



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia “Galileo Galilei”

Corso di Laurea in Fisica

Tesi di Laurea

Modellizzazione dell'attività neurale nella corteccia cerebrale

Relatore

Prof. Samir Simon Suweis

Correlatore

Dr. Giacomo Barzon

Laureando

Tommaso Bertola

Anno Accademico 2021/2022

Sommario

Negli ultimi decenni, le tecniche di neuroimaging hanno rivoluzionato lo studio del cervello umano a livello macroscopico. La rete di interconnessioni anatomiche, chiamata “connettoma”, può essere mappata in maniera non invasiva tramite la tecnica di Diffusion Tensor Imaging, mentre la risonanza magnetica funzionale fMRI è usata per misurare l’attività neurale. Come i pattern funzionali emergenti dalle dinamiche cerebrali siano determinati dal connettoma è ancora una domanda aperta nel panorama delle Neuroscienze. Nella prima parte della tesi verrà simulato un modello stocastico di automi cellulari basandosi sul connettoma ricavato da dati sperimentali. Verranno poi confrontati i risultati della simulazione con la connettività funzionale empirica ed infine si proverà a risolvere il problema del sottocampionamento di connessioni interemisferiche misurate con DTI. Verrà investigato come l’aggiunta di connessioni “sintetiche” migliorino le corrispondenze fra pattern funzionali empirici e simulati.

Abstract

In the last decades, neuroimaging techniques have revolutionized the study of the human brain at macroscale. The network of anatomical interconnections, named “connectome”, can be non-invasively mapped with Diffusion Tensor Imaging, while functional-Magnetic Resonance Imaging is used to detect neural activities. How the emergent functional patterns of brain dynamics are shaped by the connectome is still a crucial open question in Neuroscience. In the first part of the thesis a stochastic cellular automaton will be simulated over a human connectome derived from the data. The results of the simulation will be compared with the empirical functional connectivity and an attempt to try to solve the problem of underestimation of brain interhemispheric links by DTI will be shown. How the addition of “synthetic” interhemispheric links improve the correspondences between empirical and simulated functional patterns will be investigated.

Capitolo 1

Il contributo della Fisica nelle Neuroscienze

L'insieme di discipline che negli anni si è occupato dello studio delle Neuroscienze è aumentato notevolmente, da quando nel 1906 [1] fu conferito a Santiago Ramón y Cajal il premio Nobel per la Medicina per aver osservato la struttura del sistema nervoso, in particolare dei