-esima regione (per semplicità l'equazione (4) è stata scritta per un solo input). Le finestre sono semplicemente una riparametrizzazione del modello. La DCM fa uso di queste finestre per caratterizzare le risposte impulsive delle regioni a livello neuronale e più tardi a livello emodinamico.

Successivamente, dopo aver calcolato la risposta predetta  $h(u, \theta)$  è necessario aggiungere del rumore bianco e dei componenti di confounds  $X(t)$ , il risultato è  $y = h(u, \theta) + X\beta + \varepsilon$ , dove  $\beta$  sono coefficienti incogniti di confounds. Seguendo l'approccio di inferenza Bayesiana si può dedurre:

$$y - h(u, \eta_{\theta|y}) \approx J\Delta\theta + X\beta + \varepsilon$$

$$= [J, X] \begin{bmatrix} \Delta\theta \\ \beta \end{bmatrix} + \varepsilon$$

$$\Delta\theta = \theta - \eta_{\theta|y}$$

Questa approssimazione lineare viene inserita in un algoritmo iterativo di tipo EM (Expectation-Maximisation) per stimare i parametri del modello. Questo algoritmo, come descritto da Friston, si divide in due step, il primo step in cui vengono stimati i parametri mantenendo fissi gli iperparametri, mentre nel secondo step verranno stimati gli iperparametri mantenendo fissi i parametri calcolati precedentemente. In questo contesto consideriamo parametri le quantità che determinano la risposta attesa, mentre con il termine iperparametri si fa riferimento alle quantità che descrivono il comportamento probabilistico dei parametri, che sono quindi le varianze e gli errori di osservazione.

## 2.7 Informazioni a Priori

Nel contesto DCM si fa uso di un approccio Bayesiano per due motivi :(i) per la presenza necessaria di limiti da imporre alla dinamica neuronale, i quali possono venire usati per giustificare le informazioni a priori sui parametri di accoppiamento e (ii) per le informazioni a priori determinate empiricamente relative a parametri emodinamici facili da specificare.

Le informazioni a priori dei parametri di connettività assicurano che il sistema rimanga stabile. In particolare le informazioni a priori poste sulle matrici  $A$  e  $B^j$  favoriscono che la stima dei parametri porti a un sistema dinamico stabile. E per ogni connessione in  $A$  e  $B^j$  le informazioni a priori sono:

$$p(A_{ik}) = N(0, v_a)$$

$$p(B_{ik}^j) = N(0, v_b)$$

Dove la varianza a priori  $v_a$  viene posta in modo da assicurare la stabilità con un alta probabilità. Per ogni connessione in  $C$ , la probabilità a priori viene presa:

$$p(C_{im}) = N(0, v_c)$$

Queste informazioni a priori, vengono anche chiamate “vincoli di restringimento” perché portano la probabilità a posteriori verso la media a priori, cioè zero. La varianza a priori invece, determina l’ammontare del “restringimento”.

Le suddette informazioni possono venire raggruppate in informazioni a priori globali:

$$p(\theta^c) = N(\theta_p^c, C_p^c)$$

Dove  $p$  denota le soprascritte informazioni a priori.

$$\theta_p^c = [0_p^c]$$

$$C_p^c = \text{diag}[v_a 1_{N_a}, v_b 1_{N_b}, v_c 1_{N_c}]$$

La media a priori  $\theta_p^h$  e la covarianza  $C_p^h$  dei parametri emodinamici vengono scelte in modo tale da restringere la stima dei parametri in un range di valori fisiologicamente significativi, come descritto da Friston et al. nel 2003.

Di conseguenza le informazioni a priori su tutto il modello DCM sono rappresentabili come:

$$\theta_p = \begin{bmatrix} \theta_p^c \\ \theta_p^h \end{bmatrix}$$

$$C_p = \begin{bmatrix} C_p^c & 0 \\ 0 & C_p^h \end{bmatrix}$$

Le conoscenze a priori e la verosomiglianza delle distribuzioni per un dato modello DCM, detto modello  $m$ , sono quindi:

$$p(\theta|m) = N(\theta_p, C_p)$$

$$p(y|\theta, m) = N(h(\theta, u) + X\beta, C_e)$$

L'espansione delle equazioni sopracitate sono dunque:

$$p(\theta|m) = (2\pi)^{-p/2} |C_p|^{-1/2} \exp\left(-\frac{1}{2} e(\theta)^T C_p^{-1} e(\theta)\right)$$

$$p(y|\theta, m) = (2\pi)^{-N_s/2} |C_e|^{-1/2} \exp\left(-\frac{1}{2} r(\theta)^T C_e^{-1} r(\theta)\right)$$

Dove:

$$e(\theta) = \theta - \theta_p$$

$$r(\theta) = y - h(\theta, u) - X\beta$$

rappresentano rispettivamente l'errore sulla stima dei parametro e la predizione dell'errore.

## Cap. 3 Data Set

Le tecniche basate sull'utilizzo della Risonanza Magnetica, trovano il loro principale impiego in ambito medico permettendo di ricavare immagini diagnostiche di alta qualità. Le recenti scoperte nell'ambito della risonanza magnetica hanno permesso lo sviluppo di nuove tecniche di neuro-imaging. In particolare la risonanza magnetica funzionale ha permesso di estendere le tradizionali tecniche di imaging anatomiche a nuove tecniche che permettono di tracciare mappe funzionali del cervello umano. In questo capitolo andremo a introdurre la tecnica della risonanza magnetica funzionale che ha permesso di ottenere i dati su cui questa tesi è basata e su come siano stati processati prima di essere sottoposti all'analisi DCM.

### 3.1 Risonanza magnetica funzionale

La risonanza magnetica funzionale è una tecnica di imaging che permette di ottenere immagini ad alta risoluzione, senza metodologie invasive riguardanti la funzionalità di un organo. Ne esistono diverse tipologie, nell'ambito di questa tesi è stata utilizzata la tecnica basata sull'effetto BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent). Questa tecnica sfrutta l'emoglobina come mezzo di contrasto endogeno per individuare le zone in cui si verifica l'attività neurale. L'emoglobina infatti, se ossigenata presenta un comportamento diamagnetico, mentre l'emoglobina deossigenata presenta un comportamento paramagnetico.

Studi di Ogawa et al alla fine degli anni 80 hanno dimostrato che con campi magnetici  $B_0$  maggiori di 1.5 T e immagini pesate  $T_2$  sia possibile misurare un segnale dipendente dal livello di emoglobina presente nella regione cerebrale. Il livello di emoglobina deossigenata infatti, dipende dal bilancio tra consumo di ossigeno e apporto di ossigeno nella regione cerebrale. In zone in cui si verifica l'attività neurale il flusso ematico raggiunge valori molto maggiori dei valori di ossigeno necessari per il metabolismo, di conseguenza si registra un aumento locale della

concentrazione di emoglobina ossigenata e una relativa diminuzione dell'emoglobina deossigenata, che porta a una variazione del segnale misurato.

La variazione del segnale misurato dalle bobine dovuto alla variazione dell'attività neurale viene chiamato risposta emodinamica, la cui forma cambia in base allo stimolo dato.

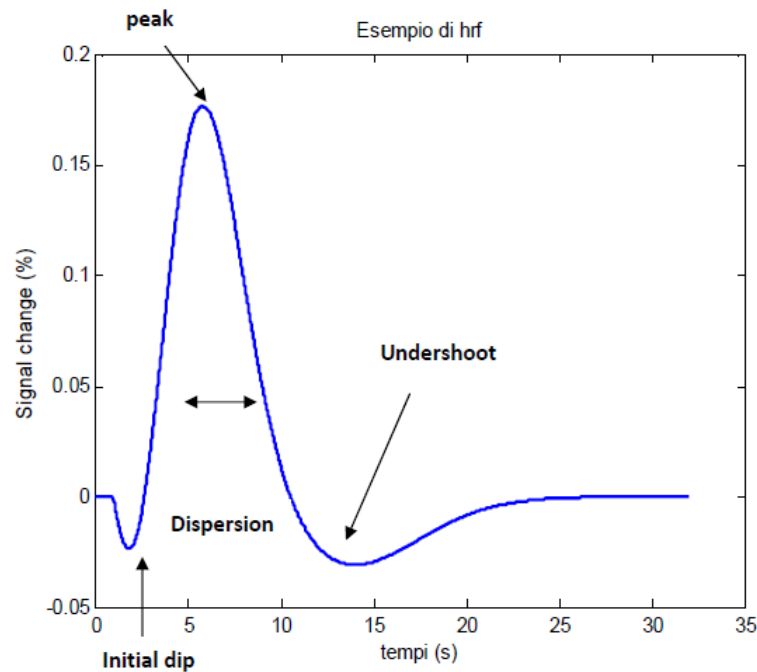


Figura 3.1.1: Risposta emodinamica

Come si può vedere dalla figura, inizialmente si registra un calo del segnale(initial dip), questo comportamento è stato interpretato come effetto della rapida deossigenazione dei capillari che precede l'elevato consumo di ossigeno, e dall'aumento del volume del sangue nelle vene che contribuisce anch'esso al calo del segnale. Dopo qualche secondo dall'applicazione dello stimolo, nella zona in cui si verifica attività neurale aumenta il consumo di ossigeno e diminuisce la percentuale di emoglobina deossigenata, si verifica un significativo aumento del flusso sanguigno che porta a un graduale aumento del segnale fino al raggiungimento del picco. Al termine dell'attività neurale si presenta una diminuzione sia del flusso sanguigno sia la concentrazione di emoglobina ossigenata, il che porta a un decadimento del segnale fino a valori basali. A questo punto si verifica un undershoot poststimulus, vale a dire che il segnale decade fino ad assumere valori minori rispetto ai valori basali. Questo fenomeno è dovuto a un calo del flusso sanguigno cerebrale maggiormente repentino rispetto al calo del volume ematico,

registrato nella zona di attivazione, si presenta dunque una concentrazione di emoglobina deossigenata maggiore rispetto al valore basale.

Al fine di indurre una risposta neurale del soggetto sottoposto a risonanza magnetica funzionale, è necessario sottoporre il paziente a degli stimoli o sottoporlo all'esecuzione di task. I possibili disegni sperimentali possono essere tre: a blocchi, event related oppure mixed.

La tecnica del task a blocchi prevede il mantenimento di uno stimolo cognitivo per un certo tempo, alternato a condizioni di riposo del soggetto (fase di rest). Le aree di attivazione saranno ricavabili sottraendo alle aree attive durante il task le zone attive durante la fase di rest. I limiti di questo disegno sperimentale sono la sensibilità al movimento, la difficoltà di cogliere la risposta emodinamica e la difficoltà nell'uso di particolari task, tuttavia il disegno sperimentale a blocchi consente un alto potere di discriminazione dei voxel.

Nel design sperimentale event related invece, le condizioni di uno o più task e del rest si presentano in modo casuale sia nel tempo che nell'ordine di esecuzione, ma è comunque possibile risalire al contributo di ogni singolo task. Con questa metodologia viene resa possibile una descrizione della risposta emodinamica più precisa.

Infine nella tipologia mixed vengono usati sia disegni sperimentali a blocchi che event related.

### 3.2 Il test di Poffenberger

Il test di Poffenberger è un test neuropsicologico ideato da A. T. Poffenberger agli inizi del 900 per misurare il tempo di trasmissione di un impulso tra i due emisferi cerebrali. Durante lo svolgimento di questo test il soggetto viene chiamato a rispondere a uno stimolo visivo lateralizzato con una risposta motoria unilaterale. Nel momento in cui il paziente viene chiamato a rispondere allo stimolo con l'utilizzo della mano corrispondente allo stesso lato, non si registra trasmissione emisferica, dal momento che lo stesso emisfero cerebrale viene chiamato sia a rispondere allo stimolo visivo sia all'esecuzione dell'atto motorio. Quando invece il soggetto viene incaricato di rispondere allo stimolo visivo con il movimento della mano opposta al lato dello stimolo visivo, si verifica la trasmissione emisferica. Si ottengono dunque due condizioni, chiamate *crossed* e *uncrossed*. Nella prima condizione si verifica la trasmissione emisferica, mentre nella seconda lo stimolo e la risposta avvengono nello stesso emisfero.

Applicando questo test nell'ambito dell'imaging medico è possibile individuare quali zone risultano attive durante le condizioni *crossed* o *uncrossed*.

L'applicazione del test in fMRI prevede due blocchi di analisi, uno per la mano destra e uno per la mano sinistra, all'interno delle quali vengono messe in atto le due condizioni *crossed* e *uncrossed*. Nella condizione *uncrossed*, il soggetto è sottoposto allo stimolo visivo di una palla bianca su sfondo nero, ed egli è chiamato a rispondere premendo un tasto con la mano corrispondente alla posizione della palla sul monitor. Al contrario nella condizione *crossed*, il soggetto in esame dovrà rispondere premendo il tasto con la mano opposta rispetto alla posizione di visualizzazione dello stimolo visivo.

Complessivamente si verificano quattro condizioni: due condizioni *uncrossed*, cioè stimolo del campo visivo destro (RVF) e risposta con mano destra (RH) e stimolo del campo visivo sinistro (LVF) e risposta della mano sinistra (LH), e due condizioni *crossed*, nello specifico stimolo del campo visivo destro e risposta con la mano sinistra e stimolo del campo visivo sinistro e risposta con la mano destra.

Come illustrato dalla tabella che viene riportata di seguito è possibile risalire alle zone di attivazione di campo visivo destro e sinistro, della mano destra e sinistra. Inoltre possono venire calcolati i contrasti *Crossed* (somma dell'attivazione di campo visivo destro e mano sinistra con campo visivo sinistro e mano destra), *Uncrossed* (somma dell'attivazione di campo visivo destro e mano destra e campo visivo sinistro e mano sinistra) e *CUD* (*Crossed Uncrossed Difference*).

<b>RVF</b>	$(RVF \& RH + RVF \& LH) - (LVF \& RH + LVF \& LH)$
<b>LVF</b>	$(LVF \& RH + LVF \& LH) - (RVF \& RH + RVF \& LH)$
<b>RH</b>	$(RVF \& RH + LVF \& RH) - (LVF \& LH + RVF \& LH)$
<b>LH</b>	$(LVF \& LH + RVF \& LH) - (RVF \& RH + LVF \& RH)$
<b>Crossed</b>	$RVF \& LH + LVF \& RH$
<b>Uncrossed</b>	$RVF \& RH + LVF \& LH$



<b>CUD</b>	$(RVF \& LH + LVF \& RH) - (RVF \& RH + LVF \& LH)$
------------	---

### 3.3 Procedura di analisi

Nell'analisi precedente allo svolgimento di questa tesi sono stati analizzati 44 soggetti sani di cui 22 di sesso maschile e 22 di sesso femminile, 19 soggetti schizofrenici di cui 14 maschi e 5 femmine. Per ogni soggetto sono state acquisite immagini di risonanza magnetica strutturale e funzionale.

Per quanto riguarda i dati di risonanza magnetica strutturale è stata acquisita per ogni soggetto un'immagine T1-pesata, necessaria per la successiva fase di coregistrazione delle scansioni. L'immagine in merito è stata ottenuta da una sequenza 3D MPR secondo il piano sagittale con i seguenti parametri: TR 2300, TE 3.93 nex 1, slice 160, matrice 256x256, spessore della sezione 1mm, F.O.V 256, risoluzione della sezione (1x1)mm<sup>2</sup>.

L'acquisizione ha una durata di 14 minuti e 30 secondi.

Per le immagini di risonanza magnetica funzionale relativamente a ciascun soggetto, sono state effettuate 364 scansioni T2-pesate relative a ciascun blocco del test di Poffenberger, per un totale di 728 immagini. I parametri usati durante la sequenza di acquisizione sono: TR 2000, TE 30, nex 1, slice 36, matrice 64x64, spessore della sezione 3mm, F.O.V. 192.

La sequenza ha una durata totale di 21 minuti, di cui 20 minuti di acquisizione più un minuto di pausa tra i due blocchi.

La procedura a cui sono state sottoposte le immagini è composta da tre diversi step: Pre-processing, Analisi di primo livello e Analisi di secondo livello.

#### 3.3.1 Pre-processing

In questa fase di pre-processing, le immagini hanno subito una serie di elaborazioni allo scopo di ridurre artefatti da movimento ed errori di allineamento, uniformare uno spazio comune, e separare le diverse componenti che compongono il cervello.

Le elaborazioni applicate, che successivamente vedremo meglio in dettaglio, sono:

1. riallineamento
2. coregistrazione
3. segmentazione
4. normalizzazione
5. smoothing

### Riallineamento

Durante la sequenza di acquisizione delle immagini un movimento della testa di soli 4-5 mm, causato da stanchezza o addirittura indotto dal task, porta a errori nel segnale misurato. La procedura di riallineamento si occupa della correzione di questi errori tramite un approccio ai minimi quadrati e una trasformazione rigida a 6 gradi di libertà. La prima immagine inserita nella sequenza da riallineare è usata come riferimento al quale riallineare tutte le altre. Le immagini vengono dunque ricostruite in modo tale da farle corrispondere voxel per voxel alla scansione di riferimento.

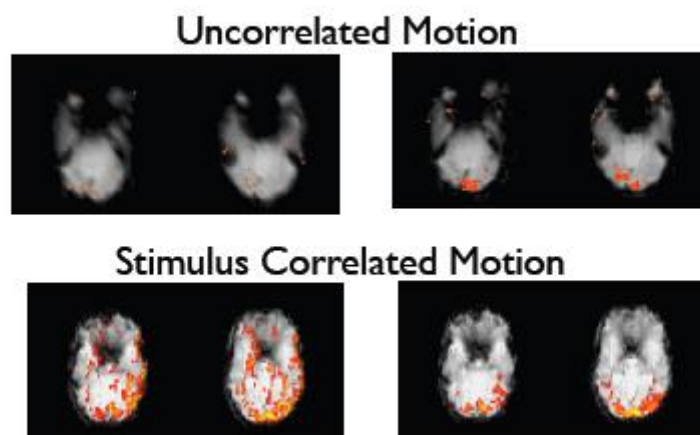


Figura 3.3.1.1: Esempio di immagini prima e dopo il riallineamento

### Coregistrazione

Questa seconda fase del preprocessing permette di allineare i volumi cerebrali delle immagini funzionali registrati nei vari istanti temporali con un immagine strutturale dello stesso soggetto presa come riferimento. Poiché il cervello è sempre lo stesso nei vari istanti temporali viene usata una trasformazione rigida attraverso la quale i volumi sono sovrapposti tramite tre traslazioni e tre rotazioni. Una volta stabiliti i parametri di riallineamento le immagini vengono ricampionate per stimare i valori non affetti da movimento.

Per le immagini a disposizione in questa tesi, sono state utilizzate come immagini di riferimento le immagini strutturali pesate T1.

### **Segmentazione**

La procedura di segmentazione, applicata alle immagini strutturali T1 pesate, permette di ottenere la separazione dei tre tessuti principali vale a dire materia grigia, materia bianca e fluido cerebrospinale.

### **Normalizzazione**

Il cervello umano presenta una morfologia molto variabile tra i soggetti, la procedura della normalizzazione consente di riportare le immagini anatomiche e funzionali di ciascun soggetto a uno spazio standard detto spazio stereotassico. In ambiente SPM8, come in questo caso, questa elaborazione riporta tutte le immagini in uno spazio comune detto atlante di Talairach.

I vantaggi ottenuti da questa procedura sono la possibilità di mettere a confronto i soggetti, e di confrontare i risultati ottenuti da altri studi di letteratura, permette di specificare le aree cerebrali tramite semplici coordinate e permette operazioni di medie tra soggetti. Le problematiche di questa metodologia risultano essere la riduzione della risoluzione spaziale, e inoltre a seconda delle caratteristiche del cervello in analisi gli algoritmi di normalizzazione possono dare risultati non ottimali.

### **Smoothing**

Come ultimo passaggio di questa pre-elaborazione, le immagini hanno subito la procedura di smoothing, col fine di aumentare il rapporto segnale/rumore delle stesse. A tale scopo le immagini vengono filtrate, spesso tramite un filtro gaussiano. Lo svantaggio introdotto da questo ultimo passaggio è la diminuzione della risoluzione spaziale.

### **3.3.2 Analisi di primo livello**

Terminato il pre-processing, le immagini sono state sottoposte a un'analisi statistica di primo livello.

Questa fase prevede l'applicazione dell'analisi General Linear Model all'andamento temporale di ogni voxel. Attraverso quest'analisi è possibile ottenere un modello descrittivo dell'andamento dei dati che verrà poi confrontato con l'andamento reale del segnale nei voxel.

Mediante l'utilizzo del software SPM8, è stato possibile effettuare l'analisi di primo livello per ricavare le mappe di attivazione relative ai diversi stimoli.

Essendo questo il caso di un esperimento event-related è stato però necessario fornire la dislocazione temporale degli stimoli durante l'esperimento definendo una matrice comportamentale contenente i nomi degli stimoli, gli istanti di applicazione degli stimoli e la durata degli stessi. In questo esperimento sono state create due matrici distinte per effettuare separatamente l'analisi relativa alla mano destra e alla mano sinistra. Questa scelta è stata ritenuta idonea dall'osservazione dell'andamento del segnale BOLD nel singolo voxel e si è registrata una sostanziale differenza del valore medio dei segnali.

Per completare l'analisi GLM è necessario introdurre i parametri sperimentali e scegliere il tipo di funzione emodinamica.

Una volta stimato il modello è possibile visualizzare la mappa relativa a un determinato task dell'esperimento, e per fare questo è sufficiente selezionare il parametro beta associato al contrasto desiderato.

### ***3.3.3 Analisi di secondo livello***

In ultima analisi, prima dello svolgimento della tesi in questione, per verificare le differenze tra le zone di attivazione tra i due gruppi di soggetti, è stata effettuata un'analisi di secondo livello. Le tipologie di analisi di secondo livello effettuate sono state un "one sample t-test" e "two sample t-test", due test statistici che trattano rispettivamente una o due popolazioni di dati.

Il "one sample t-test" consente di verificare se la media di una popolazione è uguale a uno specifico valore. Con questo test è stata dunque ottenuta una mappa dei voxel significativamente attivi in un gruppo di soggetti per il medesimo contrasto, confrontando ogni valore con la media del gruppo. Applicando questo metodo di analisi al gruppo dei soggetti sani e malati è stato possibile ottenere risultati rappresentativi delle due classi di soggetti.

Il "two sample t-test" invece effettua il confronto tra le medie di due popolazioni distinte per decidere se sono uguali o meno, la sua applicazione ha permesso di ottenere le differenze di attivazione tra i due gruppi per un determinato contrasto.

Le conclusioni tratte al termine della suddetta indagine, circa le differenze dei soggetti schizofrenici rispetto ai pazienti di controllo sono:

1. Ipo-attivazione Left Visual Field nei soggetti maschi
2. Iper-attivazione Crossed nei soggetti maschi
3. Ipo-attivazione Uncrossed nei soggetti maschi
4. Iper-attivazione Uncrossed nei soggetti maschi
5. Ipo-attivazione Uncrossed nei soggetti femmine

### 3.4 Data-set

I dati a disposizione per l'analisi DCM sono dunque : i risultati finali dell'analisi di secondo livello, e i risultati ottenuti dall'analisi di primo livello per quattro pazienti di controllo e quattro pazienti affetti da schizofrenia.

I risultati riguardanti l'analisi di secondo livello a disposizione sono i contrasti ottenuti secondo le combinazioni descritte nel paragrafo 3.2 per le popolazioni di soggetti di controllo e di pazienti schizofrenici.

I dati relativi all'analisi di primo livello riguardano quattro soggetti sani e quattro soggetti affetti da schizofrenia. Per ogni soggetto sono a disposizione:

- le immagini fMRI (riallineate, coregistrate, normalizzate e smoottate)
- le immagini strutturali
- i risultati finali dell'analisi GLM (beta destra: dati relativi all'analisi fMRI per i task che utilizzano la mano destra, beta sinistra: dati relativi all'analisi fMRI per i task che utilizzano la mano sinistra)
- i contrasti finali: vale a dire i contrasti ottenuti secondo le combinazioni descritte nel paragrafo 3.2 per ogni singolo soggetto.



## Cap. 4 Generazione di Modelli Dinamici Causali

Nel seguente capitolo verrà descritto come creare un modello dinamico causale. Verranno dunque individuate le diverse zone di attivazione ottenute dall'analisi di secondo livello e verrà illustrato come metterle in relazione e dunque creare un modello DCM.

Prima di procedere è bene ricordare che l'analisi DCM si propone di testare ipotesi riguardanti i meccanismi neurali che generano le risposte del cervello a seguito di misure sperimentali. Oltretutto tramite l'analisi DCM si possono effettuare due diversi tipi di analisi. Il primo tipo di analisi effettuabile tramite analisi DCM permette di fare inferenze sulla struttura del modello, mentre il secondo tipo di analisi permette di inferire sui parametri del modello ed è usata nel caso in cui ci si interessi di meccanismi neurofisiologici rappresentati da specifici parametri.

La figura sottostante rappresenta schematicamente le tipiche sequenze di analisi DCM.

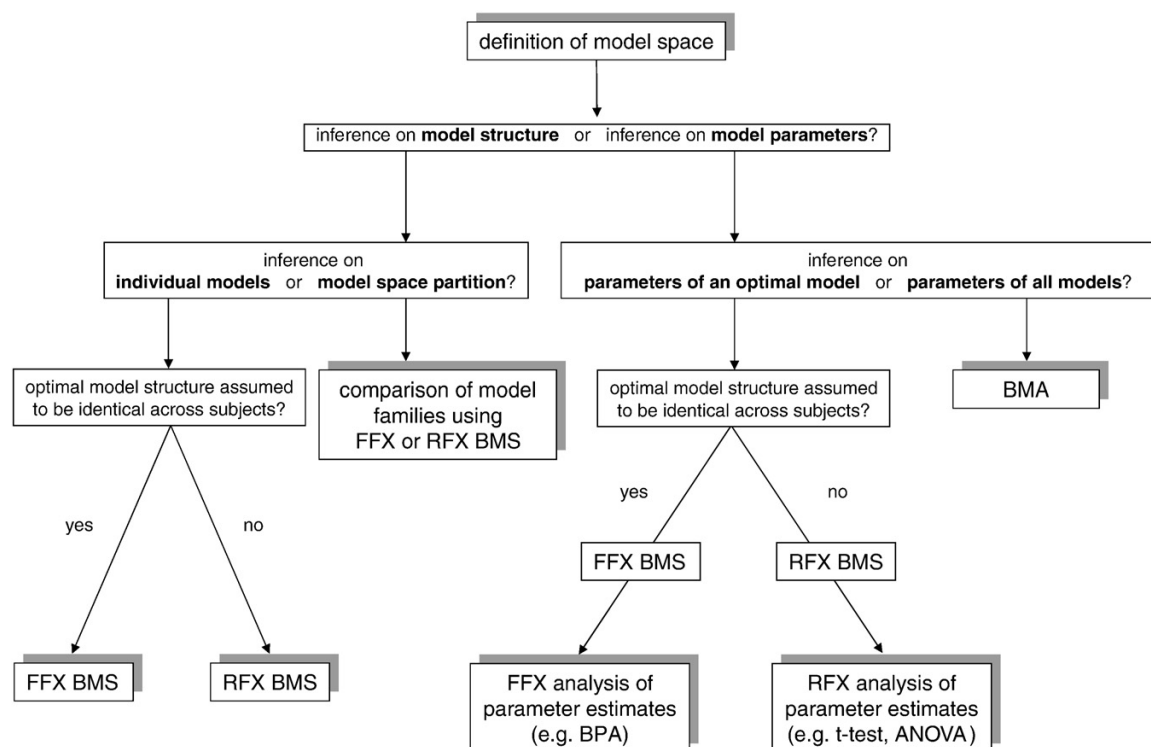


Figura 4.1: Schema delle tipiche sequenze di analisi DCM

## 4.1 Individuazione delle zone di attivazione di popolazione

A partire dai risultati dell'analisi di secondo livello, sono state visualizzate le zone di attivazione della popolazione tramite software SPM, e tramite il software Marina è stato possibile individuare il nome e il centro della zona di attivazione.

### 4.1.1 Zona di attivazione controlli sani : RVF Campo visivo destro

La zona di attivazione del campo visivo destro si trova nella superficie laterale del lobo occipitale dell'emisfero sinistro, il suo centro è situato alle coordinate [-16 -84 24] dell'atlante stereotassico e prende il nome di circonvoluzione Superiore Occipitale, corrispondente all'area di Brodman numero 19.

Il lobo occipitale risulta essere il principale centro di elaborazione dei processi visivi, infatti risulta contenere la maggior parte delle regioni anatomiche della corteccia visiva.

Lo studio di Salmon et al del 1996 mette in luce il ruolo del circonvoluzione superiore occipitale nei processi di memoria visiva temporanea, nonostante ciò quest'area non risulta essere deputata a processi di memoria a breve termine bensì risulta attiva durante processi di elaborazione visiva.

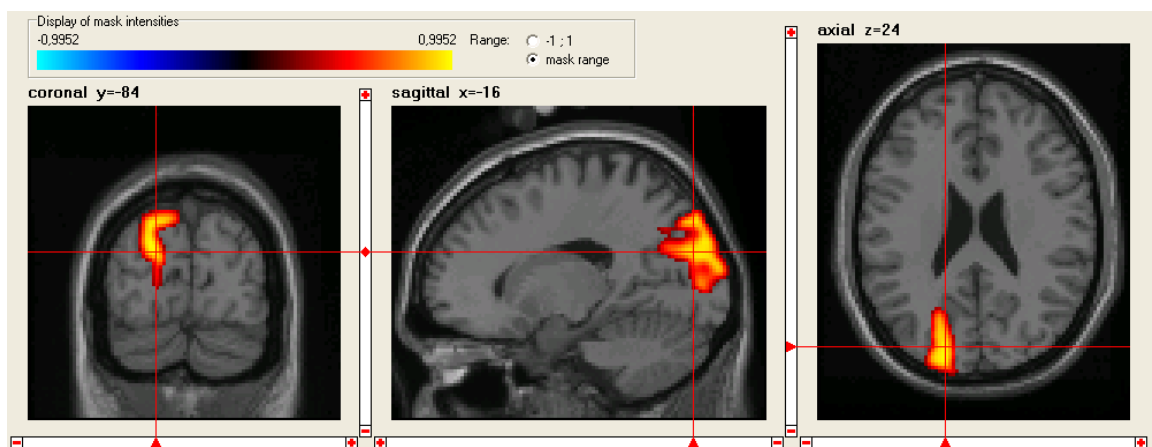


Figura 4.1.1.1: Zona di attivazione del campo visivo destro – Circonvoluzione Superiore Occipitale sinistro



#### 4.1.2 Zone di attivazione controlli sani : LVF Campo visivo sinistro

La zona di attivazione del campo visivo sinistro si trova nell'emisfero destro e risulta situata nella porzione mediale-inferiore del lobo occipitale. La zona attiva prende il nome di circonvoluzione linguale, corrisponde all'area di Brodman 17 e il suo centro risulta trovarsi alle coordinate [24 -66 -4] dell'atlante stereotassico.

Lo studio di Bogousslevsky et al. conferma la centralità di questa zona nell'elaborazione degli stimoli visivi.

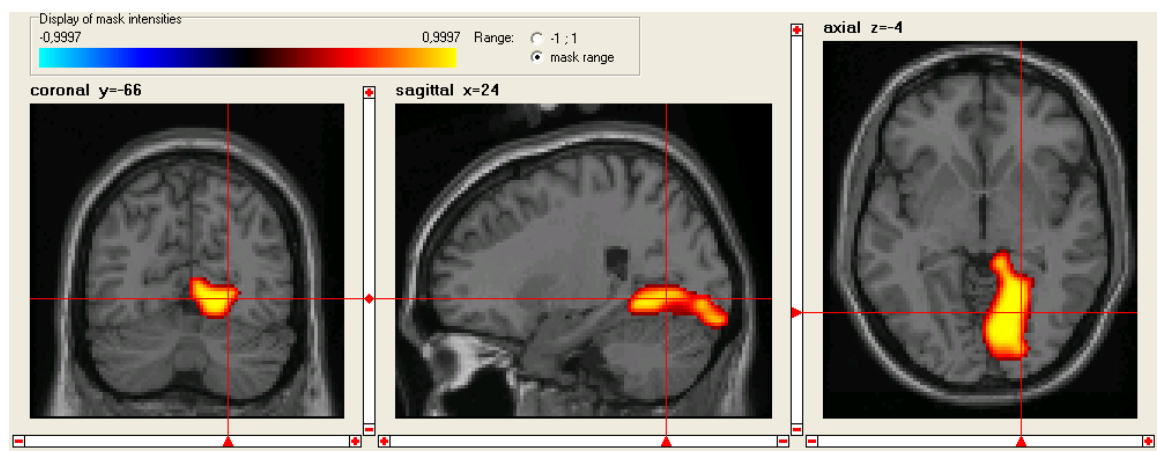


Figura 4.1.2.1: Zona di attivazione del campo visivo destro – Circonvoluzione linguale destra

#### 4.1.3 Zone di attivazione controlli sani : RH mano destra

Al contrario di ciò che è stato rilevato in precedenza, per la mano destra non si riscontra una sola zona, ma due zone di attivazione. La prima zona si trova nell'emisfero sinistro e la regione attivata è la zona del circonvoluzione precentrale e postcentrale, con centro situato alle coordinate [-40 -18 48], la seconda invece è il lobo 4-5 del cervelletto dell'emisfero destro con centro situato alle coordinate [20 -44 -18].

La prima zona fa parte della corteccia motoria, regione del cervello che lavorando in associazione con la corteccia premotoria è responsabile della pianificazione dei movimenti.

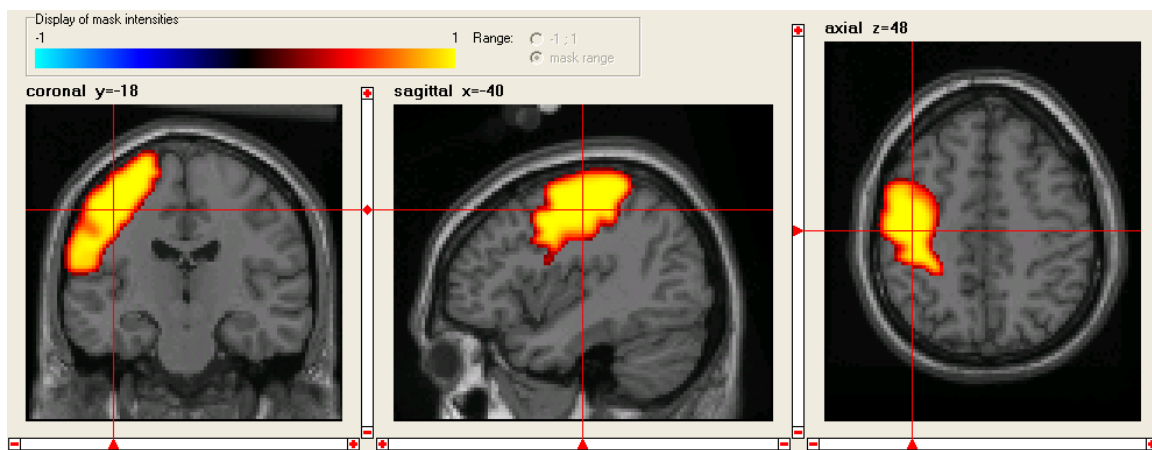


Figura 4.1.3.1: Prima zona di attivazione della mano destra – Circonvoluzione Precentrale e Postcentrale sinistro

La seconda zona di attivazione, invece fa parte del culmen del cervelletto che insieme alle strutture dette: lingula, lobulo centrale, paraflocculo, tonsilla cerebellare, piramide e vulva formano il paleocerebello, il quale si collega con il midollo e svolge la funzione regolativa del tono posturale.

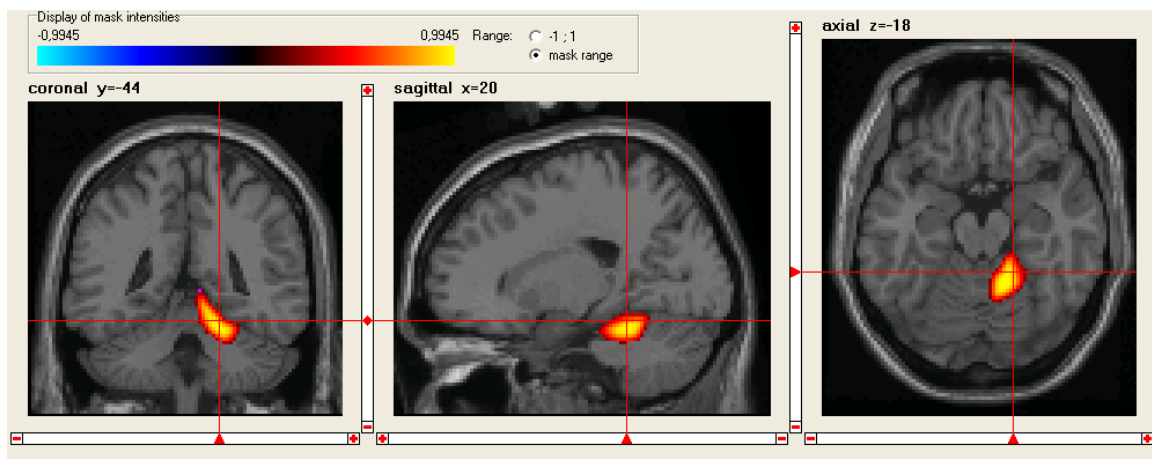


Figura 4.1.3.2: Seconda zona di attivazione della mano destra – Lobo 4-5 Cervelletto destro

#### 4.1.4 Zone di attivazione controlli sani : LH mano sinistra

Le zone di attivazione relative alla mano sinistra risultano essere le stesse rispetto alle zone di attivazione della mano destra ma a emisferi invertiti. Le due zone di attivazione sono dunque il circonvoluzione precentrale e postcentrale dell'emisfero destro, con centro in coordinate [40 -20 -48] e il lobo 4-5 del cervelletto nell'emisfero sinistro con centro in [-18 -44 -22].

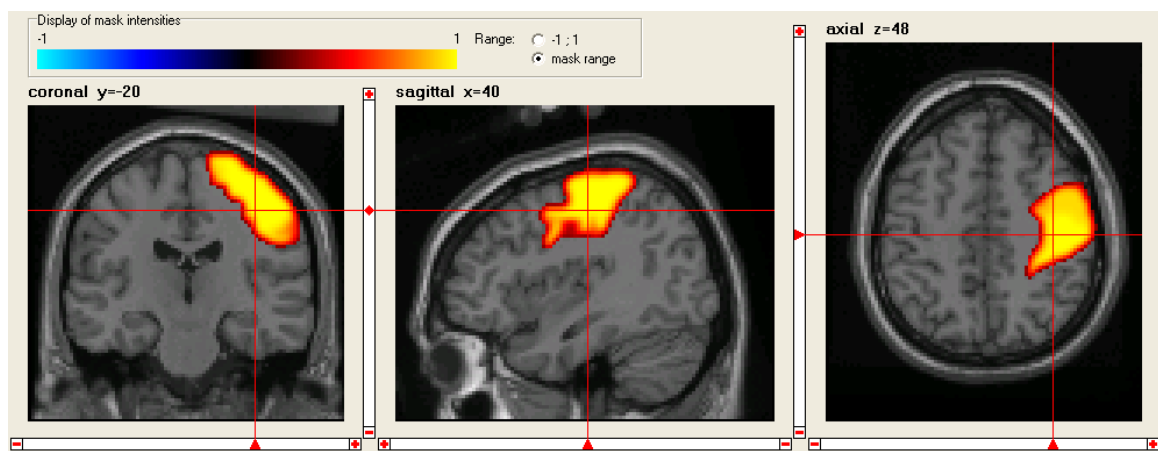


Figura 4.1.4.1: Prima zona di attivazione della mano sinistra – Circonvoluzione Precentrale e Postcentrale destra

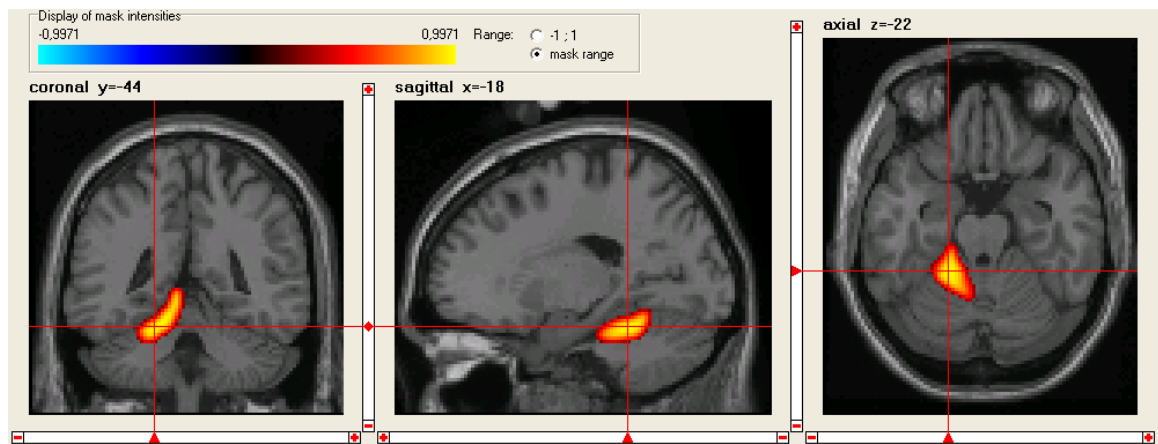


Figura 4.1.4.2: Seconda zona di attivazione della mano sinistra – Lobo 4-5 Cervelletto sinistro

## 4.2 Individuazione delle zone di attivazione dei soggetti

Una volta individuate le zone di attivazione relative alla popolazione, è stato possibile passare all'individuazione delle zone di attivazione dei singoli soggetti e dunque salvare la zona di attivazione come VOI (Voxel of Interest) per poi andare ad inserirla nel modello DCM.

Attraverso il software SPM8 sono state caricate le immagini provenienti dai risultati ottenuti a seguito del test di Poffengerger.

Gli step per effettuare l'estrazione delle serie temporali sono:

1. Premere il tasto `RESULTS`
2. Selezionare il file `SPM.mat` generato dall'analisi GLM
3. Definire un nuovo t-contrast per visualizzare l'immagine di interesse
4. Inserire le coordinate del centro della zona che si desidera selezionare
5. Premere il bottone `EIGENVARIATE`
6. Salvare il nome della zona che si sta prendendo in esame
7. Scelta della forma della VOI: `sphere`
8. Scelta del raggio della VOI: 8 mm

A questo punto SPM calcola la prima componente principale della serie temporale da tutti i voxel inclusi nella sfera. Il risultato verrà salvato in un file denominato `VOI_“nome_della_regione”_1.mat` nella directory di lavoro. Procedendo così per tutte le zone di attivazione individuate dall'analisi di popolazione è possibile ottenere tutte le zone che andranno a comporre il modello DCM.

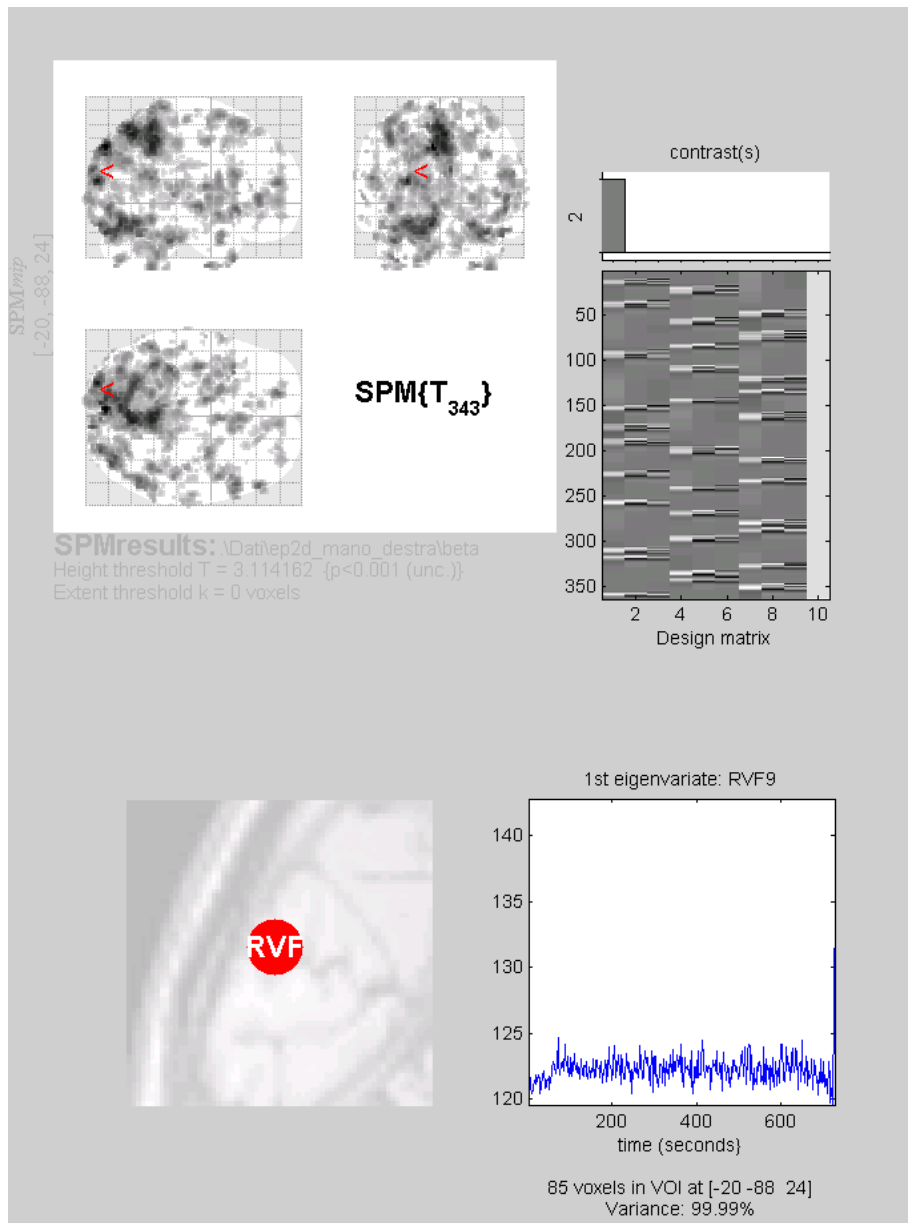


Figura 4.2.1: VOI relativa al campo visivo destro per il soggetti 21

### 4.3 Specifica e stima del modello DCM

A questo punto, definiti gli input, descritti dalla “multiple conditions matrix” specificata nell’analisi di primo livello, e le serie temporali, appena specificate, si può procedere nella definizione del modello DCM.

Nella nostra analisi i modelli considerati riguarderanno le zone di attivazione della mano destra o della mano sinistra separatamente, e gli input dei modelli saranno RVF\_RH LVF\_RH e BVF\_RH per la mano destra e RVF\_LH LVF\_LH e BVF\_LH per la mano sinistra.

Per ogni osservazione sperimentale, è possibile si presentino un numero infinito di modelli che possano spiegare i dati. Quindi è utile ricordare che i modelli non sono mai veri, e che lo scopo è effettuare una selezione tra modelli plausibili per determinare poi il modello che rappresenta il miglior compromesso tra accuratezza e complessità e che sia maggiormente generalizzabile.

La domanda che da porre è quante alternative di modelli plausibili esistono, infatti per piccoli sistemi sarà possibile indagare tutte le possibili alternative di architettura della connettività, tuttavia incrementando il numero di regioni e di input valutare tutte le possibili alternative diventa rapidamente impossibile nella pratica. Pertanto, una delle prime decisioni da prendere, mentre si conduce un'analisi DCM è produrre un set di modelli plausibili, a partire da conoscenze a priori sul sistema. Per garantire una chiara definizione e un'indagine sistematica del modello spaziale, è importante specificare le dimensioni del modello e costruire delle variazioni del modello a partire da queste dimensioni. La definizione dello spazio di modelli plausibili può derivare da considerazioni di principio o potrebbe derivare da informazioni provenienti da precedenti studi empirici tramite tecniche di neuroimaging su umani o animali.

Una volta scelto lo spazio dei possibili modelli, si può procedere nella specifica e nella stima del modello DCM tramite software SPM8, seguendo i passi che vengono riportati di seguito.

1. Premere il tasto `DYNAMIC CASUAL MODELLING`
2. Scegliere `SPECIFY`
3. Selezionare il file `SPM.mat` creato dall'analisi GLM
4. Nominare il modello: `DCM_???.mat`
5. Selezionare le VOI nell'ordine desiderato (per esempio `VOI_RVF_1`, `VOI_LVF_1`, `VOI_RH1_1`, `VOI_RH2_1`)
6. Includere RVF\_RH: `Yes`
7. Includere LVF\_RH: `Yes`
8. Includere BVF\_RH: `Yes`
9. Specifica del tempo di ripetizione TR: `2 sec`
10. Specifica del tempo di echo TE: `0.3 sec`
11. Selezionare il tipo di effetti modulatori: `bilineare`
12. Selezione del numero di stati per regione: `1`
13. Presenza di effetti stocastici: `no`

14. Definizione delle connessioni intrinseche
15. Specifica delle zone in cui lo stimolo RVF\_RH ha effetto diretto
16. Specifica delle zone in cui lo stimolo LVF\_RH ha effetto diretto
17. Specifica delle zone in cui lo stimolo BVF\_RH ha effetto diretto

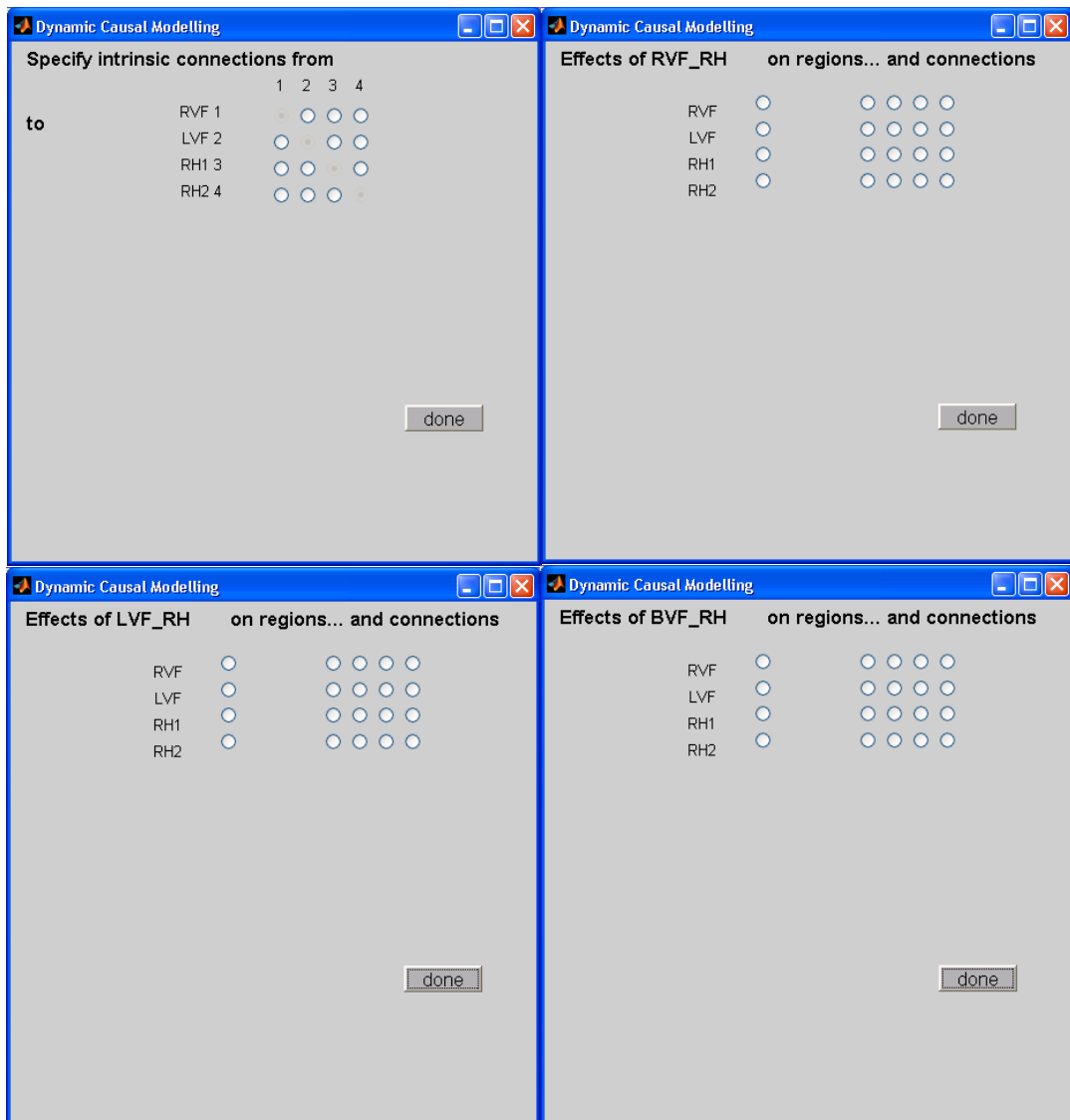


Figura 4.3.1: Specifica del modello, dei legami intrinsechi, degli effetti estrinsechi e degli effetti modulatori

A questo punto il processo di specifica del modello è concluso, e si può procedere con la stima dei parametri del modello.

1. Premere nuovamente il tasto DYNAMIC CASUAL MODELLING
2. Selezionare ESTIMATE
3. Selezionare il file appena creato DCM\_???.mat

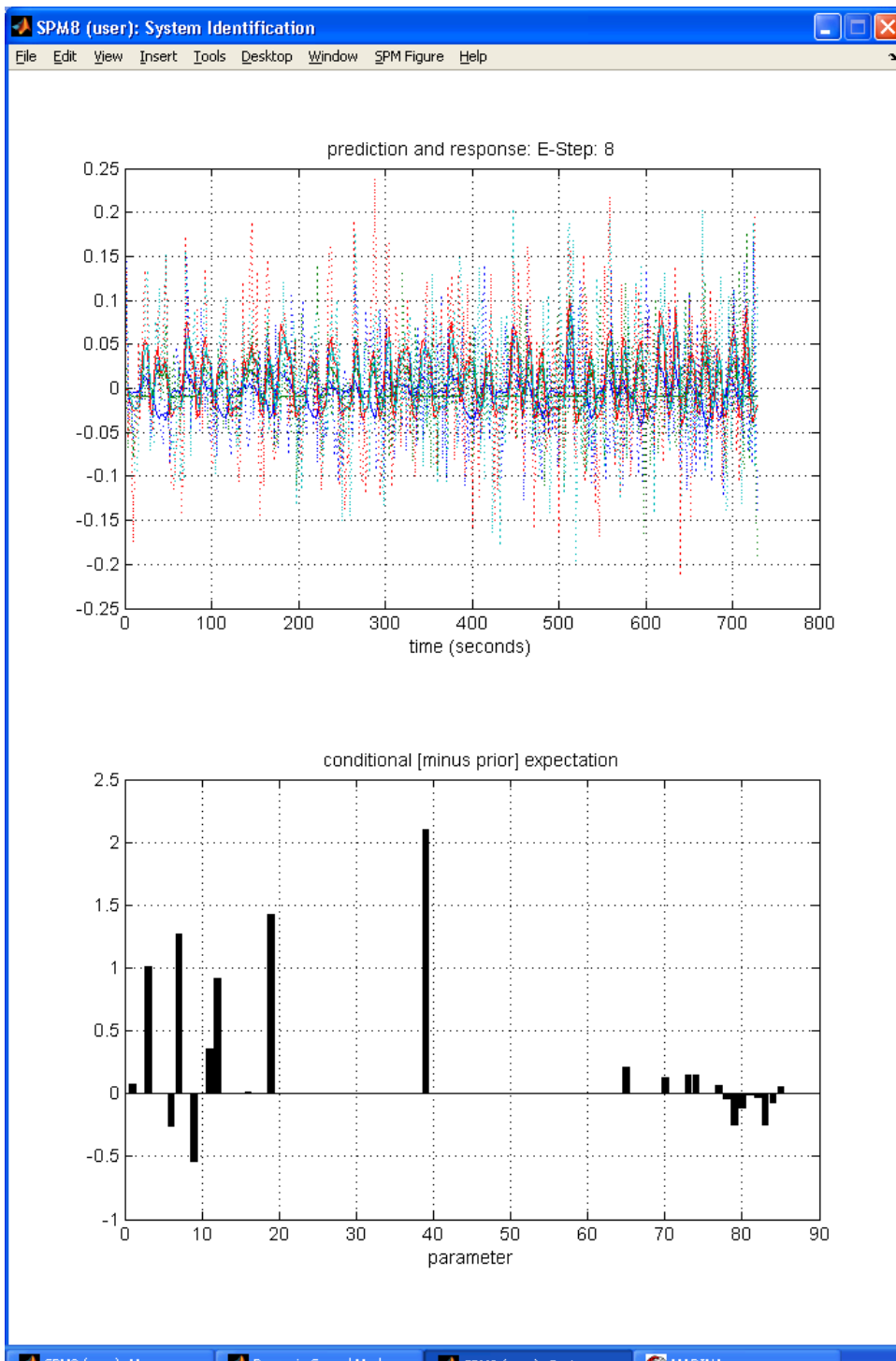


Figura 4.3.2: Esempio di finestra grafica finale, a conclusione della stima di un modello

Una volta completata la stima, è possibile visionare i risultati ottenuti nel modo seguente:

1. Premere nuovamente il tasto DYNAMIC CASUAL MODELLING
2. Selezionare REVIEW
3. Selezionare il modello di cui si desidera rivedere i risultati



A questo punto si hanno a disposizione diverse opzioni, per esempio è possibile vedere il fit del modello selezionando “Outputs” o le stime dei parametri per le connessioni intrinseche “Intrinsic Connections” o le stime dei parametri riguardanti gli effetti estrinseci o modulatori degli input (“Effects of RVF\_RH”, “Effects of LVF\_RH”, “Effects of BVF\_RH” o “Effects of RVF\_LH”, “Effects of LVF\_LH”, “Effects of BVF\_LH”).

Un ulteriore metodo per accedere ai risultati, a livello della command window di Matlab, è quello di caricare il modello e ispezionare le stime dei parametri direttamente contenute nella struct DCM.

```

% Expects
%-----
%
% DCM.a;           % switch on endogenous connections
% DCM.b;           % switch on bilinear modulations
% DCM.c;           % switch on exogenous connections
% DCM.U;           % exogenous inputs
% DCM.Y;           % responses
% DCM.Y.X0;        % confounds
% DCM.n;           % number of regions
% DCM.v;           % number of scans
%
% Options
%-----
% DCM.options.two_state      % two regional populations (E and I)
% DCM.options.stochastic    % fluctuations on hidden states
% DCM.options.nonlinear      % interactions among hidden states
% DCM.options.nograph       % graphical display
% DCM.options.P              % Starting estimates for parameters
% DCM.options.W              % noise log-precision (hidden-states)
% DCM.options.V              % noise log-precision (hidden-causes)
% DCM.options.s              % smoothness of random fluctuations
%
% Evaluates:
%-----
% DCM.M                    % Model structure
% DCM.Ep                   % Condition means (parameter structure)
% DCM.Cp                   % Conditional covariances
% DCM.Vp                   % Conditional variances
% DCM.Pp                   % Conditional probabilities
% DCM.H1                   % 1st order hemodynamic kernels
% DCM.H2                   % 2nd order hemodynamic kernels
% DCM.K1                   % 1st order neuronal kernels
% DCM.K2                   % 2nd order neuronal kernels
% DCM.R                    % residuals
% DCM.y                    % predicted data
% DCM.T                    % Threshold for Posterior inference
% DCM.Ce                   % Error variance for each region
% DCM.F                    % Free-energy bound on log evidence
% DCM.ID                   % Data ID
% DCM.AIC                  % Akaike Information criterion
% DCM.BIC                  % Bayesian Information criterion

```

## 4.4 Metodi di inferenza sulla struttura del modello a livello di gruppo

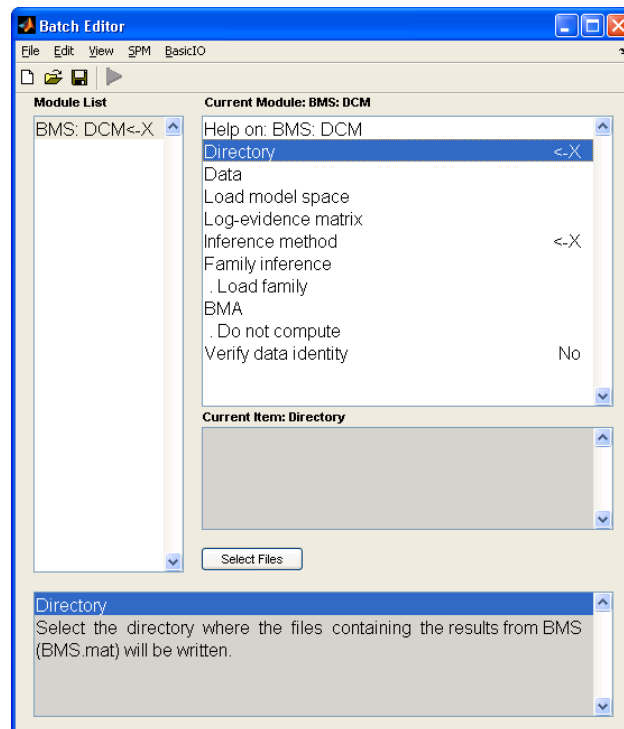
Esistono molteplici metodi per effettuare una selezione Bayesiana del modello a livello di gruppo. E' necessario effettuare una scelta tra un'analisi a effetti fissi (FFX) ed effetti random (RFX).

In caso dell'analisi FFX si assume che il modello ottimale sia lo stesso per ogni soggetto nella popolazione. Questa ipotesi si assume quando viene studiato un meccanismo fisiologico che probabilmente non vari tra i soggetti analizzati. Per esempio l'approccio FFX a livello di gruppo è stato usato per indagare le relazioni sulle connessioni anatomiche e la forza tra gli accoppiamenti funzionali nel sistema visuale.

Tuttavia, assumere che il modello ottimale sia un effetto fisso nella popolazione non sempre può essere appropriato. Per esempio, nell'analisi di meccanismi pato-fisiologici oppure trattando task cognitivi che vengono eseguiti con diverse strategie cognitive, è più appropriato adottare una strategia di confronto a effetti random (RFX). Questo metodo stima la probabilità a posteriori dei modelli in competizione, a partire dai dati di soggetti provenienti da una popolazione, rendendo così possibile calcolare quanto sia probabile che uno specifico modello abbia generato i dati di un soggetto scelto casualmente. Valutazioni basate su dati empirici hanno mostrato come questo metodo risulti robusto e accurato, e a differenza dell'analisi a effetti fissi, i soggetti outliers risultino avere un impatto minore sul risultato.

Dunque dopo aver stimato più modelli e aver scelto il metodo di inferenza è possibile effettuare il confronto Bayesiano seguendo i passi descritti di seguito:

1. Premere il tasto "DYNAMIC CASUAL MODELLING"
2. Scegliere "COMPARE"
3. Inserire i modelli da confrontare della sezione "DATA"
4. Scegliere il metodo di inferenza "FFX" o "RFX"



**Figura 4.4.1: Batch Editor: Bayesian Model Selection**

A questo punto apparirà una finestra contenente un istogramma delle probabilità a posteriori dei modelli a confronto.

## 4.5 Metodi di inferenza sui parametri del modello a livello di gruppo

Quando si analizzano le stime di parametri in un gruppo di soggetti, può risultare necessario per mettere a confronto due popolazioni di soggetti effettuare una media dei risultati ottenuti da modelli dinamici causali nella popolazione. I possibili approcci, proposti dalla teoria Bayesiana sono due: la media Bayesiana dei parametri (BPA) e la media Bayesiana del modello (BMA).

La prima procedura calcola la densità a posteriori per l'intero gruppo combinando le densità a posteriori individuali, considerando la densità a posteriori di un soggetto come la densità a priori del soggetto successivo (Garrido et al. 2007). I vantaggi di questa procedura sono tre: il primo è che calcola la covarianza a posteriori tra i parametri, il secondo è che, sotto ipotesi di informazioni a posteriori Gaussiane, il metodo risulta estremamente facile ed efficiente, e infine il terzo vantaggio è che il metodo produce una singola densità a posteriori per l'intero gruppo.

Tuttavia, il metodo BPA presenta anche degli inconvenienti (Kasses et al.). Uno dei potenziali problemi, in presenza di dati con un rapporto segnale rumore elevato e covarianza a posteriori pronunciata, la media Bayesiana può deviare sensibilmente dalla media del massimo a posteriori (MAP) stimata tra i soggetti.

L'approccio alternativo è il metodo di media Bayesiana del modello (BMA)(Hoeting et al.,1999). Questo approccio abbandona la dipendenza dell'inferenza sui parametri di un particolare modello scelto. Infatti, questo approccio fa uso dell'intero spazio di modelli o di una famiglia di modelli (Penny et al.), e calcola la media pesata di ogni parametro del modello, dove il peso è dato dalla probabilità a posteriori di ogni modello. Questa procedura rappresenta un'utile alternativa, particolarmente quando nessuno dei modelli considerati emerge come il migliore tra i modelli in esame. In questo caso, è possibile tenere in considerazione l'incertezza sulla struttura del modello mettendo insieme le informazioni pesate provenienti da tutti i modelli.

Ricapitolando, esistono due principali approcci per fare inferenze a livello di gruppo sui parametri di uno specifico modello. Il primo approccio, prevede l'uso del metodo BPA, e necessita il raggiungimento di un modello ottimale in una prima analisi BMS, il secondo possibile approccio è l'uso del metodo BMA che compie una media pesata di ogni parametro del modello, dove il peso viene determinato dalla probabilità a posteriori di ogni modello.

Per effettuare un'analisi BPA è necessario effettuare i seguenti passaggi:

1. Premere il tasto "DYNAMIC CASUAL MODELLING"
2. Scegliere "AVERAGE"
3. Scegliere "BPA"
4. Selezionare il modello di cui si desidera calcolare la media bayesiana dei parametri nei diversi soggetti (ovviamente se la struttura del modello non dovesse essere uguale per tutti i soggetti la stima non andrebbe a buon fine)
5. Nominare a piacere il modello: DCM\_avg\_???.mat

Successivamente sarà possibile visionare il risultato ottenuto con la stessa procedura precedentemente indicata per visionare i risultati di un modello DCM.

Se il tipo di analisi che si preferisce è la BMA allora i passi da seguire sono:

1. Premere il tasto "DYNAMIC CASUAL MODELLING"
2. Scegliere "COMPARE"

3. Scegliere la directory in cui salvare i risultati nella sezione DIRECTORY
4. Inserire i modelli da confrontare nella sezione DATA
5. Scegliere il metodo di inferenza "FFX" o "RFX"
6. Alla voce BMA selezionare "Choose family" (di default impostato su "Do not compute")
7. Accettare l'opzione "Winning family"

I risultati dell'analisi BMA saranno salvati nel file BMS.mat, e visualizzarli sarà possibile seguendo i passaggi sotto-descritti:

1. Premere il tasto "DYNAMIC CASUAL MODELLING"
2. Scegliere "AVERAGE"
3. Scegliere "BMA"
4. Selezionare il file "BMS.mat" appena creato

A questo punto verranno visualizzate sulla finestra dei grafici di SPM gli istogrammi rappresentanti la densità a posteriori di ogni parametro.



## Cap. 5      **Descrizione e Analisi dei Risultati**

In questo capitolo verranno descritti le ipotesi fatte e le metodologie seguite al fine di ottenere modelli dinamici causali, seguendo le procedure descritte nei capitoli precedenti.

In base ai dati a nostra disposizione, e in base alle zone di attivazione ottenute sono stati elaborati modelli distinti per la mano destra e per la mano sinistra. Inoltre, nella nostra analisi sono stati creati in primo luogo modelli comprendenti esclusivamente le due zone di attivazione della mano destra e della mano sinistra, successivamente sono state aggiunte, nei modelli, le zone di attivazione del campo visivo destro e sinistro.

### **5.1    Modelli Dinamici Causali per le zone di attivazione della mano destra**

In questo paragrafo verranno descritte le procedure seguite per definire gli effetti estrinseci, i legami intrinseci e gli effetti modulatori che definiscono il modello dinamico causale relativo alle due zone di attivazione della mano destra.

#### **5.1.1    Informazioni a priori**

Prima di procedere con la stima e la specifica del modello DCM, sono state verificate le possibili connessioni anatomiche tra le due zone di attivazione della mano destra. Le due zone attive in questo caso sono la circonvoluzione precentrale e postcentrale dell'emisfero sinistro, situata nella corteccia motoria e il lobo 4-5 del cervelletto nell'emisfero destro.

Un interessante articolo di O'Reilly et al. del 2009, mette in luce le possibili connessioni funzionali tra il cervelletto e la corteccia cerebrale, mediante l'analisi di mappe di correlazione. In particolare lo studio mette in luce quali voxel del cervelletto e della corteccia motoria mostrano la più forte connettività funzionale. In questo studio il lobo V, e marginalmente il lobo IV, del cervelletto mostra una forte connessione con la corteccia motoria. Un secondo risultato

dello stesso studio mette in evidenza la lateralizzazione della connettività tra cervello e cervelletto, che porta dunque a una connettività maggiore tra la corteccia motoria dell'emisfero destro e il cervelletto dell'emisfero sinistro, e viceversa.

Lo studio di Salamon et al del 2007 invece, tracciando una mappa della materia bianca del cervelletto tramite tecniche DTI, mette in luce come nella porzione superiore del cervelletto, in cui è posizionato il lobo 4-5, si sviluppi un fascio di materia bianca, detto peduncolo cerebellare superiore, il quale mette in comunicazione il cervelletto con la corteccia motoria.

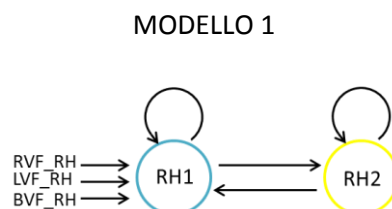
Dalle informazioni ricavate da questi studi possiamo ipotizzare la presenza di un possibile legame tra le due zone di attivazione del cervello.

### 5.1.2 Configurazione degli stimoli di ingresso

Al fine di definire gli effetti estrinseci provocati dagli stimoli sperimentali, come suggerito dalla teoria di Friston, è stata fatta l'ipotesi che ogni stimolo provochi una risposta neuronale e che agisca come stimolo estrinseco esclusivamente su di una zona del modello.

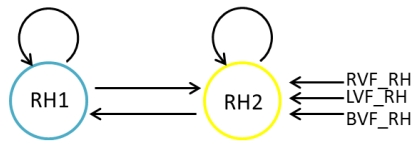
In questa prima fase, sono stati generati e successivamente confrontati modelli con legame intrinseco biunivoco tra le due zone, nessun effetto modulatorio, e sono state testate tutte le possibili diverse combinazioni degli effetti estrinseci degli stimoli RVF\_RH, LVF\_RH e BVF\_RH, tenendo conto delle ipotesi appena fatte.

Sotto queste ipotesi, ogni modello raggiunge lo stesso numero di parametri e gli stessi legami intrinseci, così facendo il confronto tra modelli può mettere in luce la miglior combinazione di stimoli estrinseci.

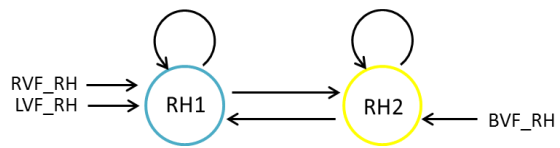




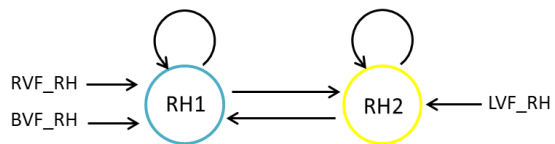
### MODELLO 2



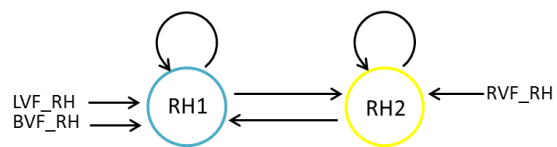
### MODELLO 3



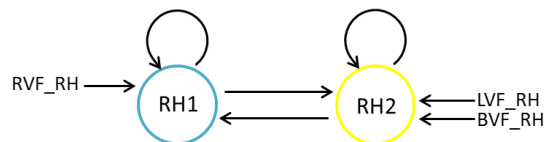
### MODELLO 4



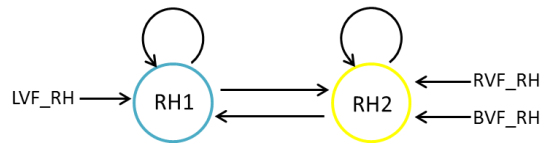
### MODELLO 5



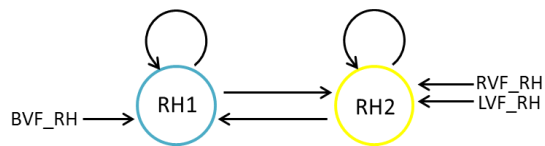
### MODELLO 6



### MODELLO 7



### MODELLO 8



**RH1:** Circonvoluzione Precentrale Postcentrale Sx

**RH2:** Lobo 4-5 cervelletto Dx

Per effettuare il confronto tra modelli, è stato scelto il confronto agli effetti random, preferito agli effetti fissi perché meno sensibile agli outliers, quindi avendo solamente quattro soggetti a disposizione il metodo a effetti random risulta più affidabile e adatto per un'analisi di popolazione.

Il confronto tra modelli mette in luce una chiara predominanza del modello numero uno, rispetto agli altri modelli che presentano una minore probabilità a posteriori.

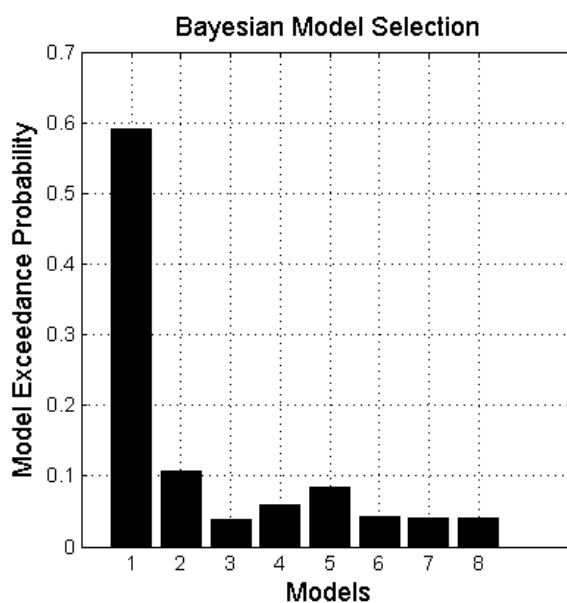
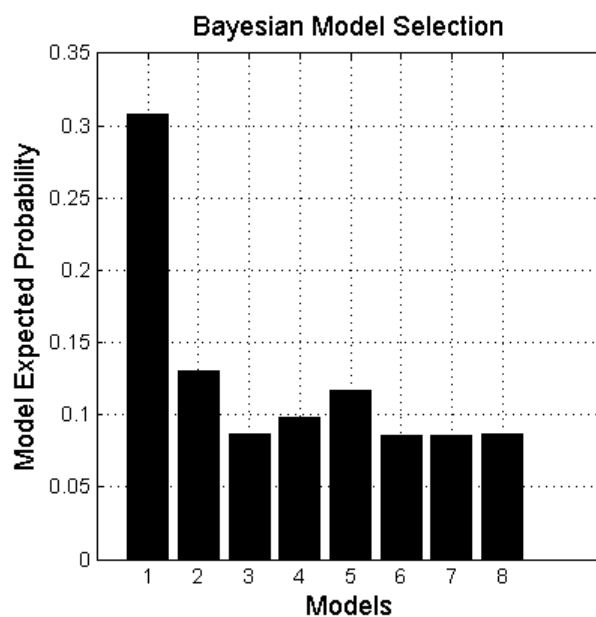
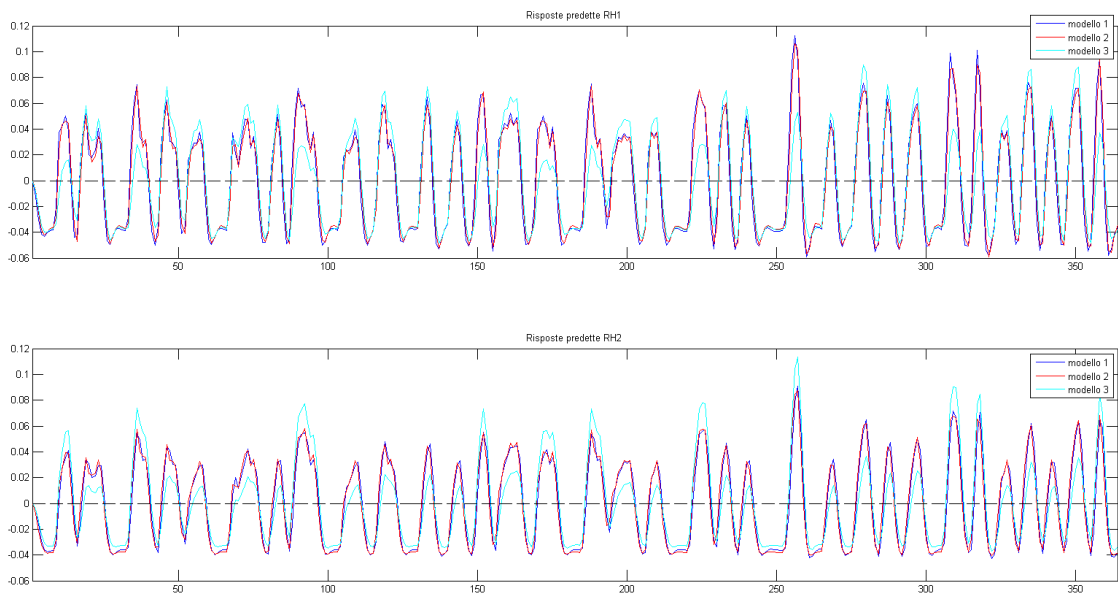


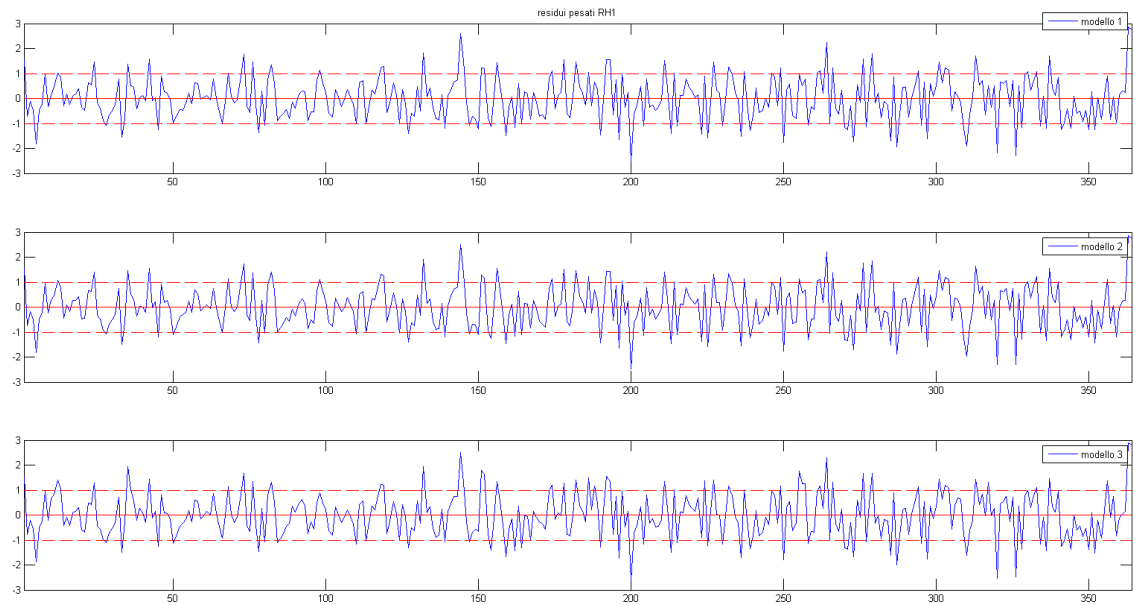
Figura 5.1.2.1: Risultato del confronto tra gli otto modelli in esame

Successivamente è stata svolta la media bayesiana dei parametri per i tre modelli che presentano le più alte probabilità a posteriori, cioè il numero uno due e cinque, in modo tale da poter mettere a confronto il fit e i residui pesati dei modelli.

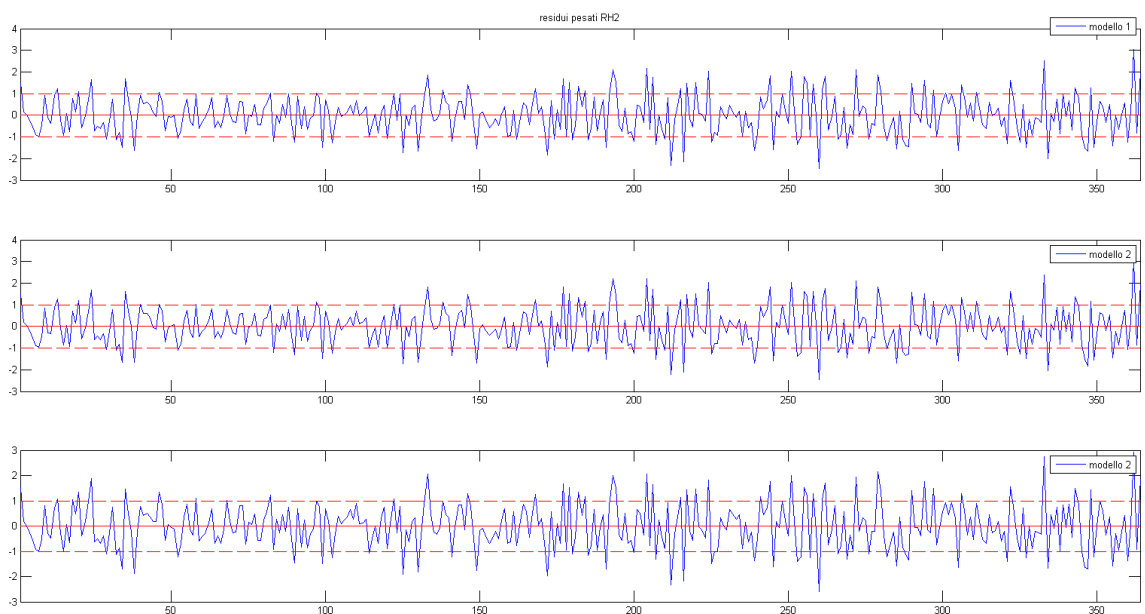


**Figura 5.1.2.2: Confronto tra risposte predette della circonvoluzione precentrale e postcentrale sx (RH1) e del lobo 4-5 cervelletto dx (RH2)**

A seguito di un'ispezione visiva si nota come il fit dei modelli uno e due siano più simili tra loro, mentre il fit del modello cinque risulta sensibilmente diverso. Dunque, mettendo a confronto le risposte predette dei tre modelli, si nota come la risposta predetta del modello due si differenzi molto poco dalla risposta del modello uno, nonostante il precedente confronto RFX abbia messo in evidenza solo il modello uno.



**Figura 5.1.2.3: Residui pesati della risposta predetta della circonvoluzione precentrale e postcentrale sx (RH1)**



**Figura 5.1.2.4: Residui pesati della risposta predetta del lobo 4-5 cervelletto dx (RH2)**

Dall'osservazione dei residui pesati dei tre modelli mediati, si nota come questi risultino senza dubbio bianchi, scorrelati, e compresi nella fascia  $\pm 1$ . Il modello numero uno e due però, presentano entrambi residui pesati maggiormente compresi nella fascia  $\pm 1$ , il che conferma le migliori performance dei primi due modelli.

Dovendo scegliere il modello migliore, è stato scelto il modello che presenta il miglior fit e la più alta probabilità a posteriori, dunque il numero uno.

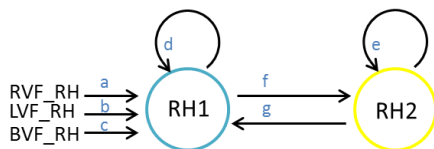
Riassumendo, cercando la migliore combinazione di ingresso degli stimoli, è stato ottenuto il miglior risultato ponendo tutti gli stimoli RVF\_RH, LVF\_RH e BVF\_RH agenti, come effetti estrinseci, sulla stessa zona di attivazione della mano destra corrispondente al circonvoluzione precentrale e postcentrale.

### 5.1.3 Legami Intrinseci

La domanda da porsi a questo punto riguarda i legami intrinseci tra le due zone. Il legame tra la circonvoluzione precentrale e postcentrale, e il lobo 4-5 del cervelletto potrebbe essere biunivoco, come ipotizzato nel paragrafo precedente, oppure il legame potrebbe risultare univoco. Avendo scelto un modello con ingressi collocati esclusivamente sulla corteccia motoria, verrà preso in considerazione solamente il legame univoco che parte dal circonvoluzione precentrale e postcentrale, e arriva al cervelletto.

La struttura dei due modelli in analisi, e i risultati ottenuti per tutti i soggetti, sono riportati di seguito.

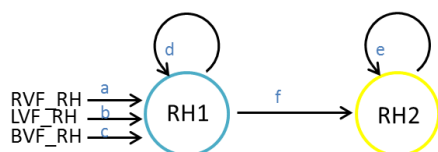
#### MODELLO 1



#### SOGGETTI DI CONTROLLO

	a		b		c		d		e		f		g	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.6	1.0	0.4	1.0	0.5	1.0	-0.9	1.0	-0.8	1.0	0.7	1.0	-0.7	1.0
48	0.3	1.0	0.4	1.0	0.4	1.0	-1.1	1.0	-1.0	1.0	0.2	0.6	-0.2	0.8
58	0.3	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	0.5	1.0	0.02	0.5
61	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.2	1.0	-1.0	1.0	0.1	0.7	-0.2	0.6
Avg	0.2	0.7	0.1	0.6	0.2	0.6	-0.8	1.0	-0.7	1.0	0.5	1.0	0.1	1.0

## MODELLO 2



### SOGGETTI DI CONTROLLO

	a		b		c		d		e		f	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.5	1.0	0.4	1.0	0.4	1.0	-1.2	1.0	-1.0	1.0	0.8	1.0
48	0.3	1.0	0.3	1.0	0.4	1.0	-1.1	1.0	-1.0	1.0	0.2	0.8
58	0.3	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	0.6	1.0
61	0.1	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.2	1.0	-1.0	1.0	0.1	0.7
Avg	0.2	0.9	0.2	0.6	0.2	0.7	-0.8	1.0	-0.8	1.0	0.6	1.0

**\*val = stima, % = grado di affidabilità della stima**

Osservando i risultati ottenuti, è possibile vedere come gli effetti estrinseci, rappresentati dai parametri a, b e c, abbiano tutti un effetto positivo sul sistema e presentino valori uniformi tra loro.

Gli accoppiamenti intrinseci che ogni zona presenta con se stessa invece, presentano valori negativi, ciò significa che queste “auto-conessioni” hanno effetto inibitorio sulle zone stesse.

Poniamo ora l’attenzione sul legame biunivoco del modello 1 in esame, oppure il legame univoco del modello 2. In entrambi i modelli il parametro f assume valori positivi per tutti i soggetti, ma in ciascun modello il grado di affidabilità della stima non raggiunge la soglia del 90% in due soggetti su quattro. Il parametro g invece, presente solo nel modello uno, assume valori negativi ad eccezione del soggetto 58, e il grado di affidabilità della stima raggiunge la soglia del 90% solo nel caso del soggetto 21. Quindi il legame che congiunge il cervelletto alla circonvoluzione precentrale e postcentrale, se presente, ha effetto inibitorio.

Per valutare quale tra i due modelli risulti migliore, dopo aver eseguito il confronto tramite software SPM, sono stati valutati i fit dei due diversi modelli e i residui pesati.

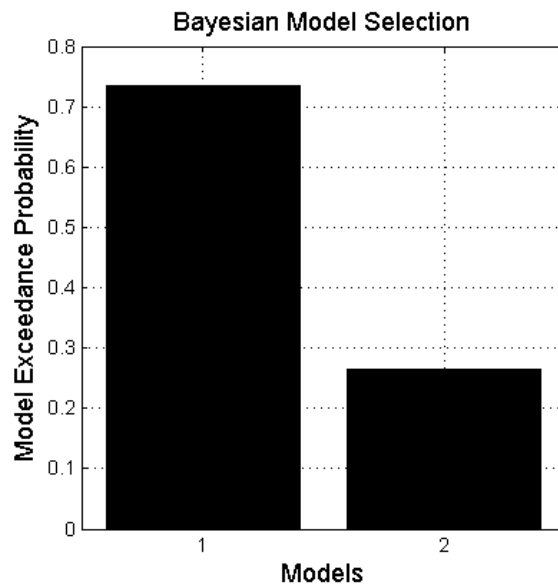
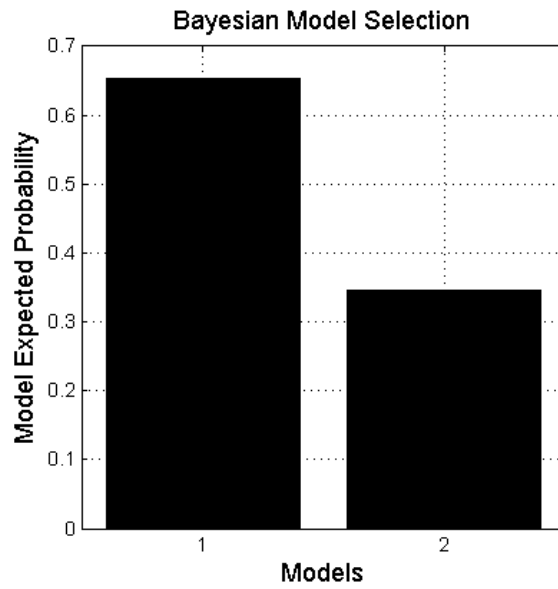
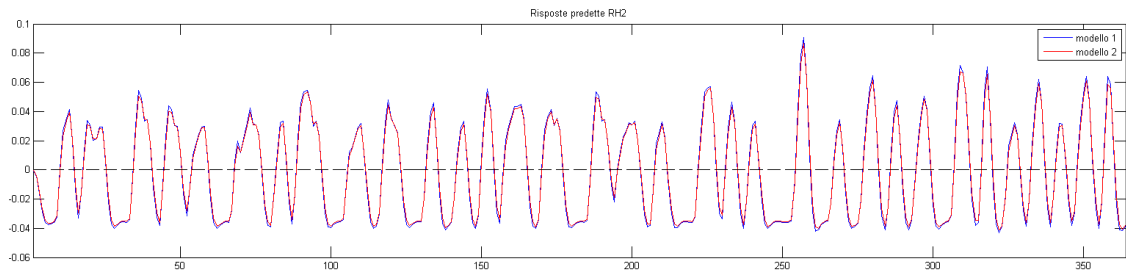
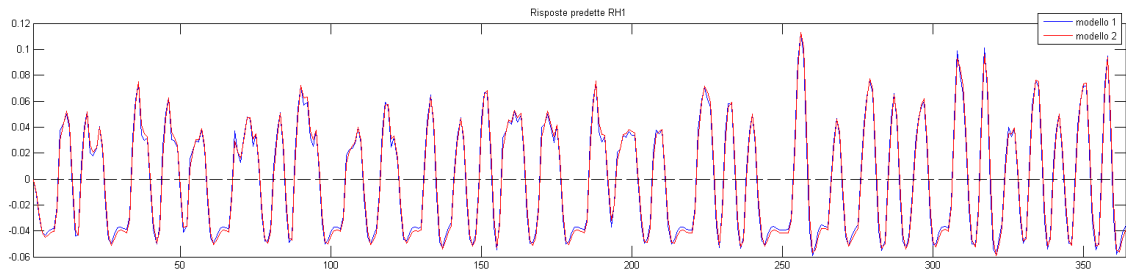


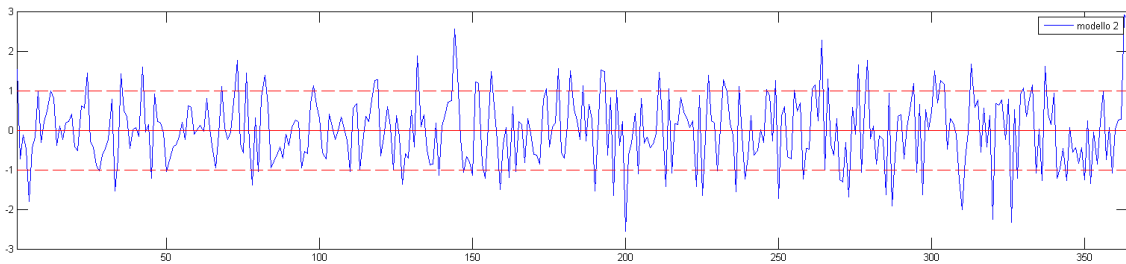
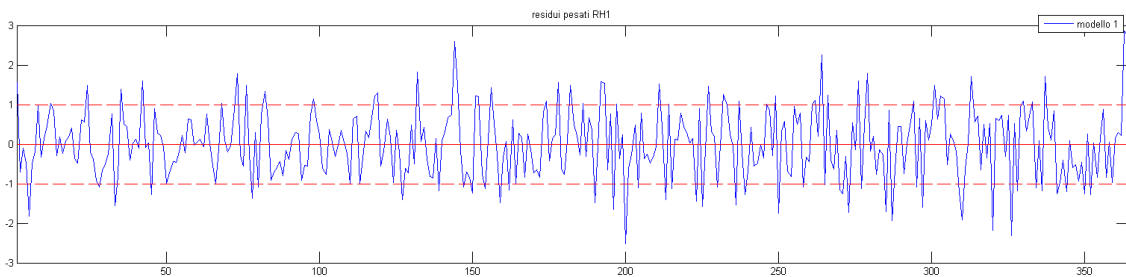
Figura 5.1.3.1: Confronto tra i due modelli in esame

Il confronto su tutti i soggetti a disposizione mediante il metodo agli effetti random (RFX), evidenzia il modello 1 come il modello con maggiore probabilità a posteriori.

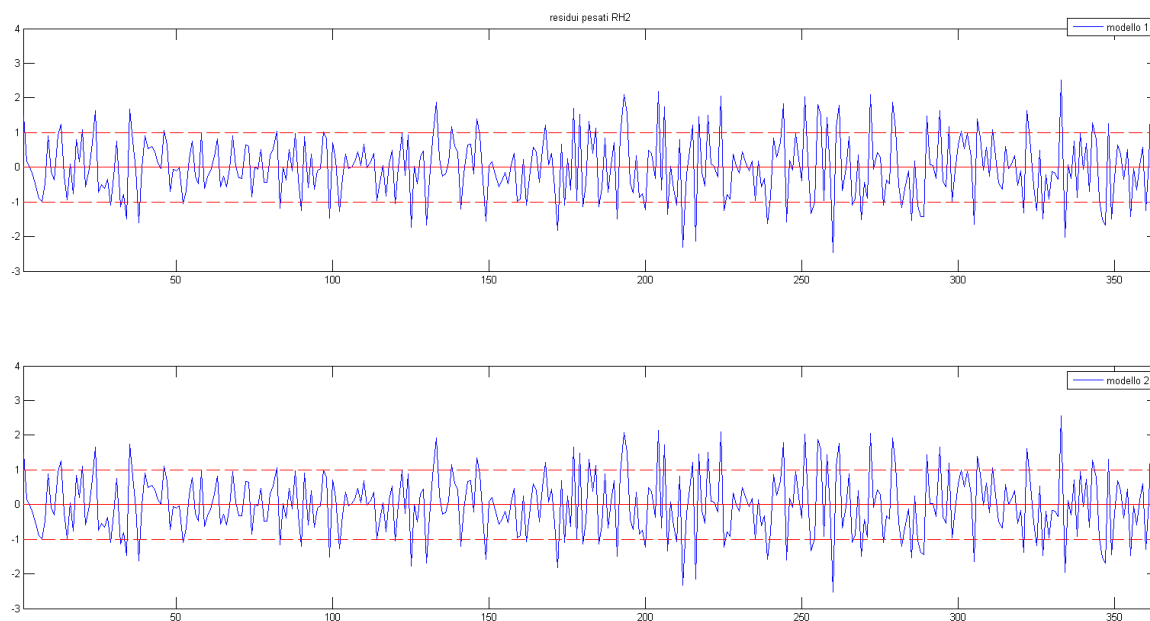




**Figura 5.1.3.2: Confronto tra risposte predette della circonvoluzione precentrale e postcentrale sx (RH1) e il lobo 4-5 del cervelletto (RH2)**



**Figura 5.1.3.3: Residui pesati della risposta predetta della circonvoluzione precentrale e postcentrale dx(RH1)**



**Figura 5.1.3.4: Residui pesati della risposta predetta del lobo 4-5 del cervelletto dx (RH2)**

Nonostante il risultato ottenuto dal confronto agli effetti random, è interessante notare come il fit del modello due risulti molto simile al fit del primo modello. Inoltre anche i residui pesati del modello due, risultano bianchi, scorrelati e compresi nella fascia  $\pm 1$ , in modo del tutto simile ai residui pesati del modello 1.

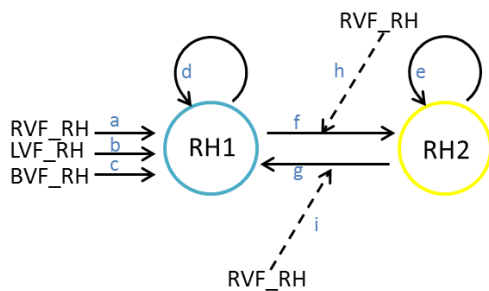
In conclusione, il modello che viene ritenuto ottimale e verrà sviluppato è il modello 1, ma si potrà ritenere utile l'utilizzo del modello 2, nel caso in cui, l'aggiunta di nuovi parametri o l'aggiunta di altre zone di attivazione nel modello, possa portare a una sovra-parametrizzazione dello stesso.

#### **5.1.4 Effetti Modulatore**

Dopo aver individuato i possibili effetti estrinseci degli stimoli, e i possibili legami intrinseci, ultimi effetti da individuare sono i possibili effetti modulatore, ovvero i termini componenti della matrice B, fino ad ora considerata nulla.

Dapprima sono stati aggiunti alla struttura del modello 1 gli effetti modulatori agenti sul legame biunivoco tra circonvoluzione precentrale e postcentrale e cervelletto. In secondo luogo sono invece stati considerati i possibili effetti modulatori degli stimoli sulle auto-connessioni delle due zone. I modelli e i risultati ottenuti sono stati riportati di seguito.

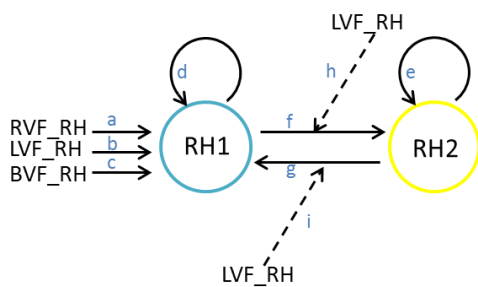
### MODELLO 1.1



#### SOGGETTI DI CONTROLLO

	a		b		c		d		e		f		g		h		i	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.6	1.0	0.4	1.0	0.5	1.0	-0.9	1.0	-0.8	1.0	0.7	1.0	-0.7	0.9	0.2	0.8	0.2	0.6
48	0.4	1.0	0.3	1.0	0.3	1.0	-1.1	1.0	-1.0	1.0	0.1	0.7	-0.2	0.7	0.8	0.9	-0.5	0.6
58	0.3	1.0	0.2	0.9	0.2	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	0.5	0.9	0.02	0.5	0.2	0.6	-0.3	0.6
61	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.2	1.0	-1.0	1.0	0.1	0.7	-0.2	0.6	-0.1	0.6	0.1	0.5
Avg	0.2	0.8	0.2	0.5	0.2	0.5	-0.8	1.0	-0.7	1.0	0.4	1.0	0.1	1.0	0.4	1.0	-0.3	0.6

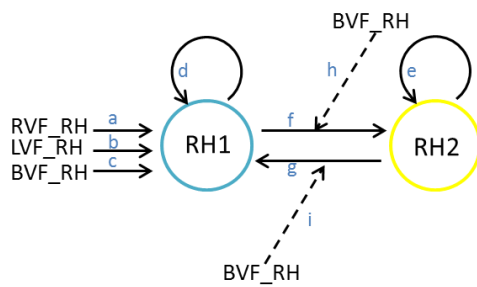
### MODELLO 1.2



#### SOGGETTI DI CONTROLLO

	a		b		c		d		e		f		g		h		i	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.6	1.0	0.4	1.0	0.5	1.0	-0.9	1.0	-0.7	1.0	0.7	1.0	-0.7	1.0	0.01	0.5	-0.6	0.6
48	0.3	1.0	0.3	1.0	0.3	1.0	-1.1	1.0	-1.0	1.0	0.2	0.9	-0.2	0.6	-0.2	0.7	0.2	0.6
58	0.3	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	0.6	1.0	0.02	0.5	0.8	0.7	-0.2	0.5
61	0.1	1.0	0.1	1.0	0.2	1.0	-1.2	1.0	-2.0	1.0	0.03	0.6	-0.03	0.5	0.5	0.8	-0.03	0.5
Avg	0.2	0.8	0.1	0.5	0.2	0.5	-0.8	1.0	-0.6	1.0	0.4	1.0	0.1	0.8	-0.01	1.0	-0.9	0.8

MODELLO 1.3



SOGGETTI DI CONTROLLO

	a		b		c		d		e		f		g		h		i	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.6	1.0	0.4	1.0	0.5	1.0	-0.9	1.0	-0.7	1.0	0.7	1.0	-0.7	1.0	-0.2	0.8	0.8	0.7
48	0.3	1.0	0.3	1.0	0.3	1.0	-1.1	1.0	-1.0	1.0	0.2	0.8	-0.1	0.6	-0.1	0.6	0.03	0.5
58	0.3	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	0.6	1.0	0.02	0.5	-0.3	0.6	-0.1	0.5
61	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.2	1.0	-1.0	1.0	0.1	0.7	-0.2	0.7	-0.2	0.9	0.1	0.5
Avg	0.2	0.8	0.1	0.6	0.2	0.6	-0.8	1.0	-0.7	1.0	0.5	1.0	0.05	0.9	-0.2	0.6	-0.4	0.7

**\*val = stima, % = grado di affidabilità della stima**

In primo luogo è possibile osservare che gli effetti estrinseci (a, b e c) mantengono valori positivi e un buon grado di affidabilità delle stime, i parametri d ed e invece mantengono valori negativi, il parametro f rimane positivo ed h negativo.

In secondo luogo, osservando i risultati ottenuti, è possibile notare come nei vari soggetti, gli effetti modulatori, rappresentati dai parametri h e i, non assumano valori uniformi tra loro all'interno della popolazione e come il loro segno sia non uniforme nei diversi soggetti in analisi.

Riguardo il grado di affidabilità delle stime, si può osservare come questo superi la soglia del 90% solo in pochi soggetti per quanto riguarda i parametri h, ma mai per quanto riguarda i parametri i. Si può dunque dedurre che l'aggiunta dell'effetto modulatorio di qualsiasi stimolo sperimentale agente sul legame intrinseco tra le due zone di attivazione della mano destra sia poco probabile.

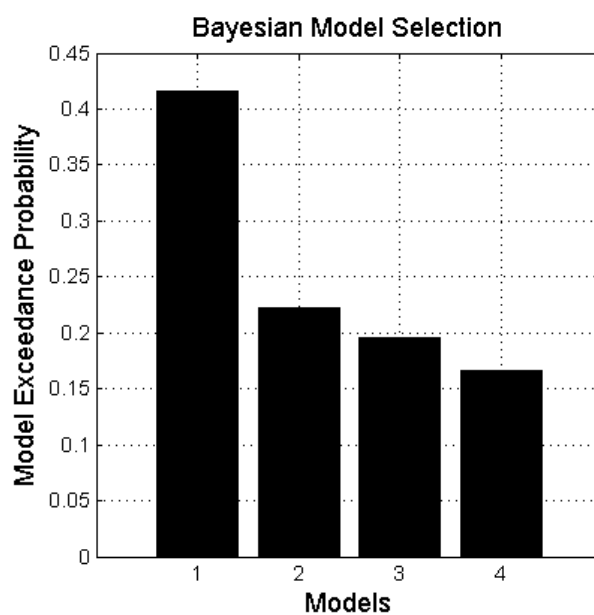
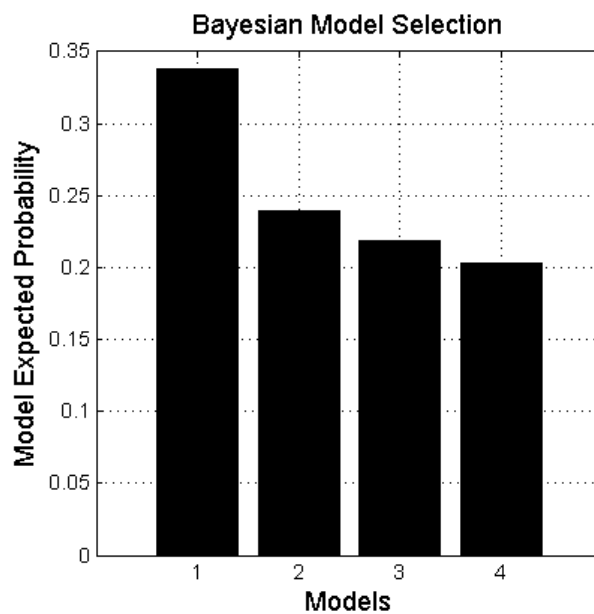
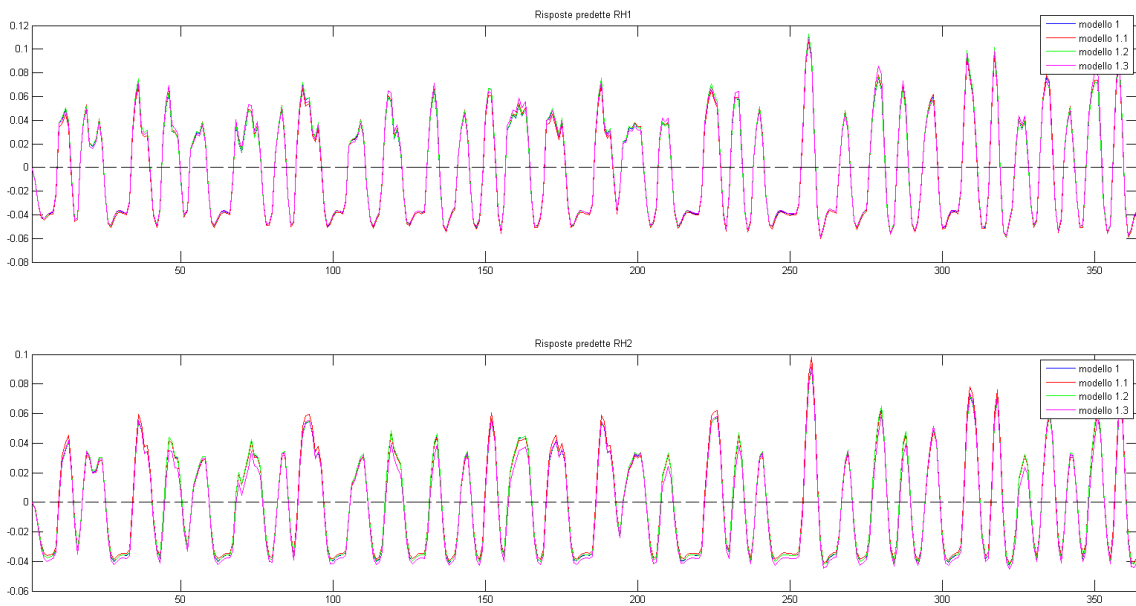


Figura 5.1.4.1: Confronto tra i quattro modelli in esame

Il confronto tra modelli, conferma l'ipotesi che gli effetti modulatori aggiunti nei modelli 1.1, 1.2 e 1.3 non apportino miglioramenti alla struttura del modello 1.

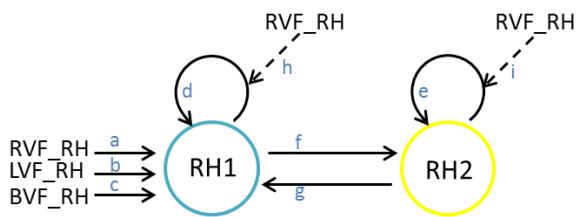
Ulteriore conferma, si ottiene confrontando le risposte predette dei modelli, come si vede nella figura sottostante nessuno dei tre modelli in esame apporta significative differenze al modello 1.



**Figura 5.1.4.2: Confronto tra risposte predette della circonvoluzione precentrale e postcentrale sx (RH1) e del lobo 4-5 del cervelletto dx (RH2)**

Passando all'analisi dei possibili effetti modulatori degli stimoli sperimentali sui legami di auto-connessione delle zone di attivazione i risultati sono i seguenti.

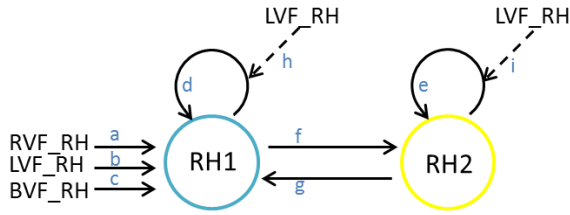
MODELLO 1.4



**SOGGETTI DI CONTROLLO**

	a		b		c		d		e		f		g		h		i	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
<b>21</b>	0.4	0.9	0.4	1.0	0.5	1.0	-0.9	1.0	-0.7	1.0	0.7	1.0	-0.7	1.0	0.5	0.6	0.9	0.8
<b>48</b>	0.4	0.9	0.3	1.0	0.3	1.0	-1.1	1.0	-1.0	1.0	0.2	0.8	-0.1	0.6	-0.6	0.6	-0.2	0.5
<b>58</b>	0.4	0.9	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	0.6	1.0	0.02	0.5	-0.8	0.7	0.1	0.5
<b>61</b>	0.1	0.9	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.2	1.0	-1.0	1.0	0.1	0.7	-0.2	0.6	-0.2	0.5	0.03	0.5
<b>Avg</b>	0.1	0.9	0.2	0.7	0.2	0.7	-0.9	1.0	-0.7	1.0	0.4	1.0	0.03	0.9	1.2	1.0	0.1	0.6

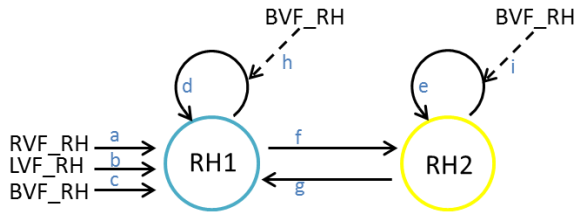
MODELLO 1.5



SOGGETTI DI CONTROLLO

	a		b		c		d		e		f		g		h		i	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.6	1.0	0.6	0.9	0.5	1.0	-0.9	1.0	-0.7	1.0	0.7	1.0	-0.7	1.0	-0.8	0.7	-0.5	0.6
48	0.3	1.0	0.4	0.9	0.3	1.0	-1.1	1.0	-1.0	1.0	0.2	0.8	-0.1	0.6	-0.2	0.6	0.1	0.5
58	0.3	1.0	0.2	1.0	0.2	0.9	-1.0	1.0	-0.9	1.0	0.5	1.0	0.02	0.5	-0.4	0.6	-0.1	0.5
61	0.2	1.0	0.1	0.9	0.2	1.0	-1.2	1.0	-1.0	1.0	0.1	0.7	-0.2	0.6	0.3	0.6	-0.1	0.5
Avg	0.2	0.8	0.2	0.7	0.2	0.6	-0.8	1.0	-0.7	1.0	0.4	1.0	0.04	0.9	-0.4	0.9	-0.9	0.8

MODELLO 1.6



SOGGETTI DI CONTROLLO

	a		b		c		d		e		f		g		h		i	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.5	1.0	0.4	1.0	0.8	1.0	-0.9	1.0	-0.7	1.0	0.7	1.0	-0.7	1.0	-1.3	0.8	1.1	1.0
48	0.3	1.0	0.3	1.0	0.4	0.9	-1.1	1.0	-1.0	1.0	0.2	0.8	-0.1	0.6	-0.4	0.6	0.01	0.5
58	0.3	1.0	0.2	1.0	0.2	0.9	-1.0	1.0	-0.9	1.0	0.5	1.0	0.02	0.5	-0.4	0.6	-0.1	0.5
61	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	0.9	-1.2	1.0	-1.0	1.0	0.1	0.7	-0.2	0.7	-0.1	0.5	0.1	0.5
Avg	0.2	0.8	0.1	0.6	0.2	0.7	-0.8	1.0	-0.6	1.0	0.4	1.0	0.0004	0.9	-0.6	0.9	0.7	0.9

**\*val = stima, % = grado di affidabilità della stima**

Come già visto nei modelli 1.1, 1.2 e 1.3 le stime dei valori dei parametri da a fino a g, non registrano particolari mutamenti, anche se i valori dell'affidabilità della stima del parametro g si abbassano.

Osservandi i risultati ottenuti, si può notare come anche in questo caso i parametri h e i non raggiungono mai valori di affidabilità superiori alla soglia. Oltretutto, dato che i parametri h e i in esame assumono valori di segno discorde all'interno della popolazione, anche la loro presenza è da considerarsi poco probabile.

Nonostante questo i modelli 1.4, 1.5 e 1.6 superano la probabilità a posteriori del modello 1, ma come accadeva per i modelli 1.1, 1.2 e 1.3 il confronto tra le risposte predette non mette in luce nessuna sostanziale miglioria dei modelli in questione rispetto al modello 1. Quindi si assume che, il modello dinamico causale migliore per le zone di attivazione della mano destra, sia il modello 1.

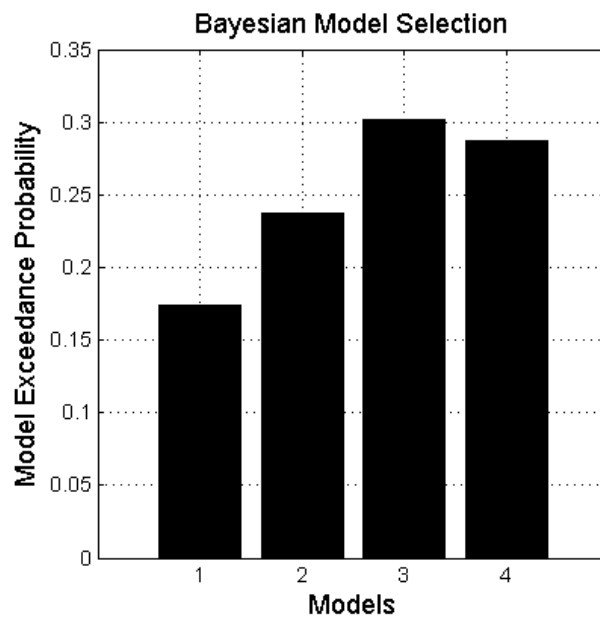
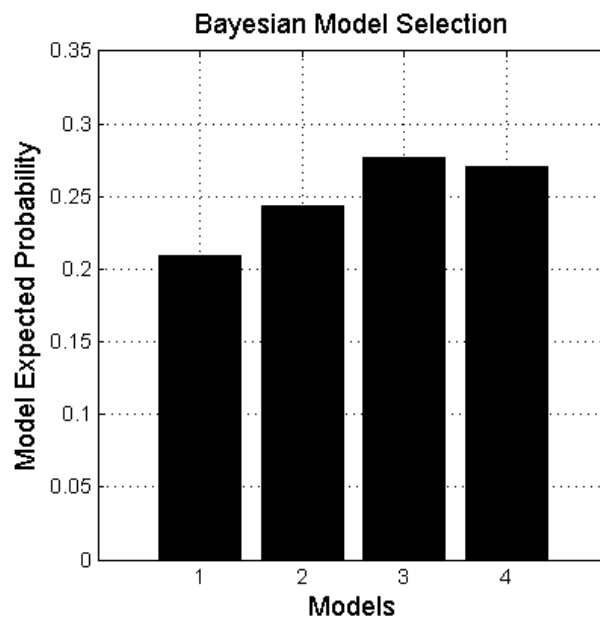
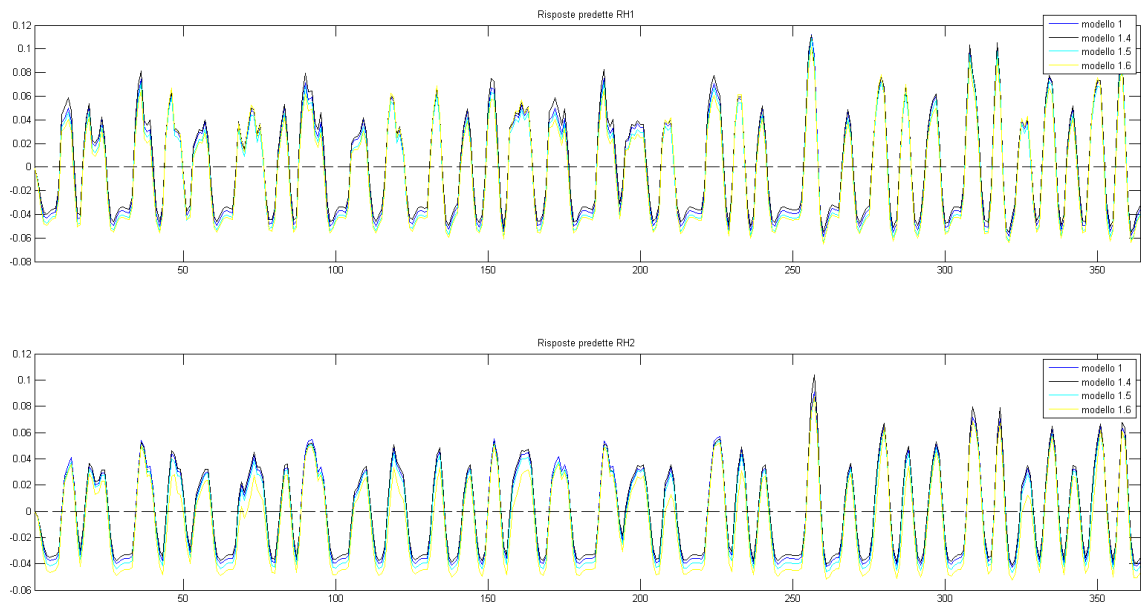


Figura 5.1.4.3: Confronto tra i quattro modelli in esame





**Figura 5.1.4.4: Confronto tra risposte predette della circonvoluzione precentrale e postcentrale sx (RH1) e del lobo 4-5 del cervelletto dx (RH2)**

## 5.2 Modelli Dinamici Causali per le zone di attivazione della mano sinistra

In questo paragrafo verranno ripercorsi gli stessi passi seguiti nei paragrafi precedenti al fine di trovare il modello che descriva nel miglior modo possibile i dati riguardanti le zone di attivazione della mano sinistra. Ricordiamo che le zone di attivazione per la mano sinistra sono la circonvoluzione precentrale e postcentrale nell'emisfero destro e il lobo 4-5 del cervelletto nell'emisfero sinistro.

### 5.2.1 Informazioni a Priori

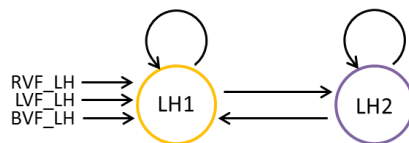
Essendo le zone di attivazione della mano sinistra speculari rispetto le zone di attivazione della mano destra, alla luce degli studi di O'Reily e Salamon, è possibile dedurre la presenza di un legame intrinseco tra la zona del circonvoluzione precentrale e postcentrale destro e il lobo 4-5 del cervelletto sinistro. Dunque, come in precedenza, le due zone di attivazione verranno considerate collegate tra loro.

### 5.2.2 Configurazione degli stimoli in ingresso

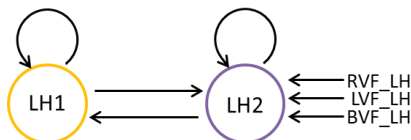
Al fine di trovare la configurazione ottimale degli effetti estrinseci, corrispondenti alle componenti della matrice C, sono state fatte le stesse ipotesi postulate per la mano destra. Quindi, ogni stimolo viene considerato come agente su una sola zona di attivazione, il legame tra le due zone viene considerato biunivoco e non vengono considerati effetti modulatori.

I modelli presi in esame vengono riportati di seguito.

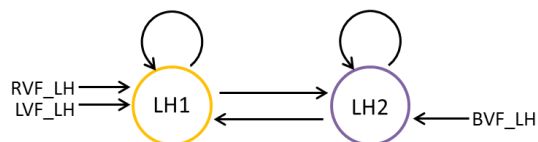
MODELLO 1



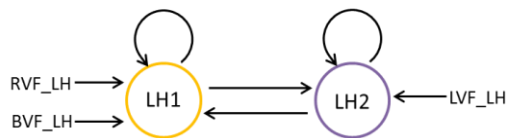
MODELLO 2



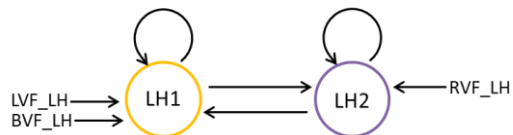
MODELLO 3



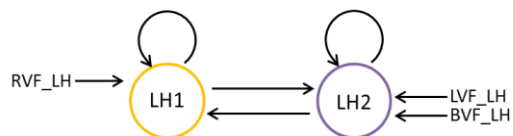
MODELLO 4



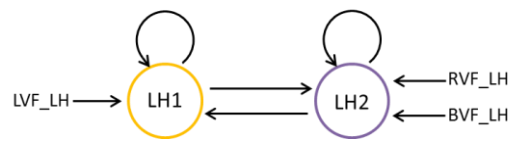
MODELLO 5



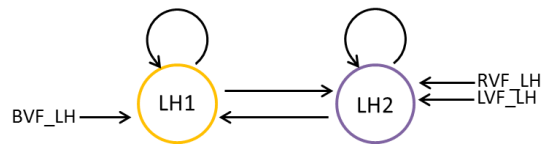
MODELLO 6



### MODELLO 7



### MODELLO 8



**LH1:** Circonvoluzione Precentrale Postcentrale Dx

**LH2:** Lobo 4-5 cervelletto Sx

Anche in questo caso, i modelli sono stati confrontati col metodo degli effetti random, più adatto a uno studio di popolazione. Il risultato proposto da SPM viene riportato nella figura sottostante.

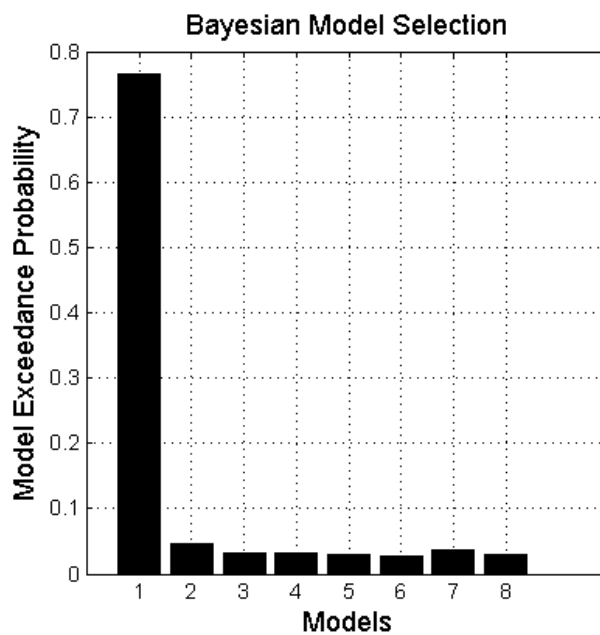
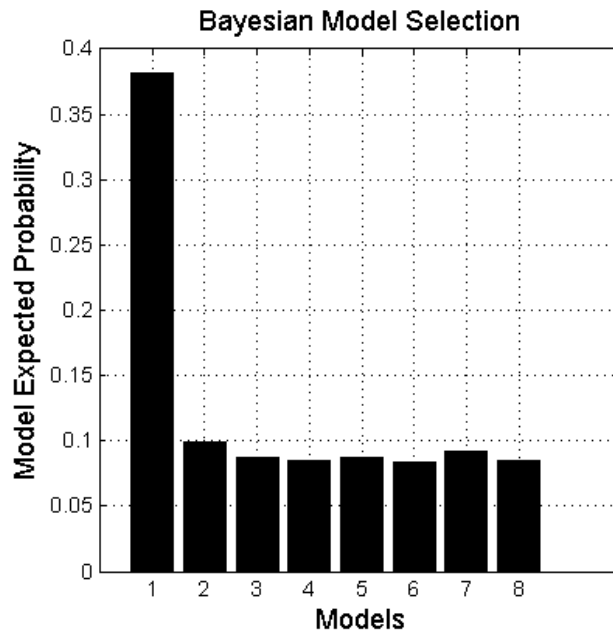


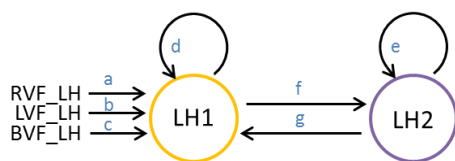
Figura 5.2.2.1: Confronto tra i modelli in esame

Come per le zone di attivazione della mano destra, il modello che presenta la maggior probabilità a posteriori è il modello numero 1. Il risultato ottenuto non stupisce dal momento che le zone attivate sono esattamente le stesse della mano destra ma ad emisferi invertiti. Dunque, anche in questo caso, la configurazione d'azione degli effetti estrinseci verrà considerata agente solo sulla zona del circonvoluzione precentrale e postcentrale.

### 5.2.3 Legami Intrinseci

Una volta determinata la matrice C, si passa alla determinazione della matrice riguardanti i legami intrinseci. Come già effettuato in precedenza verranno considerati due modelli. Il primo modello prevede un legame biunivoco tra la zona motoria e lobo 4-5 del cervelletlo, mentre il secondo modello prevede un legame univoco in partenza dalla zona della prima zona verso la seconda.

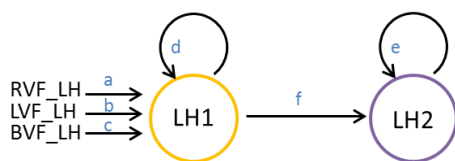
#### MODELLO 1



#### SOGGETTI DI CONTROLLO

	a		b		c		d		e		f		g	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.6	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0	-0.6	1.0	-0.4	1.0	0.6	1.0	-0.9	1.0
48	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.1	1.0	-1.0	1.0	0.6	1.0	-0.7	1.0
58	0.5	1.0	0.4	1.0	0.3	1.0	-1.0	1.0	-0.1	1.0	0.7	1.0	-0.9	0.6
61	0.1	1.0	0.1	1.0	0.2	1.0	-1.1	1.0	-0.8	1.0	0.6	1.0	-0.5	0.9
Avg	0.1	0.9	0.1	0.9	0.1	1.0	-0.6	1.0	-0.5	1.0	0.6	0.5	-0.2	1.0

#### MODELLO 2



#### SOGGETTI DI CONTROLLO

	a		b		c		d		e		f	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.5	1.0	0.4	1.0	0.4	1.0	-1.3	1.0	-0.9	1.0	0.9	1.0
48	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.2	1.0	-1.0	1.0	0.5	1.0
58	0.4	1.0	0.3	1.0	0.3	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	0.7	1.0
61	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	-1.2	1.0	-0.9	1.0	0.5	1.0
Avg	0.1	0.6	0.1	0.8	0.1	0.8	-0.8	1.0	-0.8	0.8	0.8	1.0

In primo luogo osserviamo che, come per i modelli 1 e 2 della mano destra, le stime degli effetti estrinseci (a, b, c) mostrano valori positivi, le auto-conessioni (d, e) delle due zone mostrano

valori di stima negativi, il parametro  $f$  mantiene valori di stima positivi mentre il parametro  $g$  negativi. Anche in questo caso quasi tutti gli indici del grado di affidabilità delle stime superano la soglia del 90%, infatti l'unica eccezione si presenta per il parametro  $g$  del soggetto 58. Confrontando i due modelli, sempre tramite il metodo degli effetti random, il modello con le maggior probabilità risulta sempre il modello numero 1.

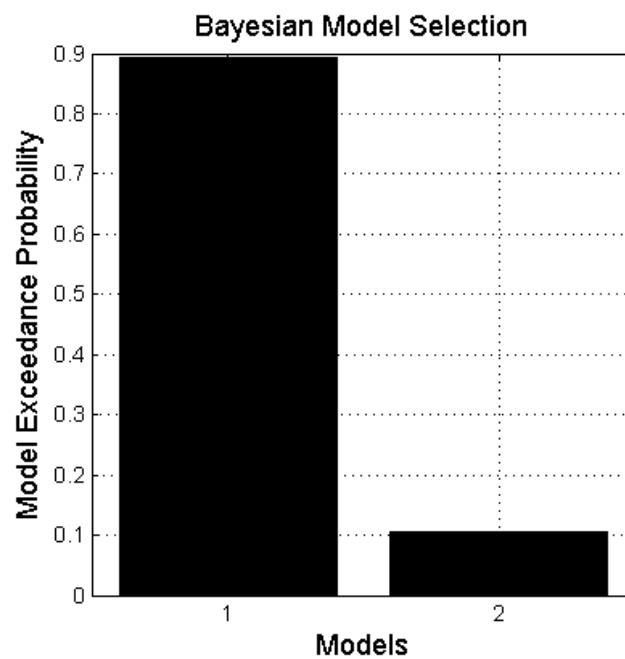
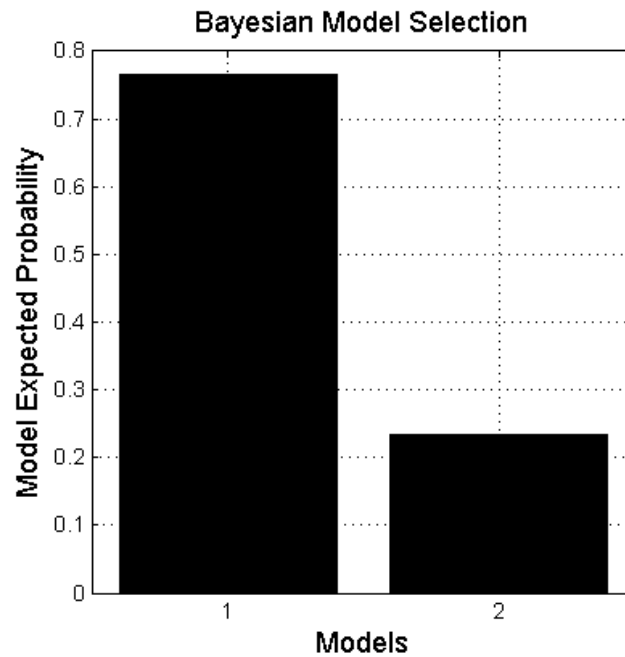
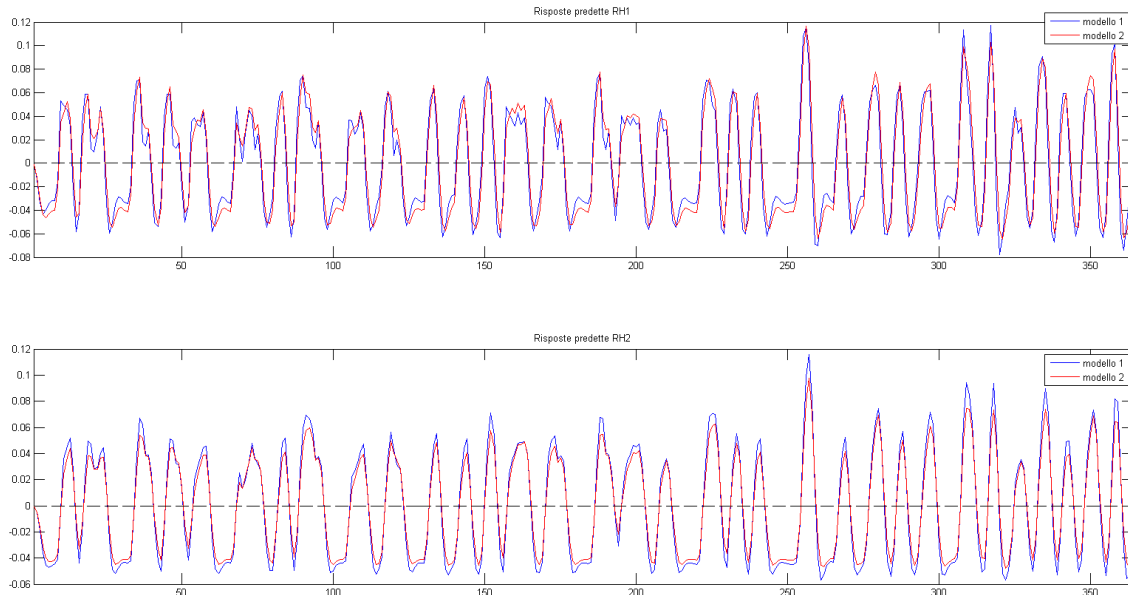


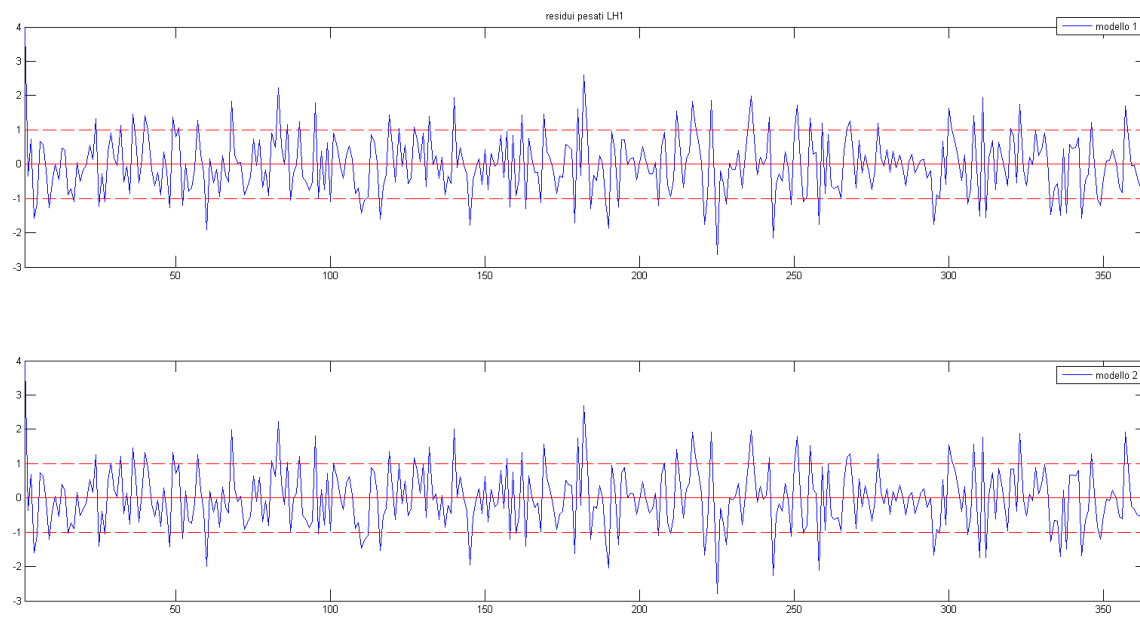
Figura 5.2.3.1: Confronto tra i due modelli in esame

Mediante il confronto visivo delle risposte predette dei due modelli, è possibile notare come le risposte risultino molto simili, anche se l'aggiunta del parametro  $g$  nel modello 1 permette di ottenere un fit del segnale migliore, anche se di poco.



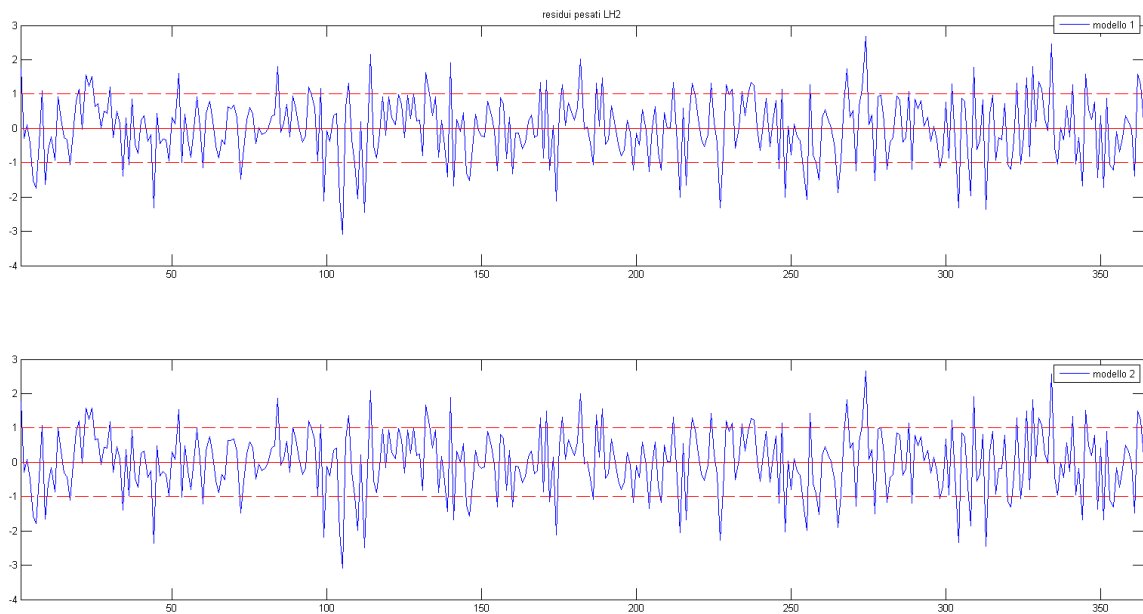
**Figura 5.2.3.2: Confronto tra risposte predette della circonvoluzione precentrale e postcentrale sx (RH1) e del lobo 4-5 del cervelletto dx (RH2)**

In merito ai residui pesati ripostati nelle figure sottostanti si può notare come i residui risultino sempre bianchi, scorrelati e in buona parte compresi nell'intervallo di confidenza  $\pm 1$ .



**Figura 5.2.3.3: Residui pesati delle risposte predette della circonvoluzione precentrale e postcentrale sx (RH1)**





**Figura 5.2.3.4: Residui pesati delle risposte predette del lobo 4-5 del cervelletto (RH2)**

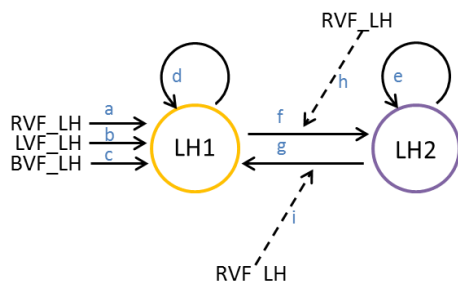
In conclusione, come per la mano destra, si procederà con lo sviluppo del modello 1, ma si potrà ritenere utile l'utilizzo del modello 2, nel caso in cui, l'aggiunta di nuovi parametri o l'aggiunta di altre zone di attivazione nel modello, possa portare a una sovra-parametrizzazione dello stesso.

#### **5.2.4 Effetti Modulatori**

Scelto il modello numero 1, e dunque scelti gli input estrinseci e i legami intrinseci, vengono presi in analisi i possibili effetti modulatori che gli stimoli potrebbero esercitare sui legami intrinseci oppure sulle auto-connessioni delle regioni.

In prima istanza sono stati esaminati i possibili effetti modulatori di ciascuno stimolo sul legame biunivoco tra la circonvoluzione precentrale e postcentrale, e il cervelletto. Come avvenuto in precedenza gli effetti modulatori degli stimoli sono stati testati separatamente per evitare una sovra-parametrizzazione del modello che avrebbe potuto portare a risultati poco informativi. Così facendo sono stati specificati e stimati i modelli 1.1, 1.2 e 1.3 per tutti i soggetti a disposizione, e i risultati ottenuti sono riportati nelle tabelle sottostanti.

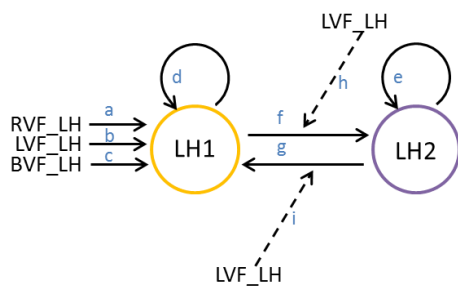
MODELLO 1.1



SOGGETTI DI CONTROLLO

	a		b		c		d		e		f		g		h		i	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0	-0.6	1.0	-0.4	1.0	0.6	1.0	-0.9	1.0	-0.3	0.8	-1.0	0.8
48	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.1	1.0	-1.0	1.0	0.6	1.0	-0.7	1.0	-0.03	0.5	0.8	0.7
58	0.4	1.0	0.4	1.0	0.3	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	0.6	1.0	-0.1	0.6	0.9	0.8	0.2	0.5
61	0.1	1.0	0.1	1.0	0.2	1.0	-1.1	1.0	-0.8	1.0	0.5	1.0	-0.5	0.9	0.2	0.6	-0.5	0.6
Avg	0.1	0.9	0.1	0.9	0.1	1.0	-0.6	1.0	-0.4	1.0	0.6	0.6	-0.2	1.0	-0.3	1.0	-0.9	0.7

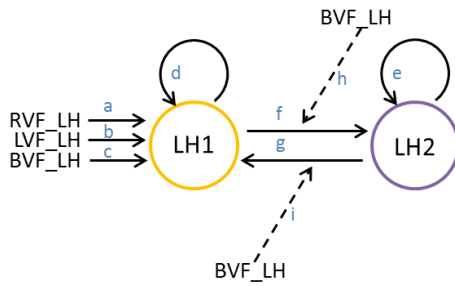
MODELLO 1.2



SOGGETTI DI CONTROLLO

	a		b		c		d		e		f		g		h		i	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0	-0.6	1.0	-0.4	1.0	0.5	1.0	-0.9	1.0	0.2	0.8	-1.3	0.8
48	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.0	1.0	-1.0	1.0	0.5	1.0	-0.7	0.9	0.6	0.9	-0.4	0.6
58	0.4	1.0	0.4	1.0	0.3	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	0.7	1.0	-0.1	0.6	-0.5	0.7	-0.4	0.6
61	0.1	1.0	0.1	1.0	0.2	1.0	-1.1	1.0	-0.8	1.0	0.6	1.0	0.5	0.9	-0.1	0.6	0.6	0.6
Avg	0.1	0.9	0.1	1.0	0.1	1.0	-0.6	1.0	-0.4	1.0	0.5	0.7	-0.2	1.0	0.2	0.9	-1.0	1.0

### MODELLO 1.3



#### SOGGETTI DI CONTROLLO

	a		b		c		d		e		f		g		h		i	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.6	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0	-0.6	1.0	-0.4	1.0	0.6	1.0	-0.9	1.0	-0.1	0.7	0.1	0.5
48	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.1	1.0	-1.0	1.0	0.6	1.0	0.7	0.9	-0.4	0.8	0.5	0.6
58	0.4	1.0	0.3	1.0	0.3	0.9	-1.0	1.0	-0.9	1.0	0.7	1.0	-0.1	0.6	0.2	0.6	0.4	0.6
61	0.1	1.0	0.1	1.0	0.2	1.0	-1.1	1.0	-0.8	1.0	0.6	1.0	-0.5	0.9	-0.01	0.5	0.2	0.5
Avg	0.1	0.9	0.1	0.9	0.1	1.0	-0.6	1.0	-0.5	1.0	0.6	0.5	-0.2	1.0	-0.3	0.9	-0.4	0.8

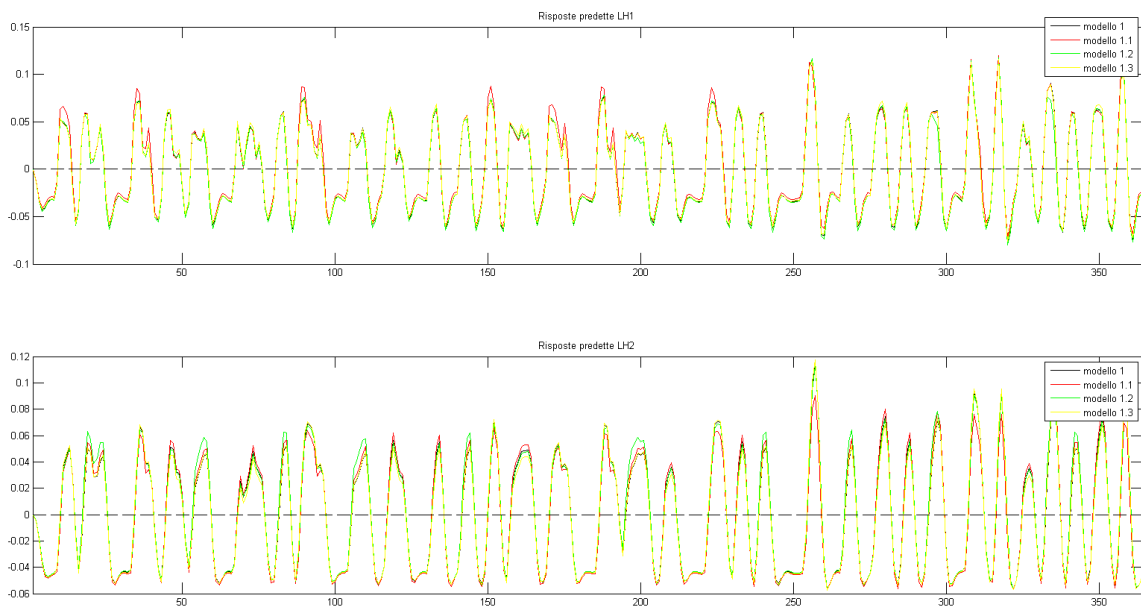
**\*val = stima, % = grado di affidabilità della stima**

Per quanto riguarda il modello 1.1 osserviamo come il parametro h presenti valori discordi nei diversi soggetti, questo infatti assume valori da un massimo di 0.9 fino a un minimo di -0.3, inoltre il grado di affidabilità delle stime risulta basso, e dunque la presenza di questo effetto modulatorio risulta improbabile. Anche per quanto riguarda il parametri i la situazione non cambia, infatti anch'esso presenta valori sia positivi che negativi, con un massimo di 0.8 fino a un minimo di -1.0, e il grado di affidabilità delle stime risulta sempre sotto la soglia percentuale del 90%.

In merito ai modelli 1.2 e 1.3, si ripresenta la medesima situazione, vale a dire, sia i parametri h sia i parametri i presentano valori di segno opposto, e con grado di affidabilità della stima al di sotto della soglia del 90%.

Si può notare inoltre che una conseguenza dell'aggiunta dei parametri h e i, è la diminuzione del grado di affidabilità delle stime del parametro g nei soggetti 58 e 61, in tutti e tre i modelli in esame.

E' dunque possibile dedurre che nessuno degli stimoli sperimentali agisce come stimolo modulatorio sul legame biunivoco tra le zona di attivazione della mano sinistra, e che una sovra-parametrizzazione del modello porta a un peggioramento dell'affidabilità delle stime. Infine, come osservabile dalla figura sottostante, l'aggiunta di questi parametri non porta in nessuno dei tre casi a un miglioramento significativo del fit rispetto al modello 1.



**Figura 5.2.4.1: Confronto tra risposte predette della circonvoluzione precentrale e postcentrale sx (RH1) e del lobo 4-5 del cervelletto dx (RH2)**

Anche ponendo a confronto i tre modelli con il modello 1, il primo modello risulta il migliore, come testimonia la figura riportata di seguito.

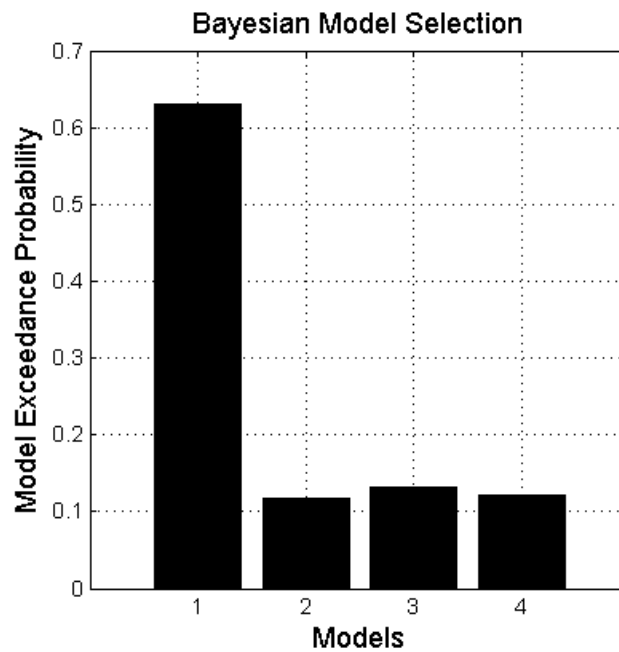
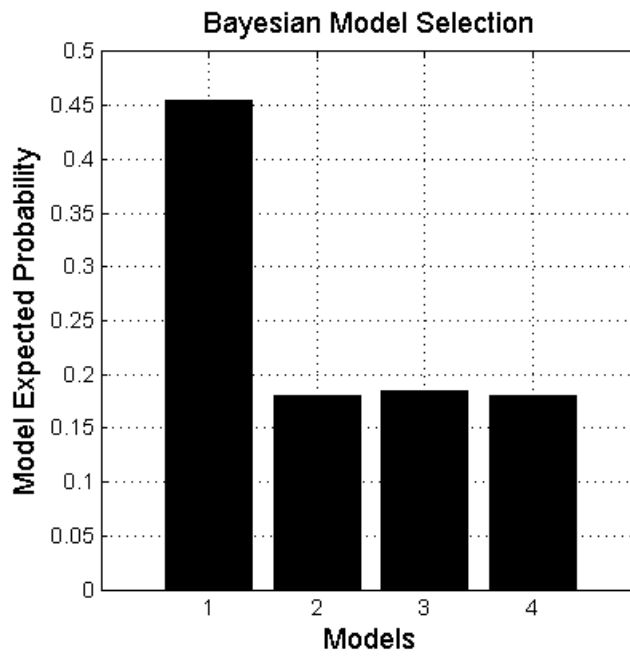
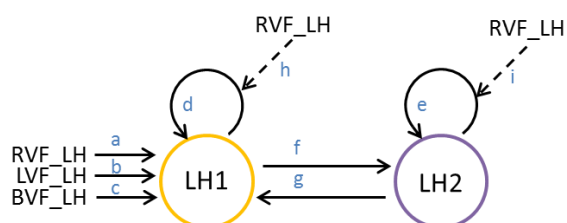


Figura 5.2.4.2: Confronto tra i quattro modelli in esame

Scartati i possibili effetti modulatori degli stimoli sperimentali sul legame biunivoco, sono stati testati i possibili effetti modulatori degli stimoli sperimentali sui legami che congiungono ogni zona a se stessa. Anche in questo caso, sono stati specificati e stimati tre modelli, in cui vengono testati gli effetti modulatori di uno stimolo su entrambe le zone di attivazione.

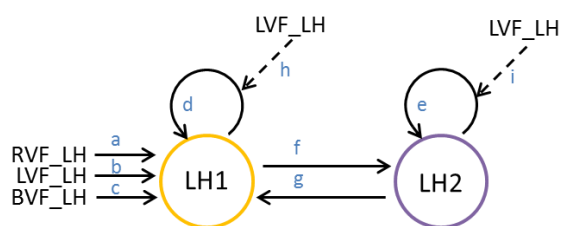
### MODELLO 1.4



#### SOGGETTI DI CONTROLLO

	a		b		c		d		e		f		g		h		i	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.4	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0	-0.7	1.0	-0.5	1.0	0.6	1.0	-0.8	1.0	0.7	0.7	-0.04	0.5
48	0.4	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	0.6	1.0	-0.8	1.0	-2.1	0.9	0.5	0.6
58	0.5	0.9	0.3	0.9	0.3	0.9	-1.0	1.0	-0.9	1.0	0.7	1.0	-0.1	0.6	-0.1	0.5	0.2	0.5
61	0.2	0.9	0.1	1.0	0.2	1.0	-1.1	1.0	-0.8	1.0	0.6	1.0	-0.5	0.9	-0.6	0.6	-0.4	0.6
Avg	0.02	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	-0.7	1.0	-0.6	1.0	0.6	0.8	-0.2	0.6	1.3	1.0	-0.2	0.7

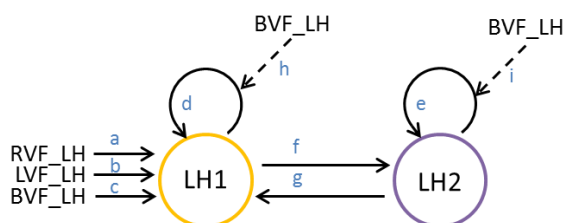
### MODELLO 1.5



#### SOGGETTI DI CONTROLLO

	a		b		c		d		e		f		g		h		i	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.6	1.0	0.4	1.0	0.5	1.0	-0.7	1.0	-0.4	1.0	0.6	1.0	-0.9	1.0	0.6	0.7	-0.7	0.7
48	0.2	1.0	0.4	1.0	0.2	1.0	-1.1	1.0	-1.0	1.0	0.6	1.0	-0.7	1.0	-1.9	0.8	-0.6	0.6
58	0.4	1.0	0.4	0.9	0.3	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	0.7	1.0	-0.1	0.6	-0.3	0.6	-0.4	0.6
61	0.1	1.0	0.2	0.9	0.2	1.0	-1.1	1.0	-0.8	1.0	0.6	1.0	-0.5	0.9	-0.5	0.6	0.5	0.6
Avg	0.1	0.7	0.04	1.0	0.1	0.8	-0.7	1.0	-0.5	1.0	0.5	0.6	-0.2	1.0	0.7	1.0	-0.8	0.9

## MODELLO 1.6



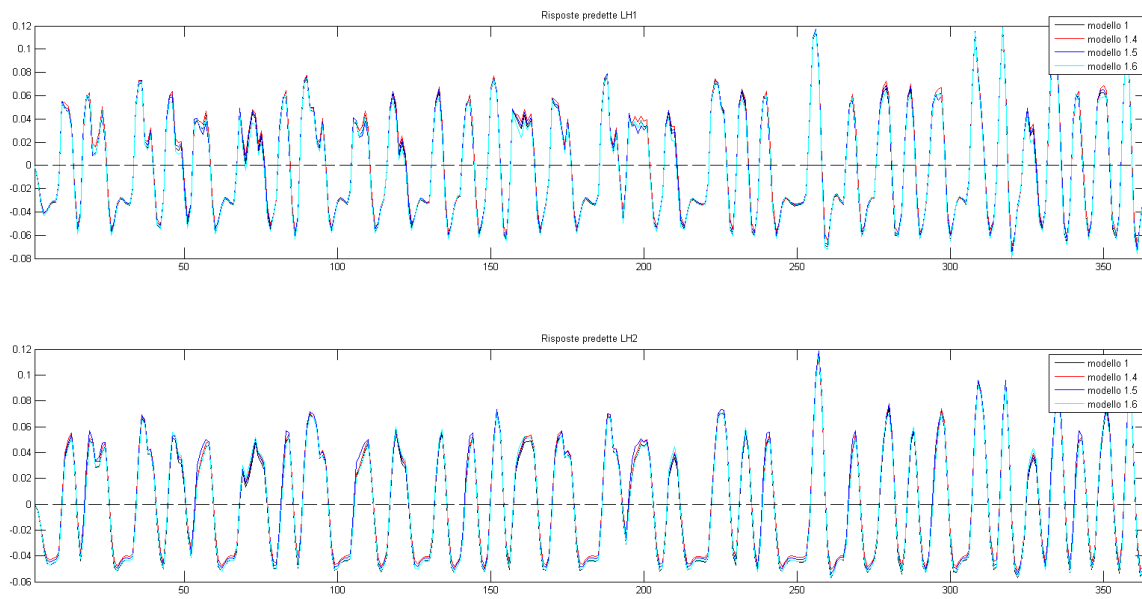
### SOGGETTI DI CONTROLLO

	a		b		c		d		e		f		g		h		i	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.6	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0	-0.7	1.0	-0.4	1.0	0.5	1.0	-0.9	1.0	0.05	0.5	-1.3	0.8
48	0.2	1.0	0.2	1.0	0.5	1.0	-1.1	1.0	-0.9	1.0	0.6	1.0	-0.8	1.0	-2.3	0.9	0.3	0.6
58	0.5	1.0	0.4	1.0	0.3	0.9	-1.0	1.0	-0.9	1.0	0.7	1.0	-0.1	0.6	0.1	0.5	-0.3	0.5
61	0.1	1.0	0.1	1.0	0.2	0.9	-1.1	1.0	-0.8	1.0	0.6	1.0	-0.6	0.9	-0.5	0.6	-0.2	0.5
Avg	0.1	0.7	0.1	0.9	0.1	0.9	-0.6	1.0	-0.5	1.0	0.5	0.7	-0.2	1.0	-0.1	0.8	-1.1	0.9

**\*val = stima, % = grado di affidabilità della stima**

Osservando il modello 1.4 è possibile notare come il parametro h assume valori tra lo 0.7 e il -2.1, con grado di affidabilità maggiore di 0.9 solo nel soggetto 48. Anche il parametro i assume valori poco affidabili e di segno non concorde tra i vari soggetti. In conclusione l'aggiunta dell'effetto modulatorio preso in considerazione non risulta probabile.

Anche nei modelli 1.5 e 1.6 i parametri h e i assumono valori di segno discorde all'interno della popolazione dei soggetti in esame e il grado di affidabilità della stima difficilmente raggiunge la soglia dello 0.9.



**Figura 5.2.4.3: Confronto tra risposte predette della circonvoluzione precentrale e postcentrale sx (RH1) e del lobo 4-5 del cervelletto dx (RH2)**

Osservando il grafico soprastante, si nota che, come per i modelli 1.1, 1.2 e 1.3, i fit dei modelli 1.4, 1.5 e 1.6 non mostrino miglioramenti significativi rispetto il fit dei modello 1.

Nonostante le osservazioni fatte finora dicano il contrario, il confronto dei modelli in esami e il modello numero uno, effettuato sempre col metodo degli effetti random, metterebbe in evidenza una maggiore probabilità a posteriori del modello 1.6 rispetto al modello numero 1.



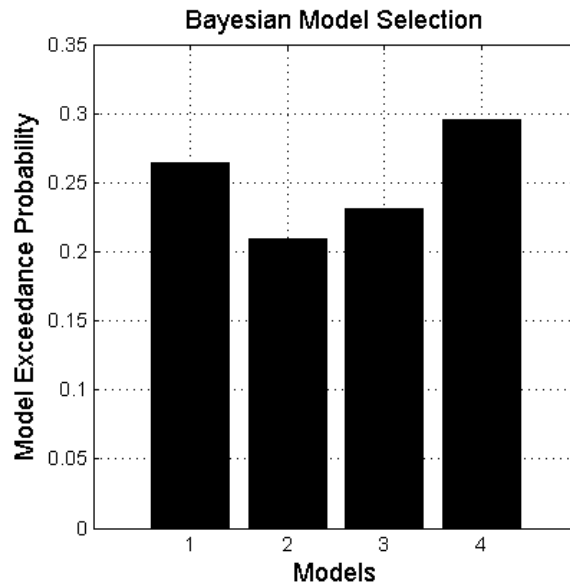
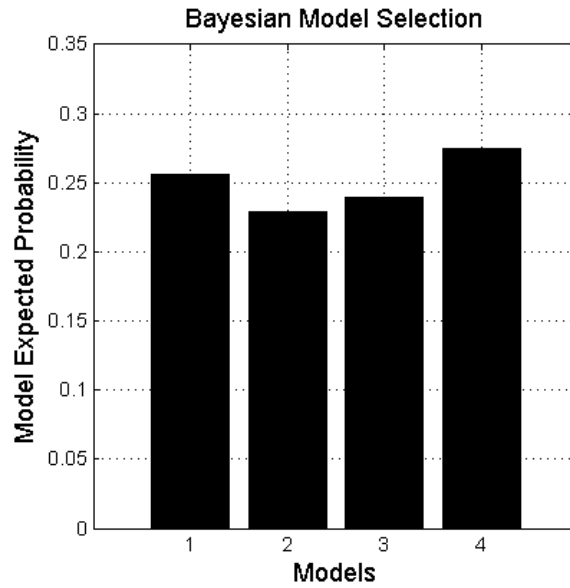


Figura 5.2.4.4: Confronto tra i quattro modelli in esami

La scelta finale del modello, nonostante quest'ultimo confronto, rimane il modello 1, dato il buon fit della risposta misurata e la minima percentuale di differenza tra la percentuale di probabilità a posteriori del modello 1 e 1.6.

Dunque, come accadeva per il modello dinamico causale della mano destra, la scelta finale del modello ricade sul modello 1.

### 5.3 Modelli dinamici causali per le zone di attivazione della mano destra e del campo visivo destro e sinistro

Per completare il modello ottenuto per la mano destra nei paragrafi precedenti, sono state aggiunte le zone di attivazione relative a campo visivo destro e campo visivo sinistro. Le zone coinvolte risultano essere: la zona della circonvoluzione centrale e postcentrale nell'emisfero sinistro e il lobo 4-5 del cervelletto, per la mano destra, la circonvoluzione superiore occipitale dell'emisfero sinistro, per il campo visivo destro, e la circonvoluzione linguale dell'emisfero destro, per il campo visivo sinistro.

#### 5.3.1 Informazioni a priori

In merito alle conoscenze a priori sui possibili legami anatomici tra le zone di attivazione in esame, rimangono ovviamente valide le osservazioni fatte in precedenza in merito alla presenza di legami tra la circonvoluzione precentrale e il lobo 4-5 del cervelletto, che vengono dunque considerati funzionalmente collegati.

Rimane da discutere la presenza o meno di legami tra le zone di attivazione del campo visivo destro e sinistro con le zone di attivazione della mano destra, e tra la zona di attivazione del campo visivo destro con la zona di attivazione del campo visivo sinistro.

La caratterizzazione dell'architettura topologica di una rete complessa come quella del cervello, è una sfida fondamentale per le neuroscienze. Nonostante ciò le informazioni esistenti sulla connettività anatomica tra le diverse aree del cervello rimangono scarse. Un interessante studio di Gong et al del 2009 ha permesso di mettere in luce, tramite tecniche DTI, la rete anatomica principale della corteccia cerebrale, sottolineando i maggiori pattern di connettività. I risultati di questo studio forniscono una mappa topologica della rete corticale.

La mappa ottenuta da questo studio non mette in luce legami anatomici tra la circonvoluzione precentrale e postcentrale sinistra, la circonvoluzione superiore occipitale sinistra e la circonvoluzione linguale destra.

Nonostante ciò non è da escludere che, grazie alla plasticità sinaptica, durante l'esecuzione del task, si verifichino dei mutamenti nella mappa della connettività e si vengano a creare vie di comunicazione dirette tra le zone.

Analizzando i risultati dello studio già visto in precedenza di O'Reily e Salamon, non si evidenziano legami diretti nemmeno tra la circonvoluzione superiore occipitale sinistra, la circonvoluzione linguale destra e il lobo 4-5 del cervelletto.

### *5.3.2 Configurazione degli stimoli di ingresso*

Riprendendo la procedura già seguita per la determinazione dei modelli delle zone di attivazione della mano destra e della mano sinistra, il primo passo per definire il modello DCM è la specifica della matrice C, ovvero la matrice che definisce le modalità di ingresso degli stimoli direttamente sulle zone di ingresso.

Ricordiamo che, dalla teoria DCM di Friston, si ipotizza che ogni stimolo agisca preferibilmente in una sola zona di attivazione come effetto estrinseco, ma che possa agire anche come effetto modulatore. Seguendo questa indicazione, è stato ipotizzato che lo stimolo RVF\_RH agisca esclusivamente sulla circonvoluzione superiore occipitale sinistra (zona di attivazione del campo visivo destro), e che lo stimolo LVF\_LH agisca solo sulla circonvoluzione linguale destra (zona di attivazione del campo visivo sinistro). Per quanto riguarda lo stimolo BVF\_RH, è stato eccezionalmente ipotizzato un doppio effetto estrinseco sia sulla circonvoluzione occipitale superiore sinistra sia sulla circonvoluzione linguale destra.

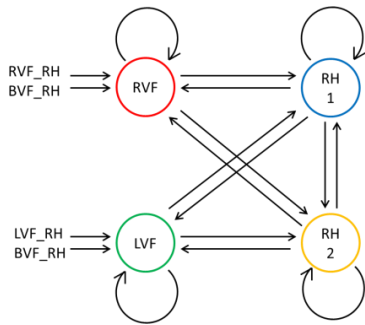
A differenza dei modelli riguardanti le sole zone di attivazione della mano destra o sinistra, in questa fase successiva, è stata esclusa la possibilità d'azione di effetti estrinseci sulle zone di attivazione della mano che da ora in avanti verranno considerate attivate grazie ai possibili legami intrinseci tra le zone di attivazione.

### *5.3.3 Legami Intrinseci*

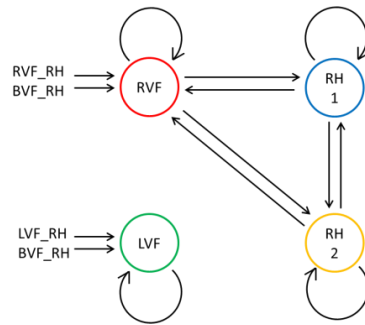
Fino ad ora sono stati definiti la matrice C, e il modello che lega le zone di attivazione della mano destra. A partire da questi elementi, per testare la presenza di legami intrinseci, sono stati testati 11 modelli, nei quali si ipotizza la presenza di un legame biunivoco tra le zone di

attivazione della mano destra e che non si presentino legami tra le due zone di attivazione del campo visivo destro e sinistro.

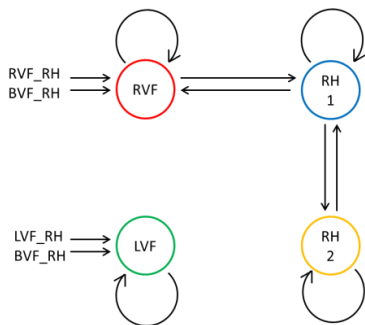
MODELLO 1



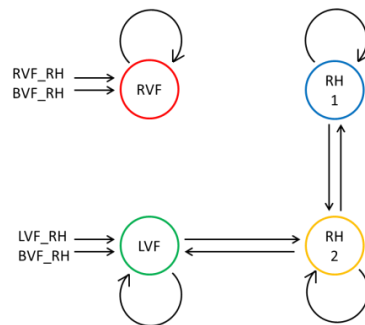
MODELLO 4



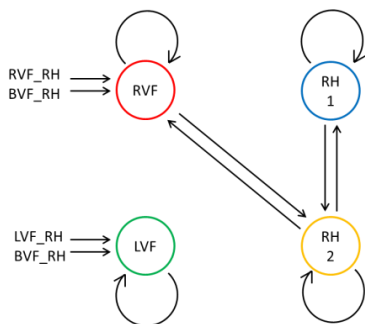
MODELLO 2



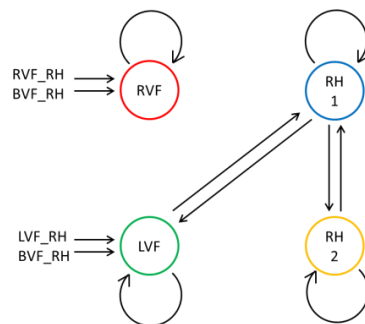
MODELLO 5



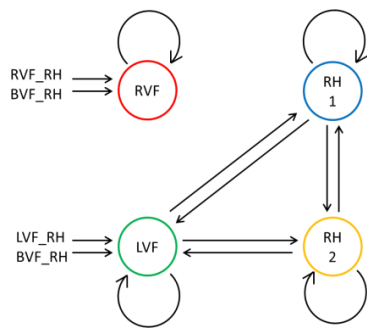
MODELLO 3



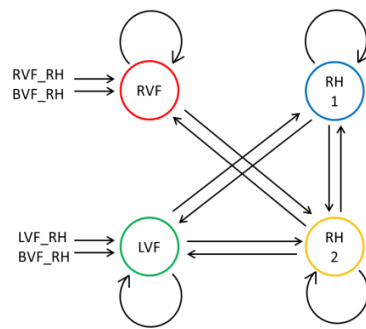
MODELLO 6



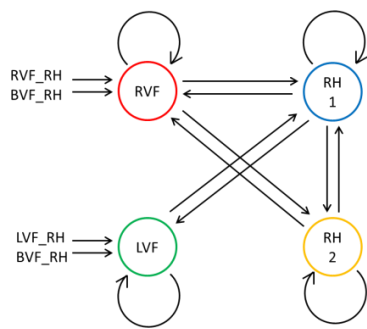
MODELLO 7



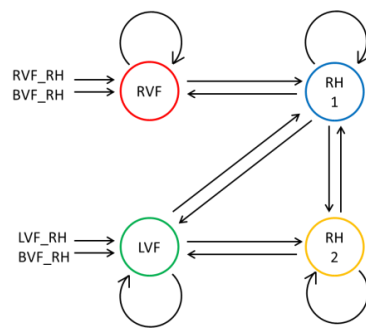
MODELLO 10



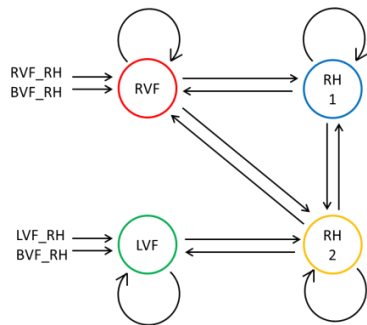
MODELLO 8



MODELLO 11



MODELLO 9



**RVF:** Circonvoluzione Occipitale Superiore Sx

**LVF:** Circonvoluzione Linguale Dx

**RH1:** Circonvoluzione Precentrale Postcentrale Sx

**RH2:** Lobo 4-5 cervelletto Dx

Dopo aver specificato e stimato tutti gli 11 modelli, per i soggetti di controllo a disposizione, i modelli sono stati confrontati tramite software SPM8, col metodo degli effetti random.

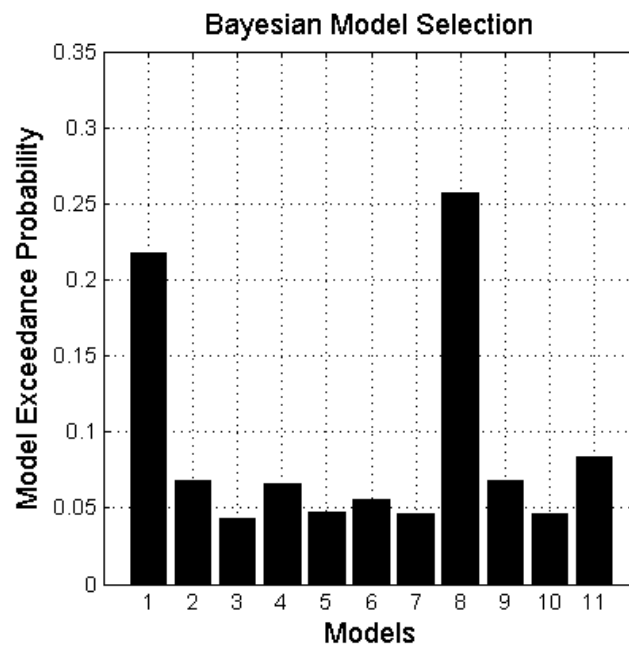
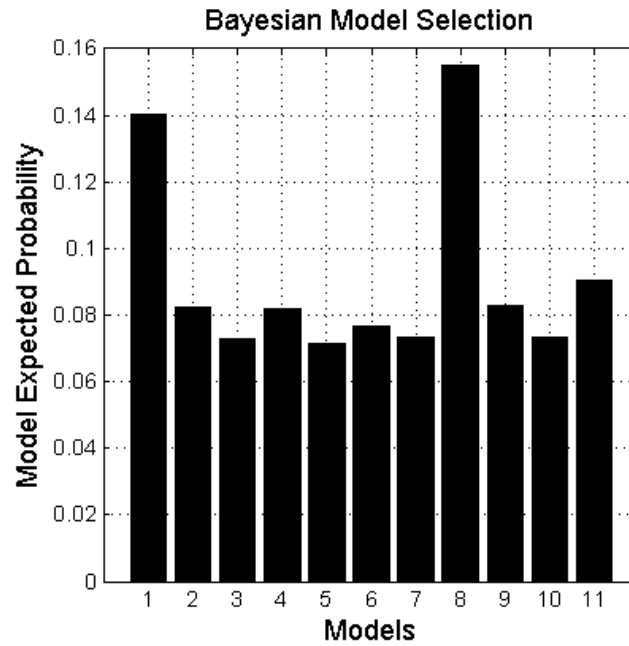


Figura 5.3.3.1: Confronto tra gli undici modelli in esame

Dal confronto i tre modelli che emergono come più probabili risultano il numero 1, 8 e 11. Il modello numero 1 è il modello in cui le zone vengono considerate tutte collegate da legame biunivoco, fatta eccezione per le due zone di attivazione del campo visivo, che per ipotesi vengono considerate non collegate. Il modello numero 8, che risulta il migliore in assoluto dal confronto effettuato, rispetto al modello 1 esclude la presenza di legami tra il lobo attivo del

cervelletto e il circonvoluzione linguale, cioè la zona di attivazione della mano destra. Il modello 11 invece, esclude il legame biunivoco tra la zona di attivazione del campo visivo destro e il lobo del cervelletto.

Al fine di individuare i legami intrinseci più significativi, sono stati mediati tramite la media Bayesiana dei parametri i modelli 1, 8 e 11.

Dall'osservazione del grafico sottostante, rappresentante i valori delle stime dei parametri del modello 1 mediato e la loro probabilità, è possibile notare che il legame dal cervelletto (RH2) alla corteccia motoria (RH1) presenta una probabilità inferiore alla soglia dello 0.9, come anche il legame che va dalla circonvoluzione superiore occipitale (RVF) verso il cervelletto (RH2).

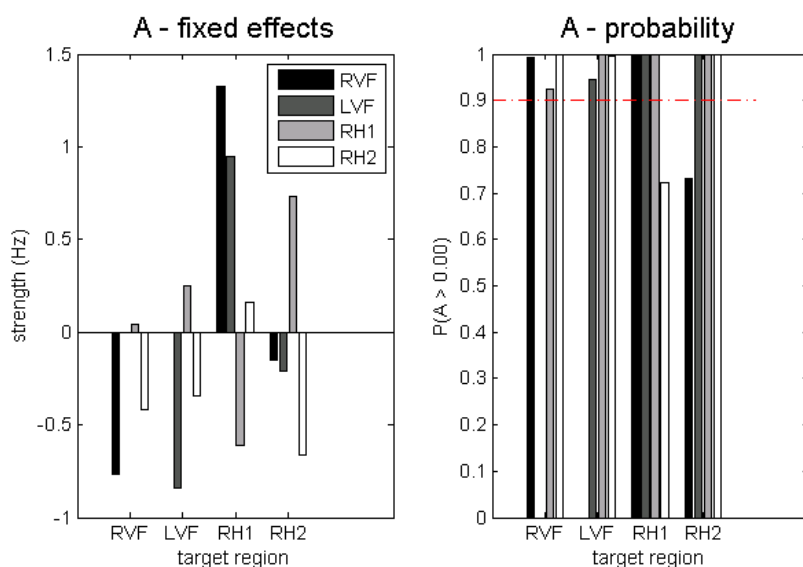


Figura 5.3.3.2: Stime dei legami intrinseci del modello 1 e relative probabilità

Il grafico sotto riportato, mostra i valori delle stime dei parametri del modello 8 e le loro probabilità a posteriori. In questo caso, l'unico parametro a presentare probabilità inferiore alla soglia del 90%, è il parametro rappresentante il legame intrinseco che va dal cervelletto (RH2) alla corteccia motoria (RH1).

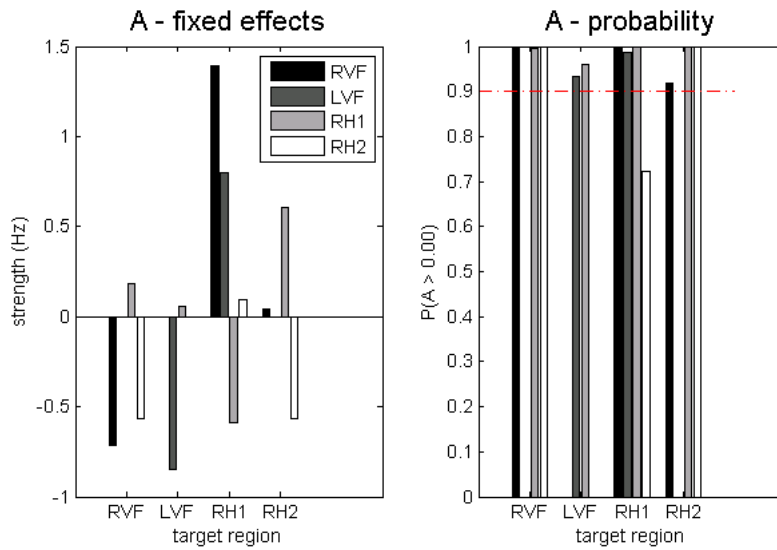


Figura 5.3.3.3: Stime dei legami intrinseci del modello 8 e relative probabilità

In ultima analisi anche nel modello 11 un solo parametro non supera la soglia del 90% di probabilità a posteriori. Questa volta si tratta del legame che parte dalla circonvoluzione precentrale e postcentrale (RH1) e arriva alla circonvoluzione occipitale superiore (RVF).

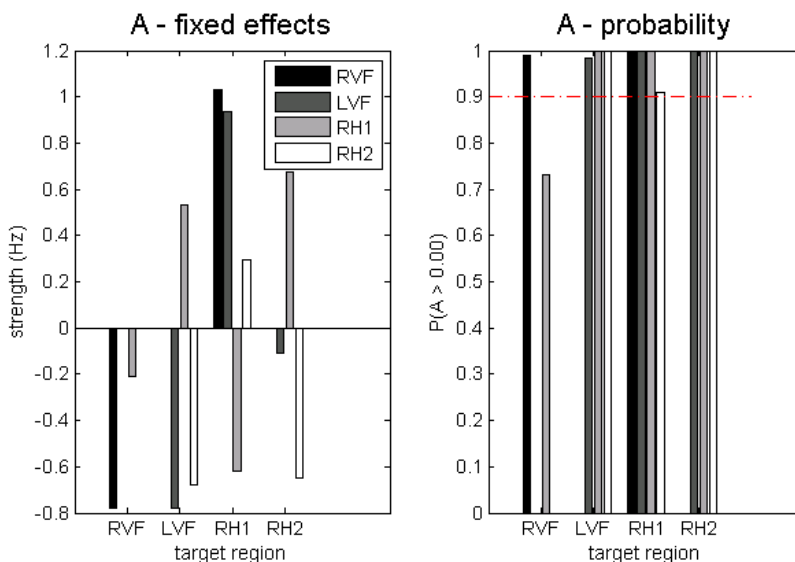


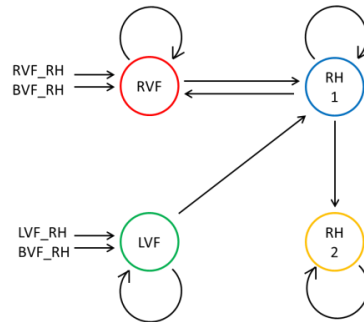
Figura 5.3.3.4: Stime dei legami intrinseci del modello 11 e relative probabilità

Confrontando i tre modelli sopracitati e mantenendo i legami intrinseci che risultano essere maggiormente probabili e registrano valori di stima significativamente diversa da zero, sono stati

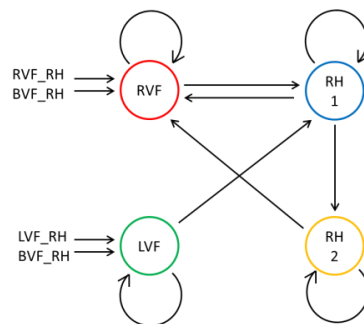


ottenuti i tre modelli, che vengono riportati di seguito, su cui poi sono stati testati gli effetti modulatori.

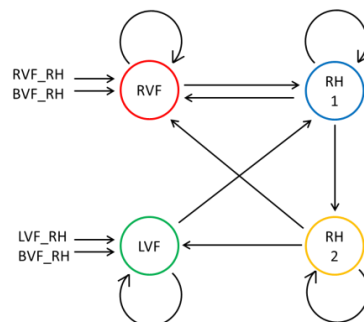
MODELLO 1



MODELLO 2



MODELLO 3



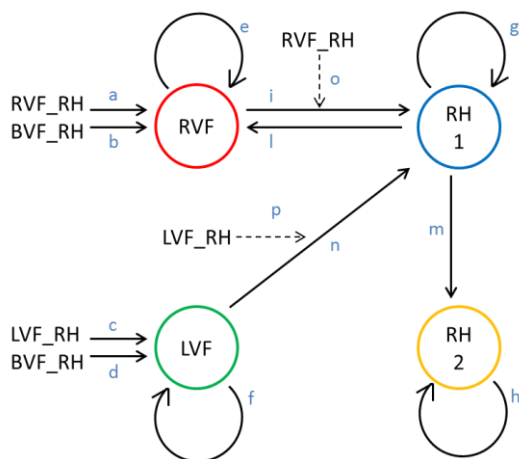
### 5.3.4 Effetti Modulatori

Per completare il modello dinamico casuale, rimangono da definire i possibili effetti modulatori degli stimoli. Considerando i risultati ottenuti per i modelli delle sole zone di attivazione della mano destra, in questa fase non sono stati considerati gli effetti modulatori degli stimoli sperimentali ne sul legame tra il circonvoluzione precentrale sinistro e il lobo 4-5 del cervelletto destro, ne sui legami che legano le zone di attivazione della mano destra con se stesse.

Gli effetti modulatori, aggiunti ai tre modelli estrapolati nel paragrafo precedente, e che risultano maggiormente probabili sono: l'effetto modulatorio di RVF\_RH sul legame tra il circonvoluzione post-centrale e il circonvoluzione precentrale, e l'effetto modulatorio di LVF\_RH sul legame tra il circonvoluzione linguale e il circonvoluzione precentrale.

Di seguito vengono riportati i tre modelli in analisi con l'aggiunta degli effetti modulatori e i risultati ottenuti.

#### MODELLO 1



#### INPUT ESTRINSECHI

	a		b		c		d	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.2	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0
48	0.1	1.0	0.2	1.0	0.1	1.0	0.2	1.0
58	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0
61	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	0.02	0.8
Avg	0.1	0.5	0.1	0.7	0.1	1.0	0.1	1.0

## LEGAMI INTRINSECHI

	e		f		g		h		i		l		m		n	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	-0.9	1.0	-1.2	1.0	-0.6	1.0	-1.0	1.0	1.0	1.0	-0.5	1.0	0.9	1.0	1.3	1.0
48	-1.0	1.0	-1.2	1.0	-0.9	1.0	-1.0	1.0	0.4	0.9	-0.5	0.9	0.1	0.7	0.6	1.0
58	-1.0	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	-0.9	1.0	0.6	0.9	-0.3	0.8	0.5	0.9	0.4	0.8
61	-1.0	1.0	-1.1	1.0	-0.9	1.0	-1.0	1.0	0.6	0.9	-0.3	0.8	0.1	0.6	0.4	0.8
Avg	-0.8	1.0	-1.0	0.9	-0.6	1.0	-0.8	1.0	0.7	0.5	-0.2	1.0	0.6	1.0	0.7	1.0

## EFFETTI MODULATORI

	o		p	
	val*	%*	val*	%*
21	1.4	0.9	2.1	0.9
48	2.2	1.0	0.4	0.7
58	1.2	0.9	0.4	0.7
61	1.3	0.8	2.1	0.9
Avg	2.2	1.0	0.8	1.0

**\*val = stima, % = grado di affidabilità della stima**

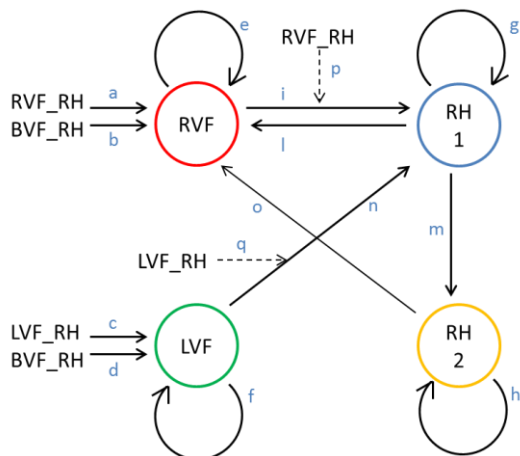
Le stime dei parametri a b c e d, rappresentanti gli input estrinseci del modello 1, mostrano tutti valori uniformi e grado di affidabilità delle stime superiori alla soglia del 90%. Nonostante ciò la stima della media Bayesiana dei parametri indica grado di affidabilità minore della soglia per i parametri a e b, questi parametri però verranno comunque valutati come affidabili dal momento in cui sono risultati tali in ogni singolo soggetto.

Per quanto riguarda i legami e f g e h che congiungono ciascuna delle quattro zone a se stesse, risultano tutti negativi, cioè presentano effetto inibitorio dell'attività neurale. Per questi parametri il grado di affidabilità risulta sempre ottimo anche nelle stime della media Bayesiana dei parametri.

Gli altri legami intrinseci che collegano le regioni tra loro, cioè i l m ed n, agiscono in modo diversi tra loro: i m ed n hanno effetto stimolante dell'attività neurale, mentre l ha effetto inibitorio. Per questi parametri il grado di affidabilità decresce leggermente, ma nella maggior parte dei soggetti rimane superiore alla soglia.

Infine per quanto riguarda gli effetti modulatori, come si può vedere in tabella, le stime di questi effetti raggiungono valori elevati e tutti positivi, con un buon grado di affidabilità delle stime.

## MODELLO 2



### INPUT ESTRINSECHI

	a		b		c		d	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.2	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0
48	0.1	1.0	0.1	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0
58	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0
61	0.1	1.0	0.1	0.9	0.1	1.0	0.01	0.8
Avg	0.1	0.8	0.1	0.5	0.1	1.0	0.1	1.0

### LEGAMI INTRINSECHI

	e		f		g		h		i		l		m		n		o	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	-1.0	1.0	-1.2	1.0	-0.6	1.0	-0.8	1.0	1.3	1.0	0.4	1.0	0.8	1.0	1.1	1.0	-0.8	1.0
48	-1.0	1.0	-1.2	1.0	-0.9	1.0	-1.0	1.0	0.4	0.9	-0.5	1.0	0.1	0.7	0.6	1.0	-0.04	0.5
58	-1.0	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	-0.9	1.0	0.6	0.9	-0.3	0.8	0.5	0.9	0.4	0.9	-0.1	0.6
61	-1.1	1.0	-1.1	1.0	-0.9	1.0	-1.0	1.0	0.6	0.9	-0.3	0.8	0.1	0.6	0.4	0.8	-0.03	0.5
Avg	-0.7	1.0	-1.0	0.9	-0.5	1.0	-0.6	1.0	1.2	1.0	0.2	1.0	0.6	1.0	0.5	0.8	-0.5	1.0

### EFFETTI MODULATORI

	p		q	
	val*	%*	val*	%*
21	0.9	0.9	2.1	1.0
48	2.2	1.0	0.4	0.7
58	1.2	0.9	0.4	0.7
61	1.3	0.8	2.1	0.9
Avg	1.4	0.6	1.4	0.9

**\*val = stima, % = grado di affidabilità della stima**

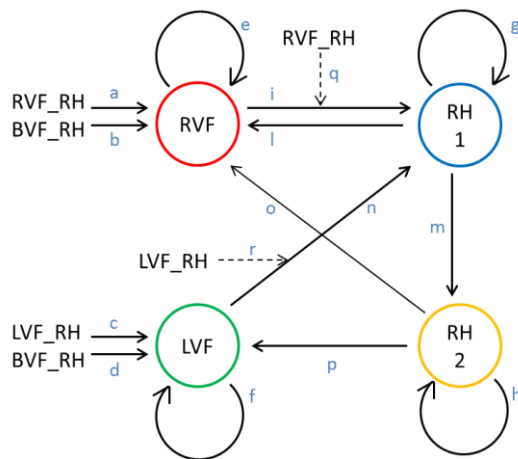
Nel caso del modello numero due, gli input estrinsechi facenti parte della matrice A rimangono gli stessi, e valgono le stesse osservazioni fatte in precedenza, vale a dire che i valori delle stime sono tutti positivi, assumono valori uniformi e il loro grado di affidabilità è risulta per tutti i soggetti.

Anche nel modello 2, l'auto-connessione di ciascuna regione risulta negativo, di valori uniformi e tutti con grado di affidabilità della stima maggiore o uguale al 90%.

Il resto dei legami intrinseci, si comportano in modo diverso. Il parametro *i* assume valori sempre positivi come già osservato, e registra una buona affidabilità. Il parametri *l*, mantiene valori negativi, come nel modello numero 1, in tre soggetti su quattro, ma nel soggetto 21 assume valore positivo, e dalla media Bayesiana dei parametri, il parametro in questione mantiene valore positivo. I parametri *m* e *n* assumono valori positivi in tutti i soggetti e mantengono un buon grado di affidabilità. Il parametro *o*, aggiunto in questo modello rispetto al modello 1, presenta invece valori negativi, e anche se la probabilità di questo parametro non in tutti i soggetti supera la soglia, dalla media Bayesiana si ottiene un grado di affidabilità della stima superiore alla soglia.

Gli effetti modulatori mantengono lo stesso comportamento visto nel modello 1, anche se l'effetto modulatore dello stimolo RVF\_RH sul parametro *i* perde in termini di grado di affidabilità della stima.

### MODELLO 3



### INPUT ESTRINSECHI

	a		b		c		d	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.2	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0
48	0.1	1.0	0.1	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0
58	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0
61	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	0.02	0.8
Avg	0.1	0.8	0.1	0.5	0.1	1.0	0.1	1.0

## LEGAMI INTRINSECHI

	e		f		g		h		i		l		m		n		o		p	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	-1.0	1.0	-1.2	1.0	-0.6	1.0	-0.8	1.0	1.2	1.0	0.4	1.0	0.8	1.0	1.1	1.0	-0.8	1.0	-0.1	0.9
48	-1.0	1.0	-1.2	1.0	-0.9	1.0	-1.0	1.0	0.4	0.9	-0.5	1.0	0.1	0.6	0.6	1.0	-0.04	0.5	-0.2	0.6
58	-1.0	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	-0.9	1.0	0.6	0.9	-0.3	0.8	0.5	0.9	0.4	0.9	-0.1	0.6	0.02	0.5
61	-1.1	1.0	-1.1	1.0	-0.9	1.0	-1.0	1.0	0.6	0.9	-0.3	0.8	0.1	0.6	0.4	0.8	-0.04	0.5	-0.03	0.5
Avg	-0.7	1.0	-0.9	0.9	-0.5	1.0	-0.6	1.0	1.2	1.0	0.2	1.0	0.5	1.0	0.6	0.9	-0.5	1.0	-0.1	0.6

## EFFETTI MODULATORI

	q		r	
	val*	%*	val*	%*
21	1.1	0.9	1.8	0.9
48	2.2	1.0	0.4	0.7
58	1.2	0.9	0.4	0.7
61	1.3	0.8	2.1	0.9
Avg	1.5	0.7	1.4	0.9

**\*val = stima, % = grado di affidabilità della stima**

Infine, nel modello 3, si riscontrano gli stessi valori visti in precedenza per gli input estrinseci a , b, c e d, e per i legami intrinseci e f g h i l m n o. Il parametro p, che distingue il modello in questione dal precedente, assume valore negativo, e la sua presenza viene messa in dubbio dal momento in cui si osserva il suo grado di affidabilità della stima che difficilmente supera il valore del 90%.

Mettendo a confronto i tre modelli, come si può vedere dalla figura che segue, il secondo modello emerge come il migliore.

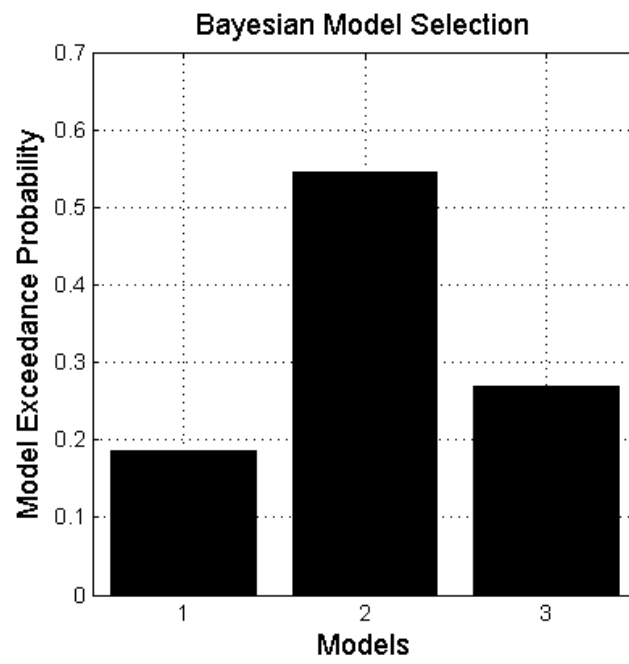
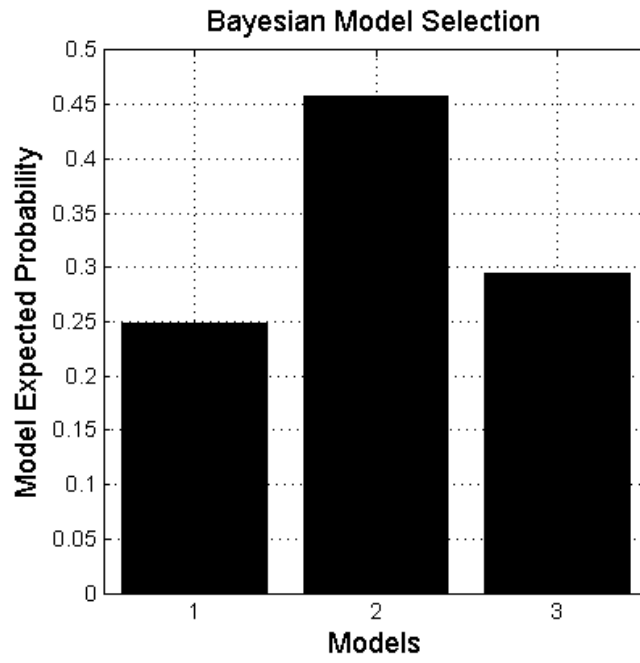
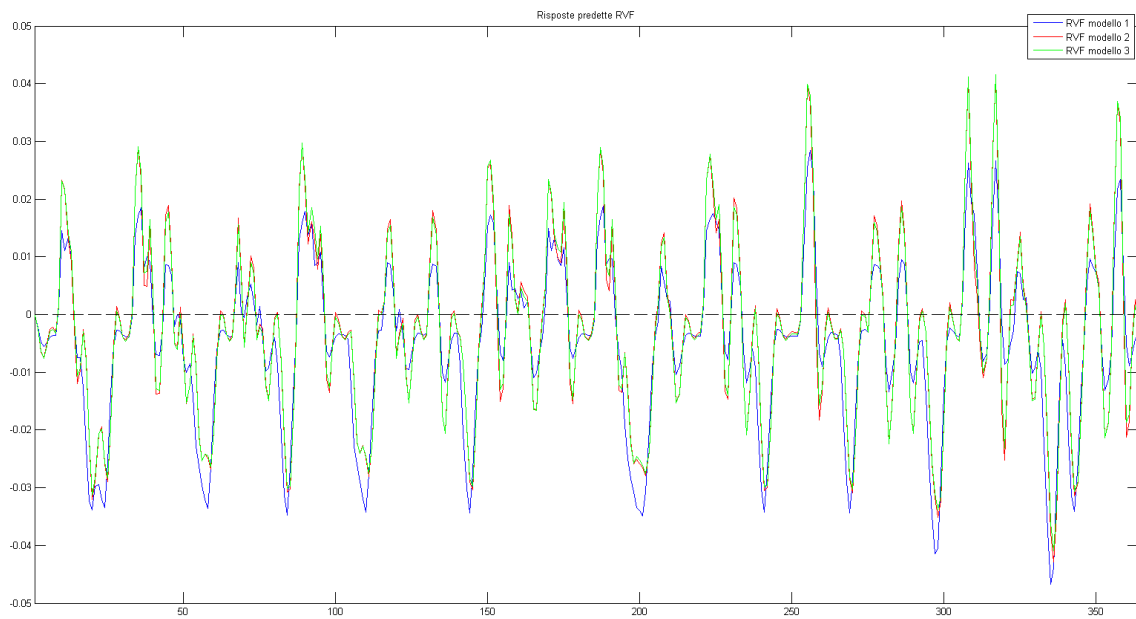
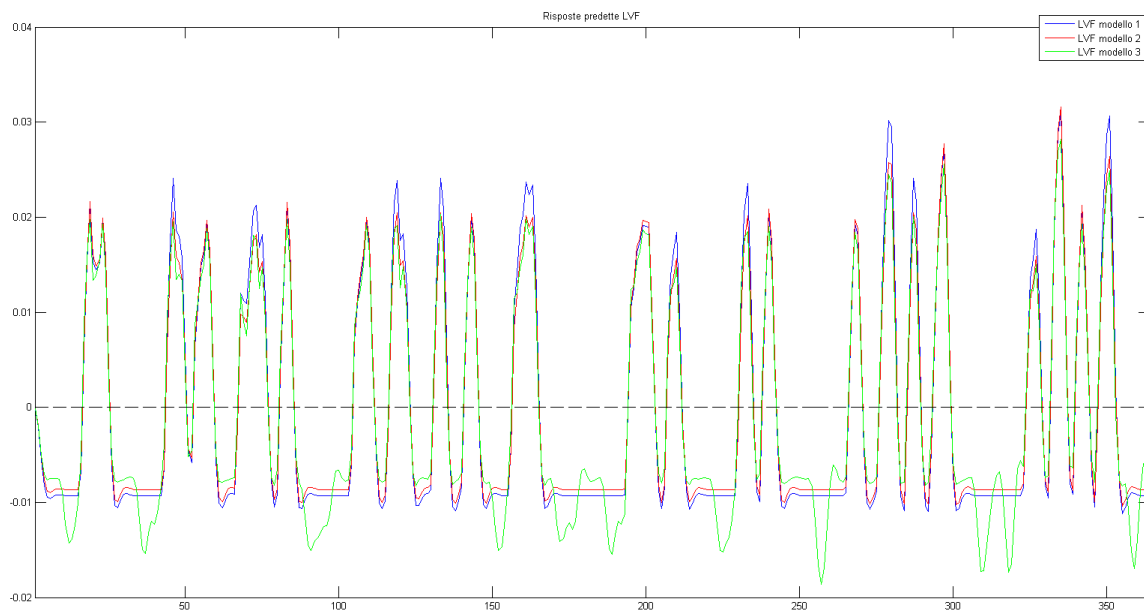


Figura 5.3.4.1: Confronto tra i tre modelli in esame

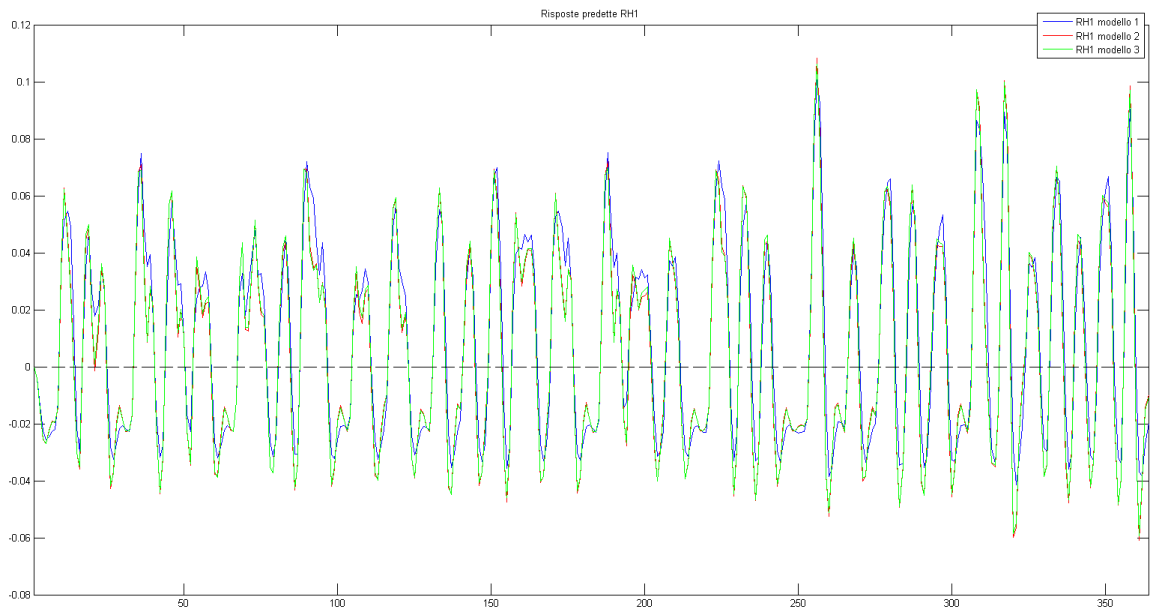


**Figura 5.3.4.2: Confronto tra risposte predette della circonvoluzione superiore occipitale sx (RVF)**

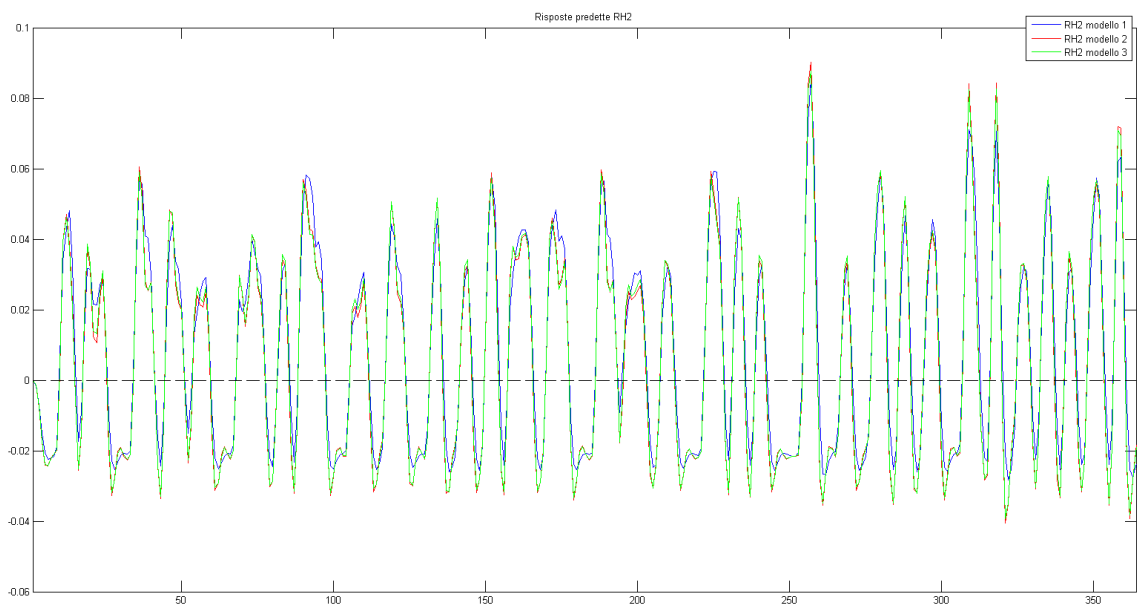


**Figura 5.3.4.3: Confronto tra risposte predette della circonvoluzione linguale dx (LVF)**



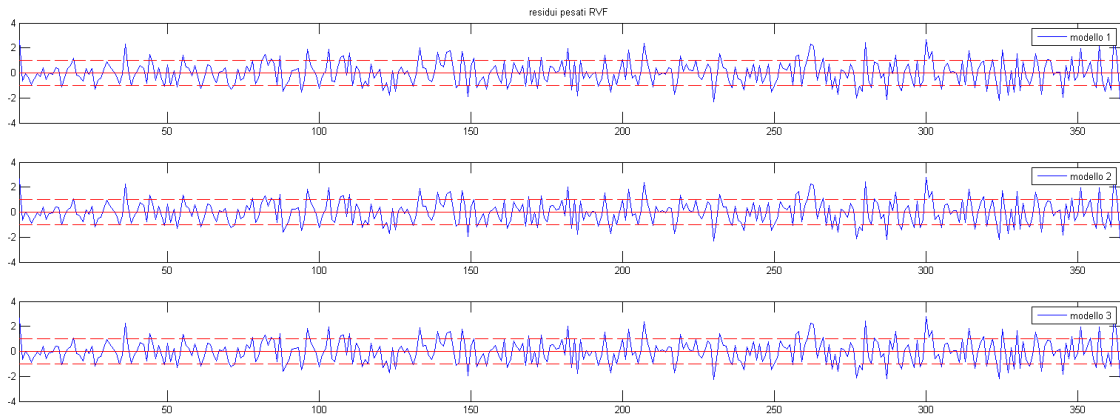


**Figura 5.3.4.4: Confronto tra risposte predette della circonvoluzione precentrale e postcentrale sx (RH1)**

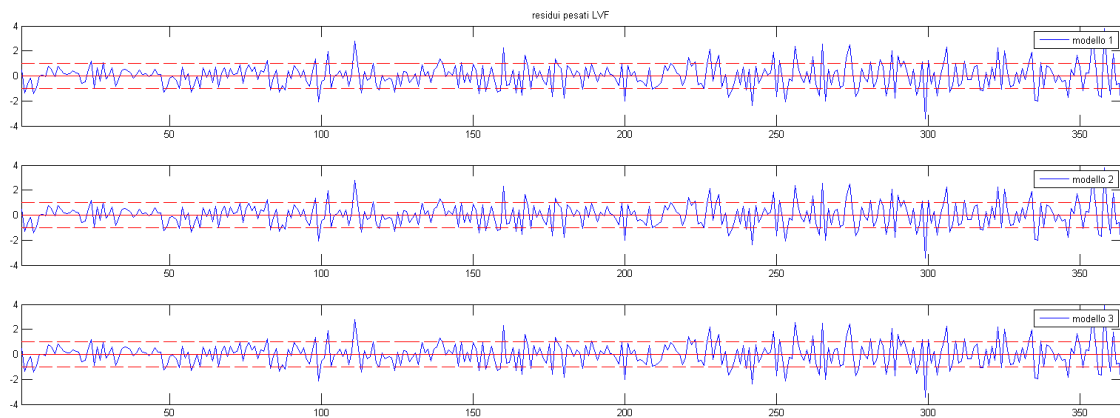


**Figura 5.3.4.5: Confronto tra risposte predette del lobo 4-5 del cervelletto dx (RH2)**

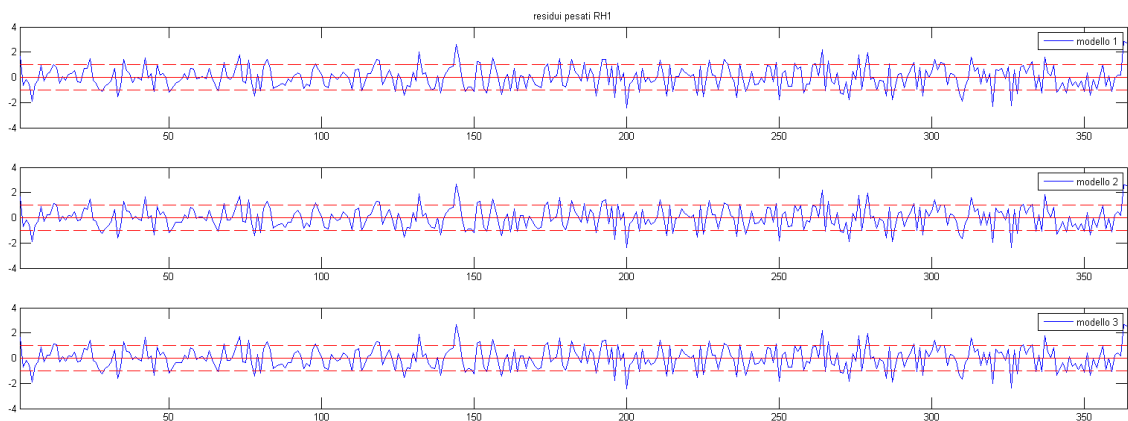
Mettendo a confronto le diverse risposte predette è possibile osservare come le risposte predette del modello 2 e 3 risultino molto simili. Solo nel caso della risposta predetta della zona di attivazione del campo visivo sinistro, il modello tre dimostra di apportare un miglioramento significativo al fit.



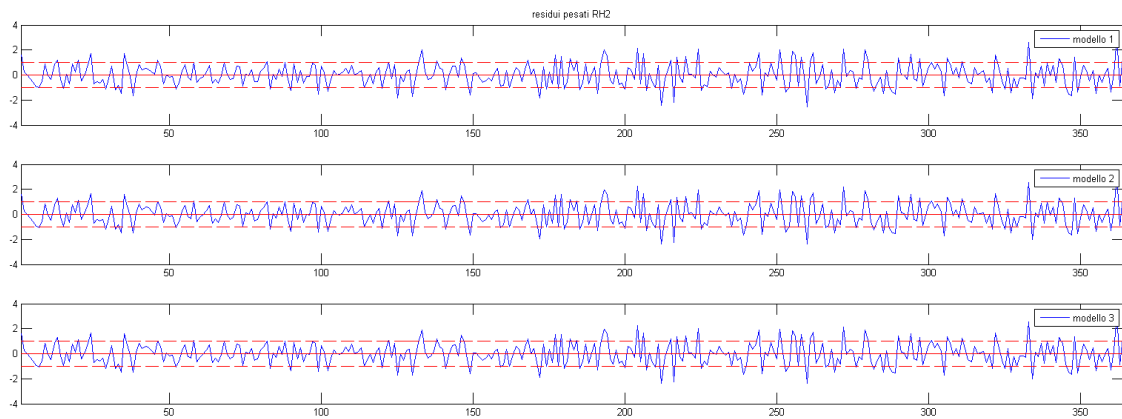
**Figura 5.3.4.6: Residui pesati delle risposte predette della circonvoluzione superiore occipitale sx (RVF)**



**Figura 5.3.4.7: Residui pesati delle risposte predette della circonvoluzione linguale dx (LVF)**



**Figura 5.3.4.8: Residui pesati delle risposte predette della circonvoluzione precentrale e postcentrale sx (RH1)**



**Figura 5.3.4.9: Residui pesati delle risposte predette del lobo 4-5 del cervelletto dx (RH2)**

In merito ai residui pesati dei tre modelli, tutti i modelli presentano residui bianchi e scorrelati, a media zero e compresi nell' intervallo di confidenza di  $\pm 1$ .

## 5.4 Modelli dinamici causali per le zone di attivazione della mano sinistra e del campo visivo destro e sinistro

Ripercorrendo gli stessi passi visti nel paragrafo 5.3, verranno esposti di seguito i passaggi e le procedure seguite per determinare il modello dinamico causale che meglio descriva i legami tra le due zone di attivazione della mano destra, cioè il circonvoluzione precentrale destro e il lobo 4-5 del cervelletto sinistro, e le zone di attivazione del campo visivo destro, circonvoluzione superiore occipitale sinistro, e del campo visivo sinistro, circonvoluzione linguale nell'emisfero destro.

### 5.4.1 Informazioni a priori

Per risalire ad eventuali legami anatomici tra le zone di attivazione in esame è stato fatto ricorso agli stessi studi di letteratura citati in precedenza di Gong e He et al, e di O'Reily.

Anche in questo caso non sono stati riscontrati legami anatomici diretti tra la circonvoluzione precentrale e postcentrale destra, la circonvoluzione superiore occipitale sinistro e la circonvoluzione linguale destro.

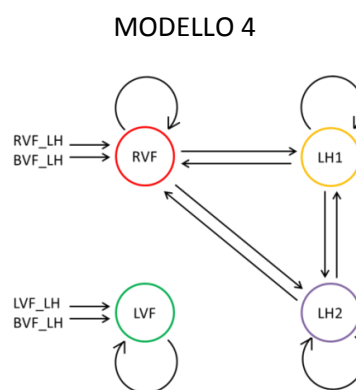
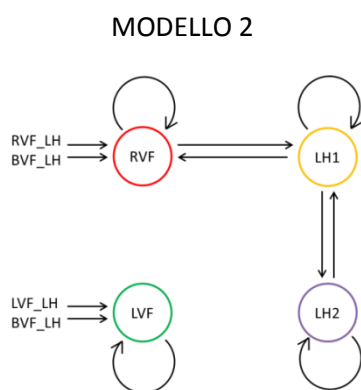
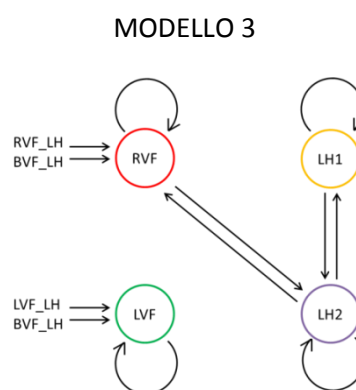
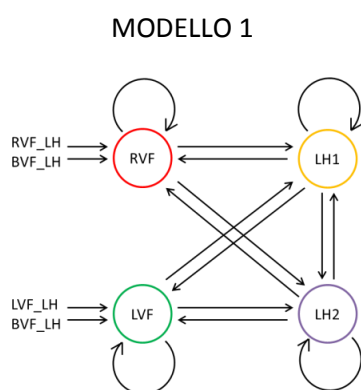
Dalle mappe di correlazione funzionale dello studio di O'Reiley, non emergono legami tra le zone in esame e il lobo 4-5 del cervelletto, fatta eccezione per la connettività funzionale tra cervelletto e il circonvoluzione precentrale già messa in luce in precedenza.

### 5.4.2 Input estrinseci

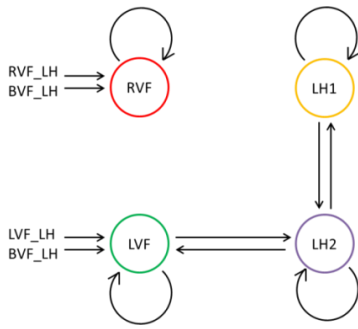
In seguito all'aggiunta delle due zone di attivazione del campo visivo destro e sinistro, gli stimoli sperimentali RVF\_LH, LVF\_LH e BVF\_LH sono stati presi in considerazione come agenti solo sul circonvoluzione superiore occipitale e il circonvoluzione linguale. In particolare, come già avvenuto nel paragrafo precedente, gli stimoli RVF\_LH e LVF\_LH sono stati considerati come stimoli entranti in una sola zona di attivazione, rispettivamente il circonvoluzione superiore occipitale e il circonvoluzione linguale, mentre lo stimolo BVF\_LH, è stato considerato input estrinseco per entrambe le zone di attivazione del campo visivo.

### 5.4.2 Legami Intrinsechi

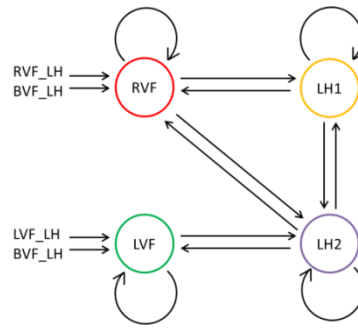
Riprendendo le stesse procedure già viste, per testare i legami intrinsechi sono stati considerati 11 diversi modelli. In ciascun modello i legami tra le regioni sono stati considerati inizialmente biunivoci, in merito a le due zone di attivazione della mano vengono considerati i risultati ottenuti testando il modello per la mano sinistra, ed è stato ipotizzato che tra le due zone di attivazione del campo visivo destro e sinistro non sussista alcun legame.



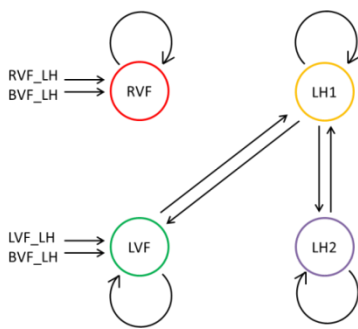
MODELLO 5



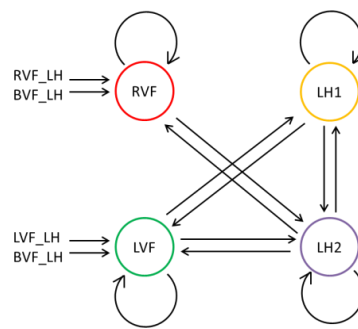
MODELLO 9



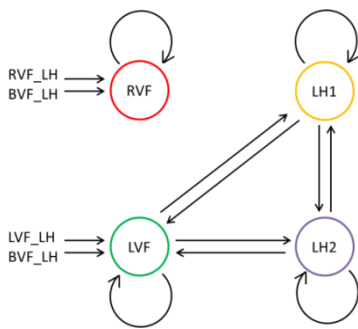
MODELLO 6



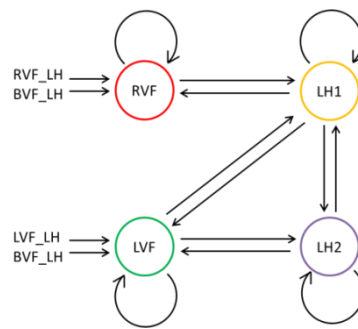
MODELLO 10



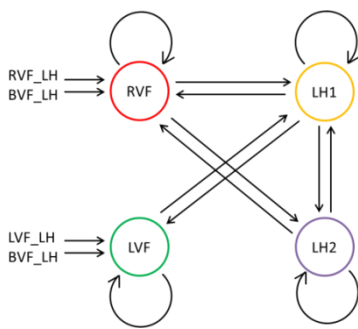
MODELLO 7



MODELLO 11



MODELLO 8



**RVF:** Circonvoluzione Occipitale Superiore Sx

**LVF:** Circonvoluzione Linguale Dx

**LH1:** Circonvoluzione Precentrale Postcentrale Dx

**LH2:** Lobo 4-5 cervelletto Sx

Mettendo a confronto tutti i modelli, specificati e stimati su tutti i soggetti di controllo a disposizione il risultato è il seguente.

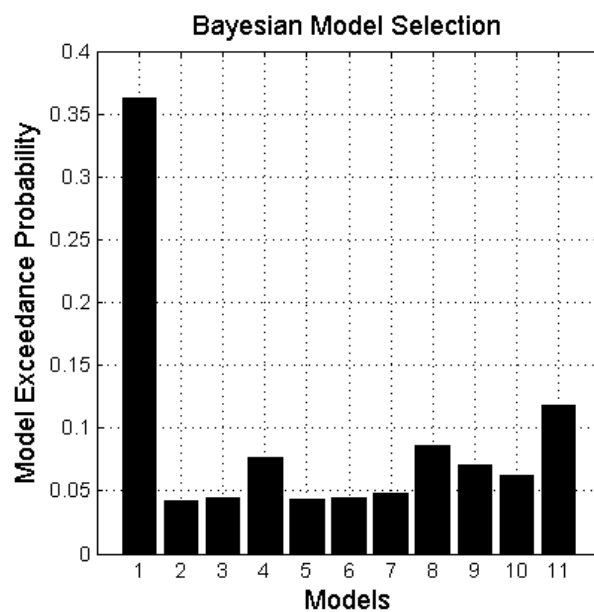
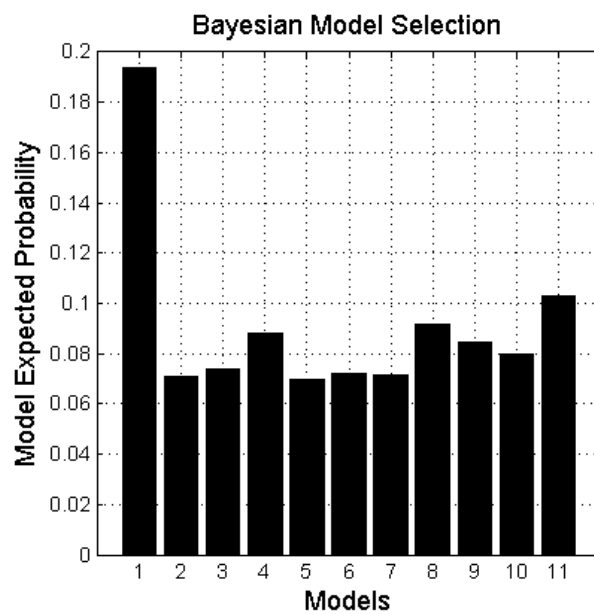


Figura 5.4.2.1: Confronto tra gli undici modelli in esame

Come osservato in precedenza, i modelli che risultano migliori sono il numero 1, 8 e 11.

In questo caso però, il modello 1, cioè il modello che ammette tutti i possibili legami tra le zone di attivazione, risulta essere il modello con maggiore probabilità a posteriori, mentre la probabilità del modello 8 e 11, risulta poco più alta rispetto agli altri modelli.

E' comunque da tenere in considerazione che l'indicazione del modello 1 come migliore, potrebbe trarre in inganno, infatti a una sovra-parametrizzazione del modello potrebbe essere seguito un miglior fit, ma il grado di affidabilità delle stime del modello potrebbe risultare inferiore alla soglia del 90% in molti casi.

Osservando il grafico sottostante, che si riferisce ai valori e alle probabilità dei legami intrinseci del modello ottenuto effettuando la media Bayesiana dei parametri (BPA) del modello 1 tra tutti i soggetti, si nota come la probabilità di tre parametri risulti sotto la soglia, in particolare il legame che parte dalla circonvoluzione linguale (LVF) verso la circonvoluzione precentrale (LH1), il legame tra la circonvoluzione superiore occipitale (RVF) e il cervelletto (LH2), e infine il legame tra cervelletto (LH2) e circonvoluzione precentrale (LH1).

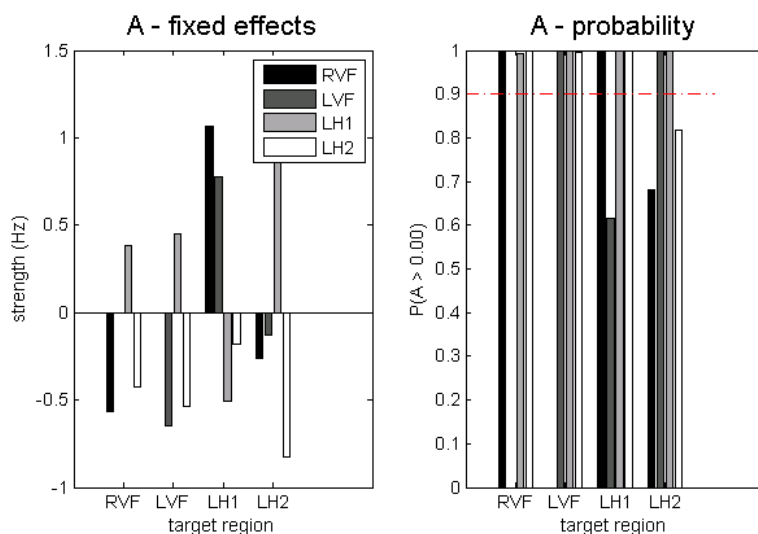


Figura 5.4.2.2: Stime dei legami intrinseci del modello 1 e relative probabilità

Per quanto riguarda la media Bayesiana dei parametri del modello 8, tutti i parametri assumono valori di probabilità a posteriori elevati, ma si devono anche registrare la presenza di parametri che assumono valori prossimi allo zero, e che di conseguenza risultano poco affidabili. Questi parametri si riferiscono ai legami tra circonvoluzione precentrale (LH1) e circonvoluzione linguale (LVF), poi al legame da il cervelletto (LH2) al circonvoluzione precentrale (LH1), e il legame da il circonvoluzione superiore occipitale (RVF) al cervelletto (LH2).



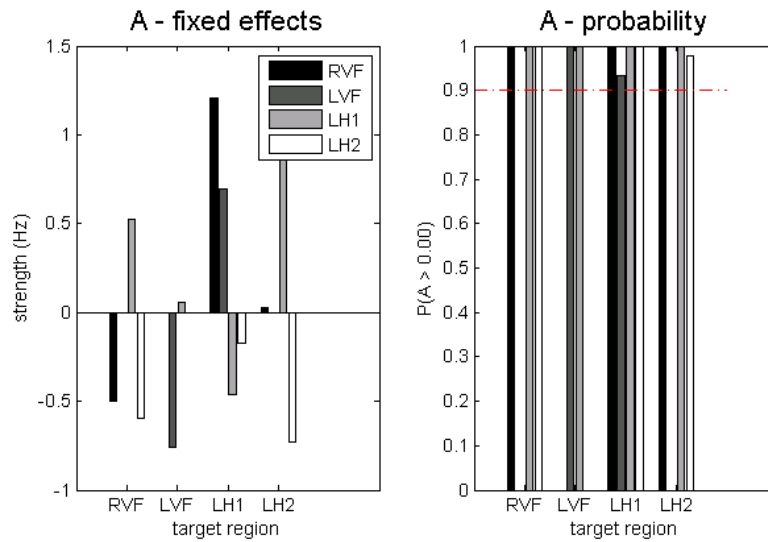


Figura 5.4.2.3: Stime dei legami intrinseci del modello 8 e relative probabilità

Infine per quanto riguarda il modello 11, solo la probabilità di un parametro risulta, anche se di poco, sotto la soglia del 90%, cioè il parametro riguardante il legame che va dalla circonvoluzione precentrale (LH1) alla circonvoluzione superiore occipitale (RVF). In secondo luogo, è possibile notare come il legame dalla circonvoluzione linguale al cervelletto registri un valore molto basso.

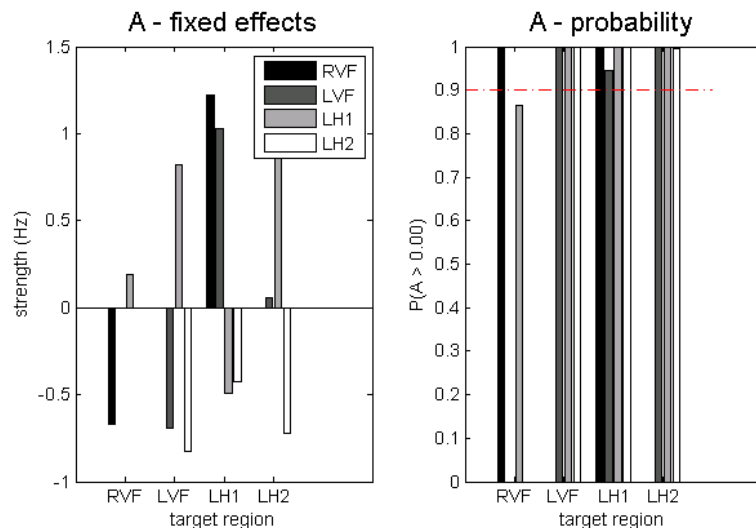
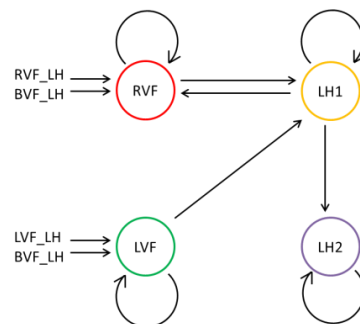


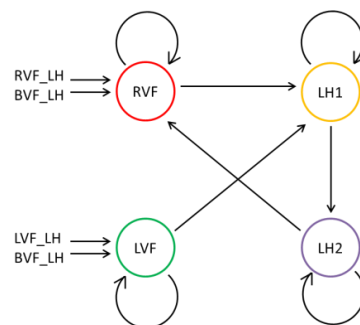
Figura 5.4.2.2: Stime dei legami intrinseci del modello 11 e relative probabilità

Incrociando i risultati ottenuti da questa analisi, sono stati ottenuti i tre modelli su cui sono stati successivamente testati e possibili effetti modulatori. Come possibile notare il legame tra le due zone di attivazione della mano verrà da ora preso in considerazione come univoco, al contrario di come era stato considerato in seguito alla costruzione del modello riguardante le zone di attivazione della sola mano sinistra.

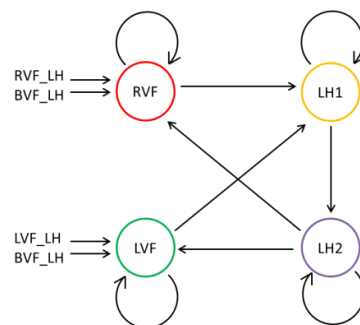
MODELLO 1



MODELLO 2



MODELLO 3

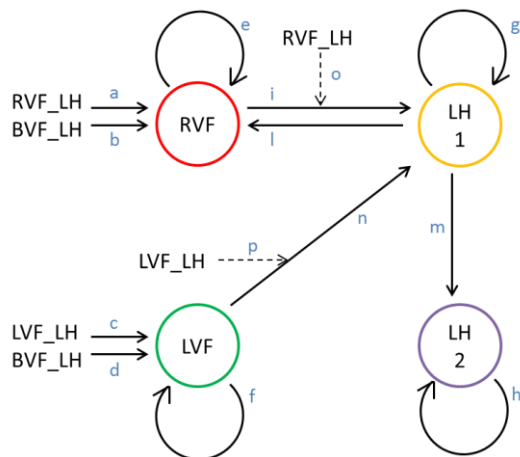


### 5.4.3 Effetti Modulatori

In merito agli effetti modulatori possibili, è stata esclusa l'eventuale presenza di effetti modulatori già testati ed esclusi durante l'analisi delle zone di attivazione relative alla sola mano. Dunque sono stati esclusi gli effetti modulatori di qualsiasi stimolo sul legame univoco che lega le zone del circonvoluzione precentrale e del cervelletto, e sulle auto-connessioni delle due zone. Sulla rimanente porzione di legami, sono stati testati gli effetti modulatori degli stimoli, ma i soli effetti modulatori che presentano valori delle stime significativamente diverse da zero e con grado di affidabilità maggiore della soglia del 90% risultano, come essere, come già registrato in precedenza, gli effetti modulatori di RVF\_LH e LVF\_LH agenti sui legami in partenza rispettivamente da il circonvoluzione superiore occipitale (RVF) e dal circonvoluzione linguale (LVF) e in arrivo alla circonvoluzione precentrale e postcentrale(LH1).

I modelli ottenuti al termine dell'analisi e le stime dei parametri vengono riportati e commentati di seguito.

#### MODELLO 1



#### INPUT ESTRINSECHI

	a		b		c		d	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.3	1.0	0.3	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0
48	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0
58	0.2	1.0	0.1	0.9	0.1	1.0	0.1	1.0
61	-0.03	0.9	0.005	0.6	0.03	1.0	0.04	1.0
Avg	-0.01	1.0	0.01	0.7	0.04	0.8	0.04	0.7

## LEGAMI INTRINSECHI

	e		f		g		h		i		l		m		n	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	-0.9	1.0	-1.3	1.0	-0.8	1.0	-0.9	1.0	0.9	1.0	-0.6	1.0	0.9	1.0	0.6	0.9
48	-1.0	1.0	-1.3	1.0	-0.9	1.0	-1.0	1.0	1.1	1.0	-0.5	1.0	0.5	1.0	0.7	1.0
58	-0.9	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	-0.9	1.0	0.3	0.8	-0.8	1.0	0.7	1.0	0.5	0.9
61	-1.1	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	-0.9	1.0	-0.1	0.6	0.02	0.5	0.5	0.9	0.9	1.0
Avg	-0.5	1.0	-1.0	0.8	-0.4	1.0	-0.9	0.7	0.4	1.0	-0.03	0.7	0.8	1.0	0.5	1.0

## EFFETTI MODULATORI

	o		p	
	val*	%*	val*	%*
21	1.5	0.9	3.4	1.0
48	0.9	0.8	0.4	0.7
58	1.2	0.9	1.1	0.8
61	-2.3	0.9	1.2	0.8
Avg	1.9	1.0	0.8	0.9

**\*val = stima, % = grado di affidabilità della stima**

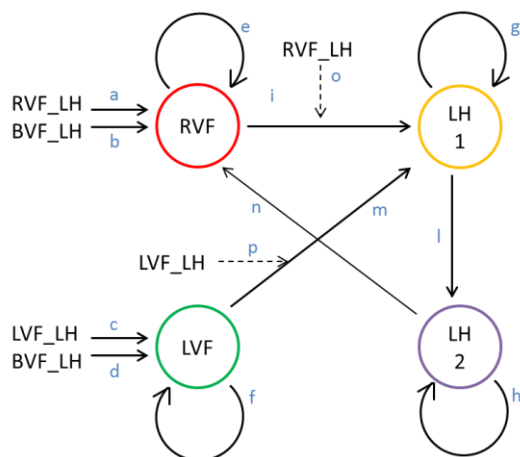
Il primo modello in esame, mostra valori per gli input estrinseci simili in tutti i soggetti fatta eccezione per il soggetto 61, in cui le stime dei parametri assumono valori molto bassi rispetto ai valori riscontrati nel resto dei soggetti. Anche il grado di affidabilità delle stime scende per i parametri a e b del soggetto 61, mentre il resto dei parametri resta buona per il resto dei soggetti.

I legami di auto-connesione delle zone, come osservato in precedenza rimangono negativi e sempre con un alto grado di affidabilità.

Il parametro i assume valori positivi in tutti i soggetti fatta eccezione per il soggetto 61, il quale si differenzia dai restanti soggetti anche nel caso del parametro l, che assume sempre valori negativi fatta eccezione per il soggetto 61. Per quanto riguarda i parametri m e n tutti i soggetti mostrano valori positivi e con un alto grado di affidabilità delle stime.

Infine, osservando gli effetti modulatori, si potrà notare come entrambi i parametri assumano valori positivi, fatta eccezione per il parametro o del soggetto 61, il quale assume un valore anomalo rispetto la maggioranza dei soggetti.

## MODELLO 2



### INPUT ESTRINSECHI

	a		b		c		d	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.3	1.0	0.3	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0
48	0.1	1.0	0.04	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0
58	0.1	1.0	0.1	0.9	0.1	1.0	0.1	0.9
61	-0.04	1.0	0.004	0.6	0.03	1.0	0.04	1.0
Avg	0.001	1.0	0.02	0.9	0.04	0.8	0.05	0.8

### LEGAMI INTRINSECHI

	e		f		g		h		i		l		m		n	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	-0.7	1.0	-1.3	1.0	-0.6	1.0	-0.5	1.0	1.0	1.0	0.7	1.0	0.2	0.7	-0.6	1.0
48	-0.9	1.0	-1.3	1.0	-0.8	1.0	-0.9	1.0	1.3	1.0	0.7	1.0	0.6	1.0	-0.8	1.0
58	-1.0	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	-0.9	1.0	0.5	0.8	0.5	1.0	1.0	0.9	0.02	1.0
61	-1.1	1.0	-1.1	1.0	-0.9	1.0	-0.9	1.0	-0.1	0.6	0.5	0.9	0.9	1.0	0.1	0.6
Avg	-0.4	1.0	-1.0	0.7	-0.2	1.0	-0.6	1.0	0.6	1.0	0.8	1.0	0.3	1.0	-0.3	1.0

### EFFETTI MODULATORI

	o		p	
	val*	%*	val*	%*
21	0.9	0.9	3.8	1.0
48	0.5	0.7	0.6	0.8
58	1.0	0.9	1.4	0.8
61	-2.2	0.9	1.2	0.8
Avg	1.1	1.0	1.4	0.7

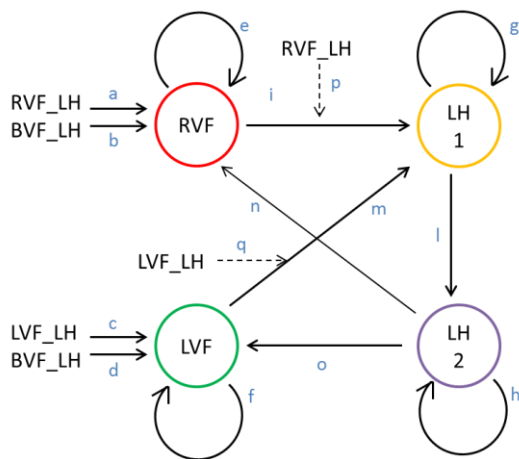
\*val = stima, % = grado di affidabilità della stima

Dall'osservazione degli input estrinsecchi del modello 2 è possibile effettuare le stesse osservazioni fatte in precedenza, vale a dire che le stime assumono tutti valori positivi, e il soggetto 61 si conferma come caso outliers.

I parametri e, f, g ed h rimangono tutti negativi con un buon grado di affidabilità delle stime. Per i parametri i, l ed m la situazione rimane invariata rispetto il modello 1, il parametro aggiunto n che collega la zona del cervelletto al circonvoluzione superiore occipitale, assume nei primi due soggetti valori decisamente negativi, nel soggetti 58 invece assume valore prossimo allo zero e nel soggetto 61 assume invece valore positivo.

In merito agli effetti modulatori, si riscontra la stessa situazione vista in precedenza, in cui questi effetti assumono sempre valori positivi fatta eccezione per il parametro o del soggetto 61 che assume valore fortemente negativo.

### MODELLO 3



### INPUT ESTRINSECHI

	a		b		c		d	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.3	1.0	0.3	1.0	0.2	1.0	0.3	1.0
48	0.1	1.0	0.04	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0
58	0.2	1.0	0.1	0.9	0.1	1.0	0.1	1.0
61	-0.04	1.0	-0.004	0.6	0.04	1.0	0.05	1.0
Avg	-0.004	1.0	0.02	1.0	0.1	0.7	0.1	0.6

### LEGAMI INTRINSECHI

	e		f		g		h		i		l		m		n		o	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	-0.8	1.0	-1.2	1.0	-0.6	1.0	-0.4	1.0	1.0	1.0	0.6	1.0	0.4	0.9	-0.6	1.0	-0.3	1.0
48	-1.0	1.0	-1.2	1.0	-0.9	1.0	-0.9	1.0	1.1	1.0	0.6	1.0	0.7	1.0	-0.6	1.0	-0.9	1.0
58	-1.0	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	-0.9	1.0	0.4	0.9	0.8	1.0	0.6	0.9	-0.7	1.0	-0.3	0.8
61	-1.1	1.0	-1.0	1.0	-0.7	1.0	-0.8	1.0	-0.2	0.7	0.7	1.0	1.2	1.0	0.2	0.7	-0.5	0.9
Avg	-0.5	1.0	-0.9	0.8	-0.2	1.0	-0.5	1.0	0.5	1.0	0.7	0.5	0.3	1.0	-0.2	1.0	-0.2	1.0

## EFFETTI MODULATORI

	p		q	
	val*	%*	val*	%*
21	1.3	0.9	3.2	1.0
48	1.2	0.9	0.3	0.7
58	1.6	0.9	1.2	0.8
61	-2.4	0.9	0.9	0.8
Avg	1.4	1.0	1.0	1.0

***\*val = stima, % = grado di affidabilità della stima***

Anche in questo ultimo modello si possono riscontrare le stesse osservazioni ricavate dai primi due modelli per i parametri a, b, c, d, e, f, g, h, i, l, m, p e q. Per quanto riguarda il parametro n invece, si riscontrano in questo modello valori negativi della stima in tre soggetti su quattro. Infine il parametro o, aggiunto a questo modello, assume sempre valori negativi con grado di affidabilità della stima maggiore del 90% in tre soggetti.

Dal confronto tra i tre modelli chiamati in causa, il terzo modello emerge come il migliore.

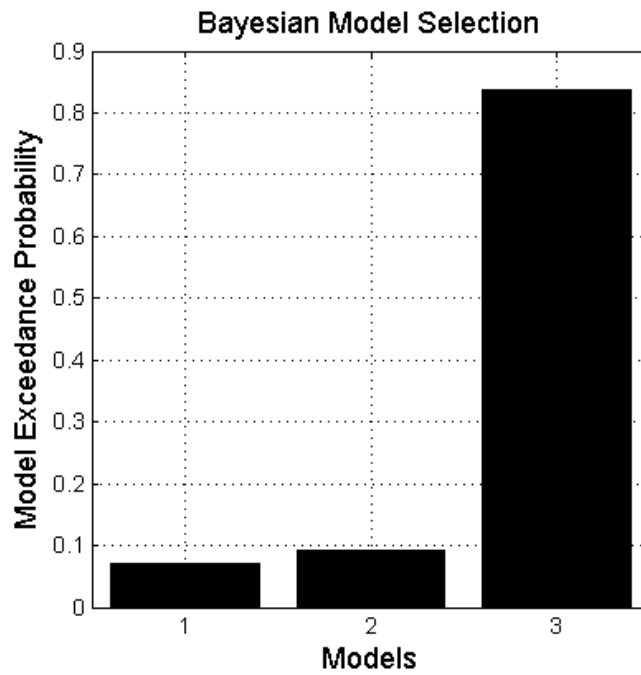
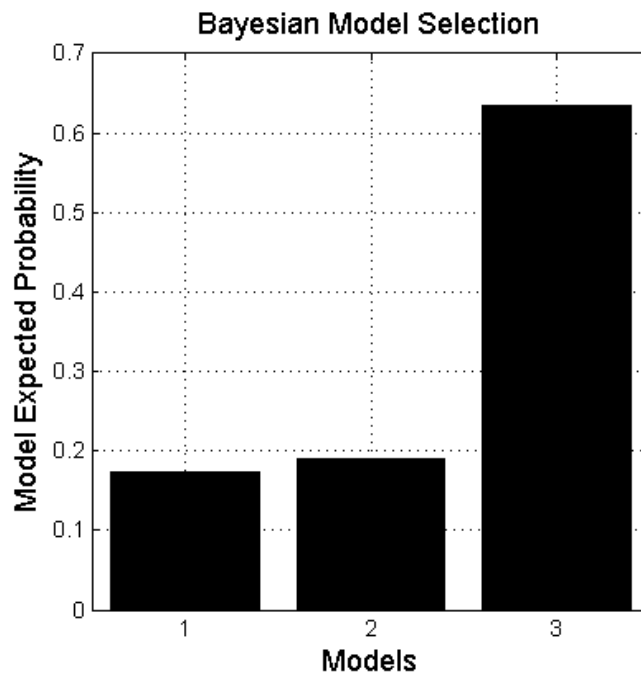
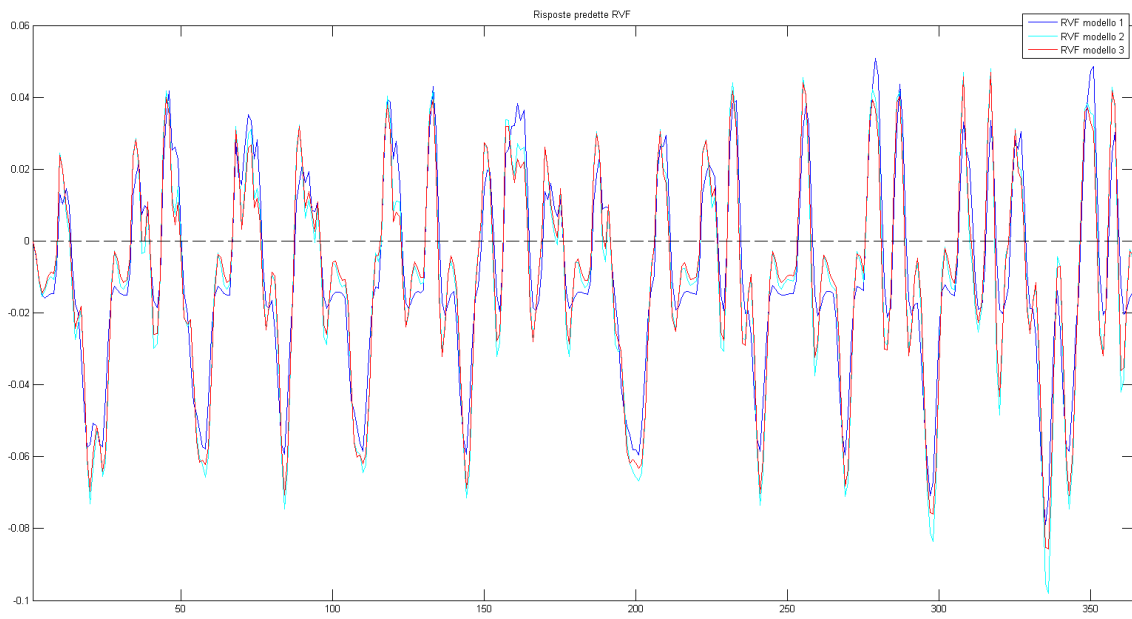
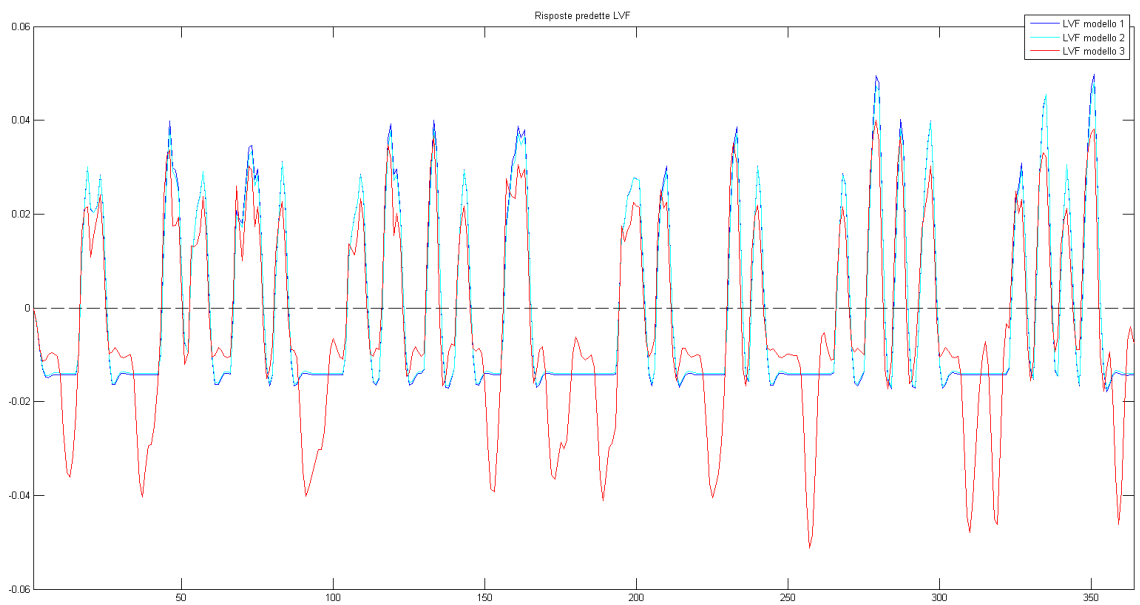


Figura 5.4.3.1: Confronto tra i tre modelli in esame

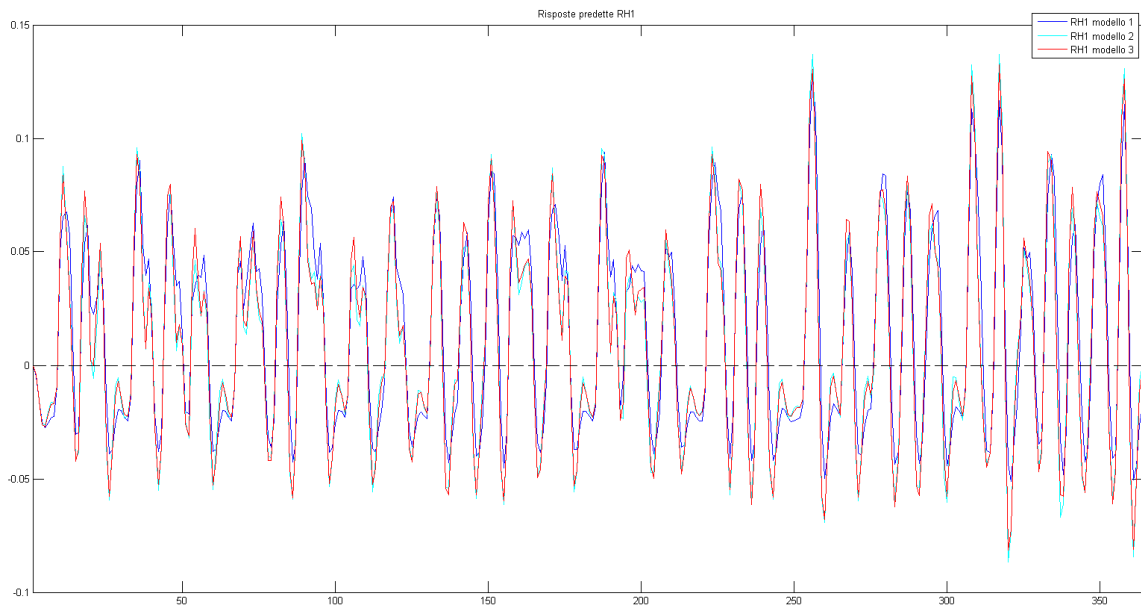




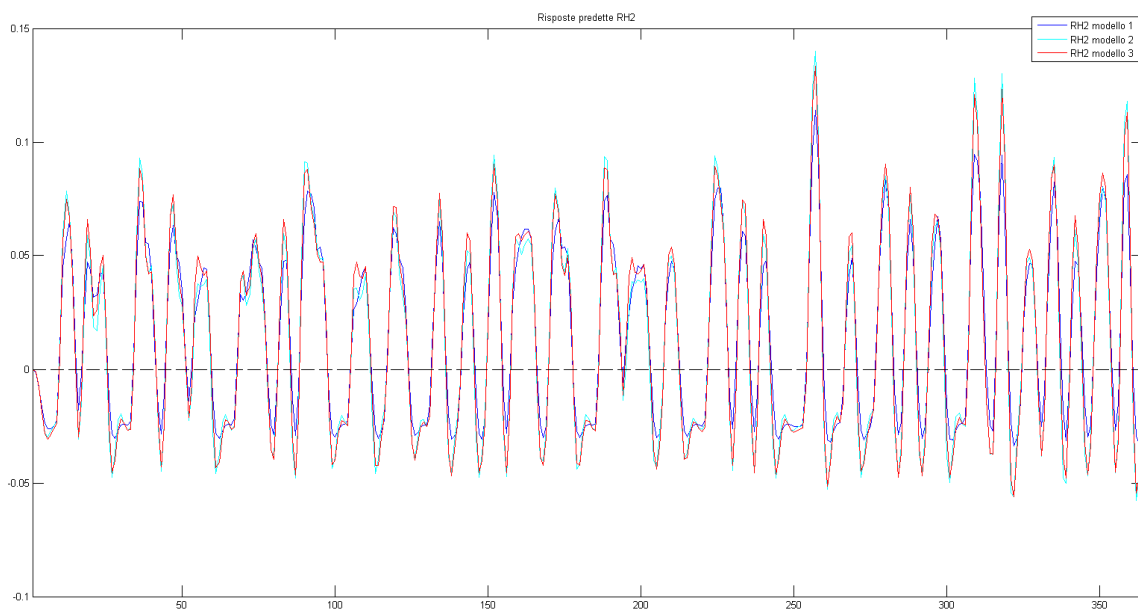
**Figura 5.4.3.2: Confronto tra risposte predette della ciconvoluzione superiore occipitale sx (RVF)**



**Figura 5.4.3.3: Confronto tra risposte predette della circonvoluzione linguale dx (LVF)**

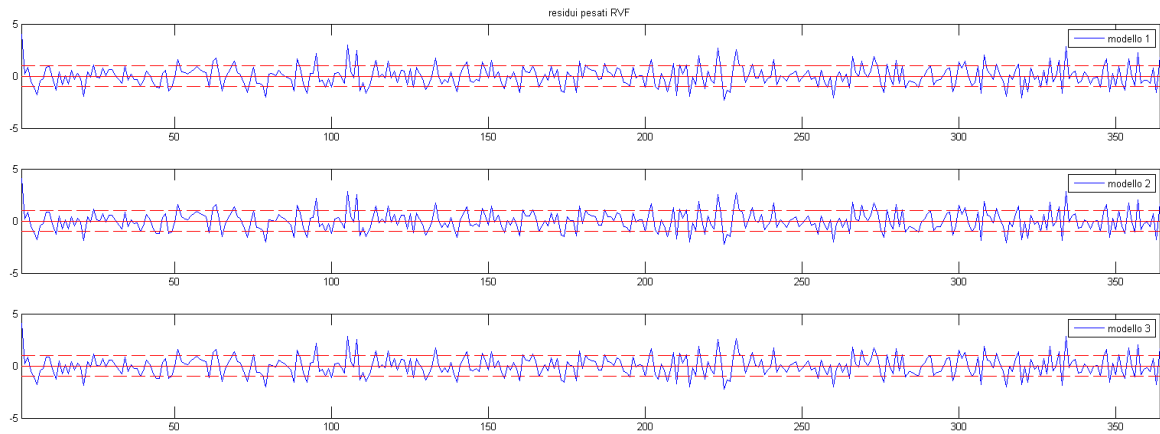


**Figura 5.4.3.4: Confronto tra risposte predette della circonvoluzione precentrale e postcentrale dx (LH1)**

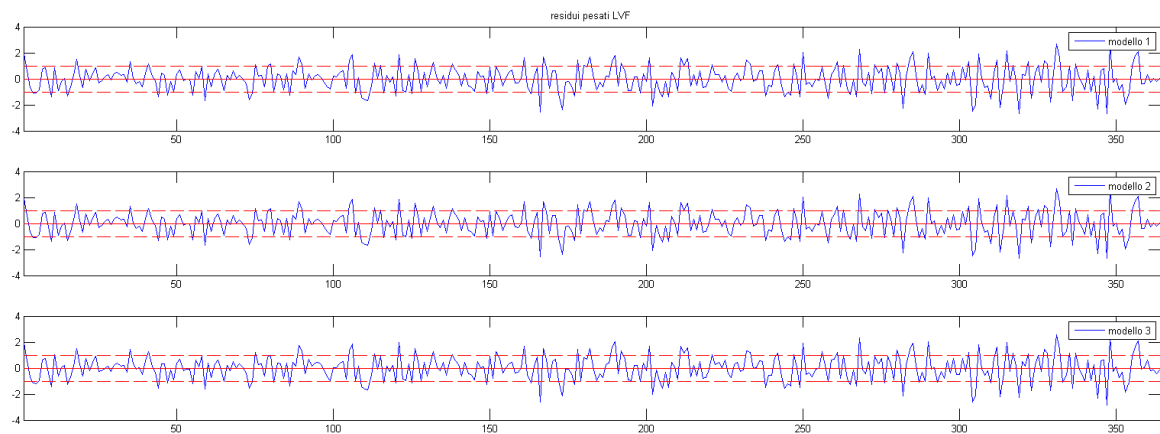


**Figura 5.4.3.5: Confronto tra risposte predette del lobo 4-5 del cervelletto sx (LH2)**

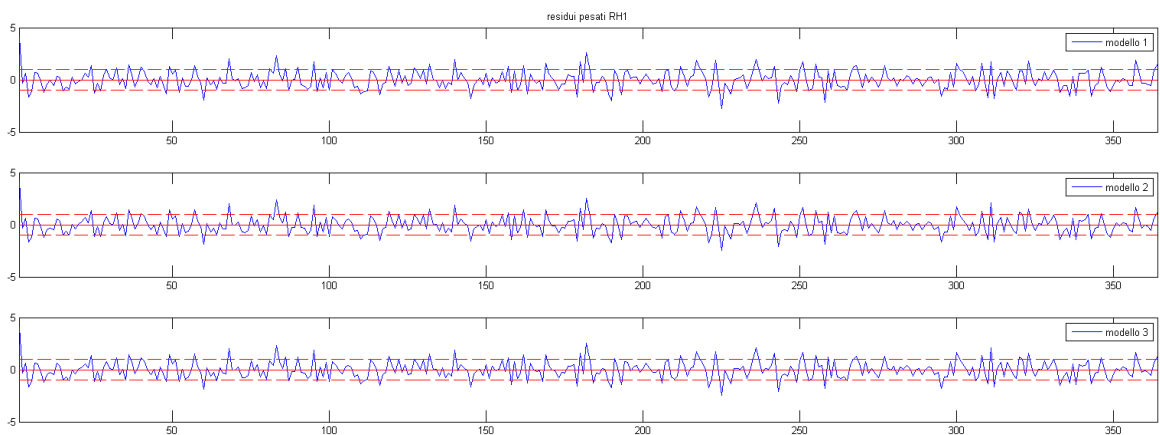
Dal confronto delle risposte predette dei tre modelli in analisi, si può evidenziare come il terzo modello apporti un significativo miglioramento nel fit della risposta della risposta misurata del campo visivo sinistro.



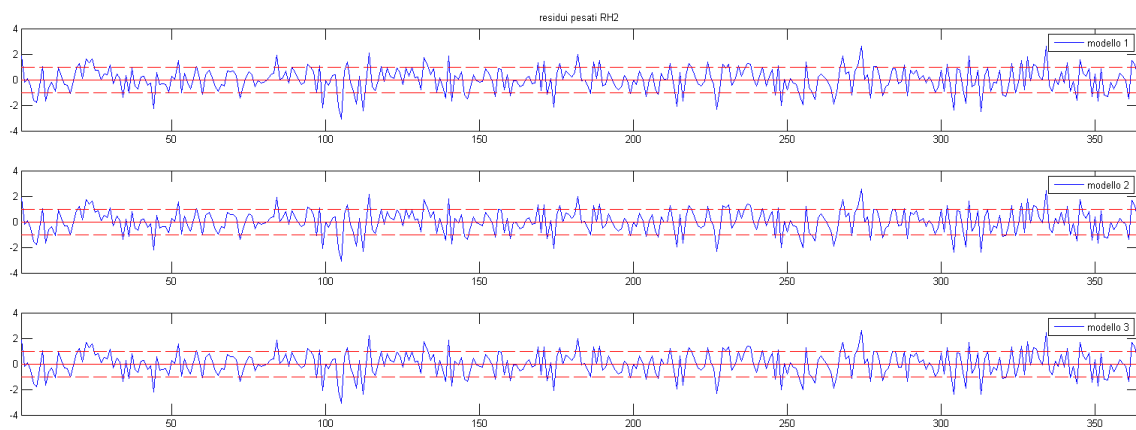
**Figura 5.4.3.6: Residui pesati delle risposte predette della circonvoluzione superiore occipitale sx (RVF)**



**Figura 5.4.3.7: Residui pesati delle risposte predette della circonvoluzione ligale dx (LVF)**



**Figura 5.4.3.8: Residui pesati delle risposte predette della circonvoluzione precentrale e postcentrale dx (LH1)**



**Figura 5.4.3.9: Residui pesati delle risposte predette del lobo 4-5 del cervelletto sx (LH2)**

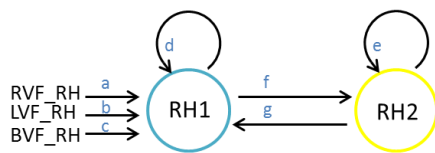
Dall'osservazione dei residui pesati, non si notano grandi differenze tra i modelli, in ogni caso e per ogni regione i residui risultano bianchi, scorrelati e compresi nell'intervallo  $\pm 1$ .

## Cap. 6 Confronto tra soggetti di controllo e schizofrenici

Nel seguente capitolo, saranno confrontati i modelli dinamici causali dei soggetti di controllo, ottenuti tramite l'analisi precedentemente descritta, e i modelli ottenuti dall'analisi dei soggetti schizofrenici. Per fare questo sono stati replicati i modelli selezionati come migliori per i soggetti di controllo sui soggetti schizofrenici in modo tale da poter mettere in luce le eventuali differenze tra i due gruppi di pazienti.

### 6.1 Modello DCM per la mano destra

MODELLO 1



**SOGGETTI DI CONTROLLO**

	a		b		c		d		e		f		g	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.6	1.0	0.4	1.0	0.5	1.0	-0.9	1.0	-0.8	1.0	0.7	1.0	-0.7	1.0
48	0.3	1.0	0.4	1.0	0.4	1.0	-1.1	1.0	-1.0	1.0	0.2	0.6	-0.2	0.8
58	0.3	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	0.5	1.0	0.02	0.5
61	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.2	1.0	-1.0	1.0	0.1	0.7	-0.2	0.6
Avg	0.2	0.7	0.1	0.6	0.2	0.6	-0.8	1.0	-0.7	1.0	0.5	1.0	0.1	1.0

**SOGGETTI SCHIZOFRENICI**

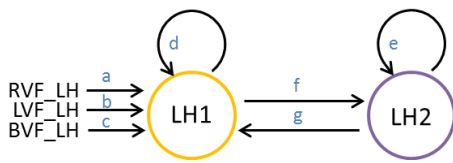
	a		b		c		d		e		f		g	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
72	0.3	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-0.98	1.0	-0.9	1.0	0.6	1.0	-0.5	0.9
81	0.3	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-0.92	1.0	-0.4	1.0	0.3	1.0	0.3	0.9
108	0.3	1.0	0.4	1.0	0.3	1.0	-1.02	1.0	-0.7	1.0	0.7	1.0	-0.7	1.0
119	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	-1.00	1.0	-0.8	0.9	1.0	1.0	-0.4	0.9
Avg	0.1	0.7	0.1	0.9	0.1	0.9	-0.6	1.0	-0.5	1.0	0.4	1.0	-0.04	1.0

\*val = stima, % = grado di affidabilità della stima

Dal confronto tra il modello della mano destra nei pazienti schizofrenici e di controllo, non emerge alcuna differenza, come evidenzia anche un semplice t-test tra parametri. Gli input estrinseci, mantengono sempre valori positivi e buona affidabilità delle stime. Le autoconnessioni delle regioni mantengono valori negativi, come sempre riscontrato finora e il parametro f che rappresenta il legame da il circonvoluzione precentrale al cervelletto rimane positivo mentre il legame dal cervelletto al circonvoluzione precentrale rimane negativo.

## 6.2 Modello DCM per la mano sinistra

### MODELLO 1



#### SOGGETTI DI CONTROLLO

	a		b		c		d		e		f		g	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.6	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0	-0.6	1.0	-0.4	1.0	0.6	1.0	-0.9	1.0
48	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.1	1.0	-1.0	1.0	0.6	1.0	-0.7	1.0
58	0.5	1.0	0.4	1.0	0.3	1.0	-1.0	1.0	-0.1	1.0	0.7	1.0	-0.9	0.6
61	0.1	1.0	0.1	1.0	0.2	1.0	-1.1	1.0	-0.8	1.0	0.6	1.0	-0.5	0.9
<b>Avg</b>	0.1	0.9	0.1	0.9	0.1	0.9	-0.6	1.0	-0.5	1.0	0.6	0.5	-0.2	1.0

#### SOGGETTI SCHIZOFRENICI

	a		b		c		d		e		f		g	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
72	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	-1.0	1.0	-1.0	1.0	0.5	1.0	-0.1	0.6
81	0.6	1.0	0.7	1.0	0.8	1.0	-0.9	1.0	-1.0	1.0	0.4	1.0	0.1	0.6
108	0.3	1.0	0.3	1.0	0.3	1.0	-1.1	1.0	-0.9	1.0	0.5	1.0	-0.5	0.9
119	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	-1.1	1.0	-0.3	1.0	0.4	1.0	0.2	0.9
<b>Avg</b>	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	-0.6	1.0	-0.4	1.0	0.4	0.9	0.3	0.8

\*val = stima, % = grado di affidabilità della stima



## LEGAMI INTRINSECHI

	e		f		g		h		i		l		m		n		o	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	-1.0	1.0	-1.2	1.0	-0.6	1.0	-0.8	1.0	1.3	1.0	0.4	1.0	0.8	1.0	1.1	1.0	-0.8	1.0
48	-1.0	1.0	-1.2	1.0	-0.9	1.0	-1.0	1.0	0.4	0.9	-0.5	1.0	0.1	0.7	0.6	1.0	-0.04	0.5
58	-1.0	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	-0.9	1.0	0.6	0.9	-0.3	0.8	0.5	0.9	0.4	0.9	-0.1	0.6
61	-1.1	1.0	-1.1	1.0	-0.9	1.0	-1.0	1.0	0.6	0.9	-0.3	0.8	0.1	0.6	0.4	0.8	-0.03	0.5
Avg	-0.7	1.0	-1.0	0.9	-0.5	1.0	-0.6	1.0	1.2	1.0	0.2	1.0	0.6	1.0	0.5	0.8	-0.5	1.0

## EFFETTI MODULATORI

	p		q	
	val*	%*	val*	%*
21	0.9	0.9	2.1	1.0
48	2.2	1.0	0.4	0.7
58	1.2	0.9	0.4	0.7
61	1.3	0.8	2.1	0.9
Avg	1.4	0.6	1.4	0.9

## SOGGETTI SCHIZOFRENICI

### INPUT ESTRINSECHI

	a		b		c		d	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
72	0.1	1.0	0.1	1.0	0.03	1.0	0.04	1.0
81	0.1	1.0	0.04	1.0	0.1	1.0	0.05	1.0
108	0.1	1.0	0.03	1.0	0.04	1.0	0.04	1.0
119	0.1	1.0	0.04	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0
Avg	0.04	0.9	0.03	1.0	0.04	1.0	0.04	1.0

## LEGAMI INTRINSECHI

	e		f		g		h		i		l		m		n		o	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
72	-1.0	1.0	-1.2	1.0	-0.9	1.0	-0.9	1.0	0.8	1.0	0.2	0.8	0.6	1.0	0.6	0.9	-0.8	1.0
81	-1.0	1.0	-1.3	1.0	-0.8	1.0	-0.7	1.0	1.4	1.0	0.1	0.8	0.5	1.0	0.8	1.0	0.01	0.5
108	-1.0	1.0	-1.2	1.0	-1.0	1.0	-0.8	1.0	0.7	1.0	0.1	0.7	0.9	1.0	0.9	1.0	-0.3	0.8
119	-1.0	1.0	-1.1	1.0	-1.1	1.0	-0.9	1.0	0.4	0.9	0.3	0.8	1.0	1.0	0.5	0.9	-0.2	0.7
Avg	-0.8	1.0	-1.2	0.8	-0.7	1.0	-0.8	0.8	0.9	1.0	0.4	0.9	0.7	1.0	0.4	0.7	-0.3	0.9

## EFFETTI MODULATORI

	p		q	
	val*	%*	val*	%*
72	1.0	0.9	3.5	1.0
81	0.2	0.6	1.7	0.9
108	0.5	0.7	2.2	0.9
119	1.3	0.9	0.4	0.7
Avg	0.7	0.9	1.4	1.0

*\*val = stima, % = grado di affidabilità della stima*



Osservando le due popolazioni di soggetti a confronto, è possibile verificare, anche con un semplice t-test, come tutti i parametri rappresentanti gli effetti estrinseci degli stimoli (a, b, c ed e) mantengano gli stessi valori. Le stime di questi parametri infatti mantengono il loro valore positivo e nonostante possa sembrare che le stime nei soggetti schizofrenici assumano valori inferiori, dal t-test i valori delle due medie nelle popolazioni risultano uguali.

Altro punto in comune tra le due popolazioni in esame, sono i valori delle stime per i parametri di auto-connessione (e, f, g e h). Come sempre riscontrato finora, questi parametri assumono valori negativi.

Dal confronto dei valori dei parametri del modello dinamico causale della mano destra e del campo visivo emerge una principale differenza. Il parametro l che assume valore negativo in tre soggetti di controllo su quattro, nei soggetti schizofrenici assume valori positivi. Dunque il legame che dal cervelletto arriva alla circonvoluzione precentrale e postcentrale nei soggetti schizofrenici non svolge il ruolo inibitorio dell'attività neurale che svolge invece nei soggetti sani.

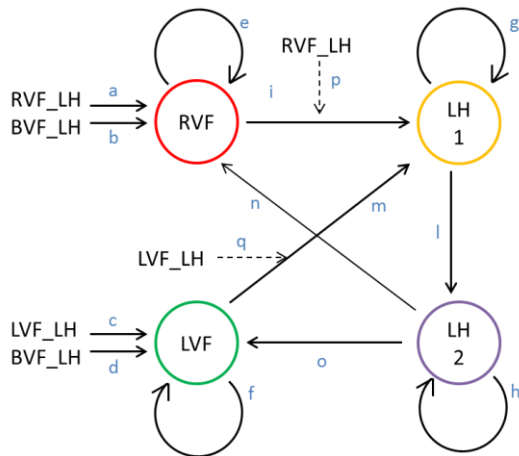
I restanti legami intrinseci (i, m, n e o) non registrano cambiamenti nelle diverse popolazioni.

Anche per quanto riguarda gli effetti modulatori degli stimoli sul sistema entrambi i gruppi registrano valori delle stime positive le cui medie risultano uguali al confronto con un t-test.

In conclusione mettendo a confronto i risultati ottenuti dalla stima del modello dinamico causale scelto per le zone di attivazione della mano destra e del campo visivo destro e sinistro, è possibile verificare che nei pazienti schizofrenici, al contrario dei pazienti di controllo, non si verifica l'effetto inibitorio del legame tra la circonvoluzione precentrale e postcentrale (RH1) e la circonvoluzione superiore occipitale (RVF).

## 6.4 Modello DCM mano sinistra e campo visivo

### MODELLO 3



### SOGGETTI DI CONTROLLO

#### INPUT ESTRINSECHI

	a		b		c		d	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	0.3	1.0	0.3	1.0	0.2	1.0	0.3	1.0
48	0.1	1.0	0.04	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0
58	0.2	1.0	0.1	0.9	0.1	1.0	0.1	1.0
61	-0.04	1.0	-0.004	0.6	0.04	1.0	0.05	1.0
Avg	-0.004	1.0	0.02	1.0	0.1	0.7	0.1	0.6

#### LEGAMI INTRINSECHI

	e		f		g		h		i		l		m		n		o	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
21	-0.8	1.0	-1.2	1.0	-0.6	1.0	-0.4	1.0	1.0	1.0	0.6	1.0	0.4	0.9	-0.6	1.0	-0.3	1.0
48	-1.0	1.0	-1.2	1.0	-0.9	1.0	-0.9	1.0	1.1	1.0	0.6	1.0	0.7	1.0	-0.6	1.0	-0.9	1.0
58	-1.0	1.0	-1.0	1.0	-0.9	1.0	-0.9	1.0	0.4	0.9	0.8	1.0	0.6	0.9	-0.7	1.0	-0.3	0.8
61	-1.1	1.0	-1.0	1.0	-0.7	1.0	-0.8	1.0	-0.2	0.7	0.7	1.0	1.2	1.0	0.2	0.7	-0.5	0.9
Avg	-0.5	1.0	-0.9	0.8	-0.2	1.0	-0.5	1.0	0.5	1.0	0.7	0.5	0.3	1.0	-0.2	1.0	-0.2	1.0

#### EFFETTI MODULATORI

	p		q	
	val*	%*	val*	%*
21	1.3	0.9	3.2	1.0
48	1.2	0.9	0.3	0.7
58	1.6	0.9	1.2	0.8
61	-2.4	0.9	0.9	0.8
Avg	1.4	1.0	1.0	1.0

## SOGGETTI SCHIZOFRENICI

### INPUT ESTRINSECHI

	a		b		c		d	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
72	0.1	1.0	0.003	0.5	0.1	1.0	0.1	1.0
81	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0
108	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	1.0
119	0.1	1.0	0.1	1.0	-0.02	1.0	0.03	1.0
Avg	0.1	0.7	0.04	1.0	-0.05	1.0	-0.01	1.0

### LEGAMI INTRINSECHI

	e		f		g		h		i		l		m		n		o	
	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*	val*	%*
72	-1.2	1.0	-0.9	1.0	-0.6	1.0	-1.0	1.0	0.5	0.9	0.5	1.0	1.3	1.0	0.2	0.8	-0.5	1.0
81	-1.1	1.0	-1.0	1.0	-0.5	1.0	-1.0	1.0	1.0	1.0	0.4	1.0	1.2	1.0	0.01	0.5	-0.4	1.0
108	-1.0	1.0	-1.1	1.0	-0.9	1.0	-0.9	1.0	0.5	0.9	0.6	1.0	1.2	1.0	0.1	0.6	-0.4	0.9
119	-1.1	1.0	-1.1	1.0	-0.9	1.0	-0.5	1.0	0.7	1.0	0.8	1.0	-0.3	0.8	0.2	0.9	0.01	0.5
Avg	-1.0	0.9	-0.4	1.0	-0.2	1.0	-0.6	0.8	0.2	1.0	0.5	1.0	0.8	1.0	0.3	0.7	-0.03	0.7

### EFFETTI MODULATORI

	p		q	
	val*	%*	val*	%*
72	2.1	1.0	-0.1	0.6
81	1.7	0.9	0.7	0.8
108	1.1	0.9	1.1	0.9
119	0.3	0.7	-3.4	1.0
Avg	0.4	0.6	1.3	1.0

**\*val = stima, % = grado di affidabilità della stima**

Osservando i dati derivanti da quest'ultimo modello, come già riscontrato non emergono differenze dei valori dei parametri riguardanti gli input estrinseci nei sui parametri di autoconnessione delle regioni di attivazione.

Le differenze rilevabili riguardano il parametro m che collega il circonvoluzione liguale (LVF), zona di attivazione del campo visivo sinistro, al circonvoluzione precentrale e postcentrale (LH1), zona di attivazione della mano sinistra, e il parametro n che connette il cervelletto (LH2) al circonvoluzione superiore occipitale (RVF), zona di attivazione del campo visivo destro.

Il parametro m nei soggetti schizofrenici, fatta eccezione per un solo soggetto assume valori maggiori rispetto ai soggetti di controllo, vale a dire che nei soggetti schizofrenici la zona di attivazione del campo visivo sinistro indurrebbe una maggiore risposta neurale rispetto ai soggetti di controllo.

Il parametro  $n$  invece, nei soggetti sani mostra un effetto inibitorio, al contrario in tutti i soggetti schizofrenici assume valori positivi.

Ultima osservazione riguarda gli effetti modulatori, in particolare la stima del parametro  $q$  nei soggetti schizofrenici assume due volte su quattro valori negativi, mentre presenta solo valori positivi nei soggetti di controllo.

In conclusione mettendo a confronto i risultati ottenuti dalla stima del modello dinamico causale scelto per le zone di attivazione della mano sinistra e del campo visivo destro e sinistro, è possibile verificare che nei pazienti schizofrenici il legame tra la zona di attivazione del campo visivo sinistro e la circonvoluzione precentrale, zona di attivazione della mano sinistra, induce una maggiore risposta neuronale di quest'ultima zona oltretutto nei pazienti schizofrenici viene meno l'effetto inibitorio che il cervelletto esercita sulla circonvoluzione occipitale superiore.

## Conclusioni

Lo sviluppo di modelli dinamici causali a partire da dati di risonanza magnetica funzionale applicati a soggetti di controllo e pazienti schizofrenici ha permesso il raggiungimento di due principali obiettivi.

Il primo obiettivo riguarda l'identificazione del modello che meglio approssima la risposta neuronale indotta dal task e che mette in relazione la mano destra e sinistra con le zone di attivazione del campo visivo destro e sinistro.

Il secondo obiettivo riguarda invece il confronto delle due popolazioni di soggetti, effettuato dopo aver ultimato la scelta del miglior modello dinamico causale per i soggetti di controllo.

Lo sviluppo dei modelli dinamici causali ha permesso di mettere in evidenza la presenza di influenze causali tra le popolazioni di neuroni attive, le quali risultano dunque legate da effettiva connettività, nonostante l'assenza di collegamenti anatomici tra le aree del cervello in esame.

Dal confronto tra popolazioni, è stato invece possibile verificare come la presenza di una patologia come la schizofrenia possa indurre mutamenti non trascurabili sul sistema. L'applicazione di tecniche di analisi DCM potrebbe dunque essere di aiuto nella comprensione dei cambiamenti indotti da patologie cerebrali, come la schizofrenia, sull'effettiva connettività.

## Bibliografia

Andreasen NC, Nasrallah HA, Dunn V, et al. Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 136-44.

Bogousslavsky J., Miklossy J., Deruaz J., Assal G. and Regli F. Lingual and fusiform gyri in visual processing: a clinico-pathologic study of superior altitudinal hemianopia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1987;50:607-614.

Buchsbaum M.S., Haier R.J. Functional and Anatomical Brain Imaging: Impact on Schizophrenia Research. *Schizophrenia Bulletin* 1970; Volume 13, Number 1.

Buchsbaum MS. The frontal lobes, basal ganglia, and temporal lobes as sites for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990; 16: 379-89.

Buxton R.B. and Frank L.R. A Model for the Coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *Journal Cerebral Blood Flow Metabolism* 1997; Volume 17, 64-72.

Buxton R.B., Wong E.C. and Frank L.R. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation. The Balloon Model (1998) *MRM* 39, 855-864.

Cleghorn J.M., Zipursky R.B., List S.J. Structural and Brain Imaging in Schizophrenia. *Journal Psychiatry Neuroscience* 1991; Volume 16, Number 2.

Crow T.J. Temporal Lobe Asymmetries as the Key to the Etiology of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1990; Volume 16, Number 3.

Friston K.J. *Dynamic Casual Modelling. Statistical Parametric Mapping.* 2003

Friston K.J. Functional and Effective Connectivity in Neuroimaging: A Syntesis. *Human Brain Mapping* 2: 56-78 (1994).

Friston K.J., Glaser D., Mechelli A., Turner R. and Price C. Hemodynamic Modelling. *Statistical Parametric Mapping.* 2003.

Friston K.J. and Büchel C. Attentional Modulation of Effective Connectivity from V2 to V5/MT in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Volume 97, Number 13, 2000.

Friston J.K., Mechelli A., Turner R., Price C.J. Nonlinear responses in fMRI: the Balloon Model, Volterra Kernels and other hemodynamics. *NeuroImage* 12(4): 466-477 2000.

Garrido, Kilner M.I., Kiebel J.M., Stephan S.J. and Friston K.J. Dynamic Casual Modelling of evoked potentials: a reproducibility study. *NeuroImage* 36, 571-580, 2007.

Granziera C, Schmahmann JD, Hadjikhani N, Meyer H, Meuli R, et al. (2009) Diffusion Spectrum imaging Shows the Structural Basis of Functional Cerebellar Circuits in the Human Cerebellum In Vivo. *PLoS ONE* 2009; Volume 4(4).

He Y., Zhang J. Chen and Alan C. Evans. Small-World Anatomical Networks in the Human Brain Revealed by Cortical Thickness from MRI. *Cerebral Cortex* October 2007.

Hoeting J.A., Madigan D., Raftery A.E., and Volinsky C.T. Bayesian model avegering: a tutorial. *Statistical Science* 14, 382-401, 1999.

Hoff A.L., Rlordan H., O'Donnell D., Stritzke P., Neale C., Boccio A., Anand A.K. and DeLisi L.E. Anomalous Lateral Sulcos Asymetry and Cognitive Function in First-Episode Schizofrenia. *Schizofrenia Bulletin*, Volume 18, Number 2, 1992.

Irikura K., Maynard K.I. and Moskovitz M.A. Importance of nitric synthase inhibition to the attenuated vascular responses induced by topical l-nitro-arginine during vibrissal stimulation. *Journal Cerebral Blood Flow Metabolism* 14, 45-48 (1994).

Kasess C., Stephan K., Weissenbacher A., Pezawas L., Moser E. and Windischberger C. Multi-Subject Analyses with Dynamic Causal Modeling. *Neuroimage*. 2010 February 15; 49(4): 3065–3074.

Mayhew J., Hu D., Zheng Y., Askew S., Hou Y., Berwick J., Coffey P.J. and Brown N. An evaluation of linear models analysis techniques for processing images of microcirculation activity. *Neuroimage* 7, 49-71, 1998.

Miller K.L., Luh W.M., Liu T.T., Martinez A., Obata T., Wong E.C., Franck L.R., Buxton R.B. Characterizing the dynamic perfusion response to stimuli of short duration. *Proc. ISRM* 8, 580, 2000.

O'Callagan E., Buckley P., Redmond O., Stack J., Ennis J.T., Larkin C., Waddington J.L. Abnormalities of Cerebral Structure in Schizophrenia on Magnetic Resonance Imaging: Interpretazion in Relation to the Neurodevelopment Hypotesis. *Journal of the Royal Society of Medicine*, Volume 85, 227-231, 1992.

Ogawa S., Lee T. M., Kay A. R., and D. W. .Tank Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 87, pp. 9868-9872, December 1990.

O'Reilly J., Beckmann C.F., Tomassini V., Ramnani N. and Johansen-Berg H. Distinct and Overlapping Functional Zones in the Cerebellum Defined by Resting State Functional Connectivity. *Cerebral Cortex* April 2010;20:953—965.

Pearlson G.D. and Marsh L. Structural Brain Imaging in Schizophrenia: A Selective Review. Society of Biological Psychiatry 1999.

Penny W.D., Stephan K.E., Mechelli A. and Friston K.J. Comparing Dynamic Casual Models. *NeuroImage* 22 (2004) 1157-1172.

Petty R.G. Structural Asymmetries of the Human Brain and their Disturbance in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, Volume 25, Number 1, 1999.

Ramnani N., Behrens T., Penny W. and Matthews P.M. New Approches for Exploring Anatomical and Functional Connectivity in the Human Brain. Society of Biological Psychiatry 2004.

Rossi A., Kalyvoka A., Rinaldi O., Stratta P. Neuroanatomia della Schizofrenia: gli studi di Risonanza Magnetica. Esplorazione Morfofunzionale del Cervello e Potenziali Applicazioni Cliniche nella Schizofrenia (2004) 241-264.

Salamon N., Sinicotte N., Drain A., Frew A., Alger J.R., Jen J., Perlman S., Salamon G. White matter fiber tractography and color mapping of the normale human cerebellum with diffusion tensor Imaging. *Journal of Neuroradiology* 34 (2007) 115-128.

Salmon E., Van der Linden M., Collette F., Delfiore G., Maquet P., Degueldre C., Luxen A. and Franck G. Regional brain activity during working memory tasks. *Brain* (1996), 119, 1617-1625.

Stephan K.E. and Friston K.J. Analyzing Effective Connectivity with Functional Magnetic Resonance Imaging. John Wiley & Sons, Ltd., Volume 1, 2010.

Stephan K.E., Tittgemeyer M., Knösche T.R., Moran R.J., Friston K.J. Tractography-dased priors for dynamic casual models. *Neuroinage* 47 (2009) 1628-1638.

Suddath R.L., Christinson G.W., Fuller Torrey E., Casanova M.F. and Weinberger. Anatomical Abnormalities in the Brains of Monozygotic Twins Discordant for Schizophrenia. *The new England Journal of Medicine* (1990), Volume 322, Number 12.

Tettamanti M., Paulesu E., Scifo P., Maravita A., Fazio F., Perani D., and Marzi C. A. Interhemispheric Transmission of Visuomotor Information in Humans: fMRI Evidence. *J Neurophysiol* 88: 1051–1058, 2002.

Weinberger DR. Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 395-402.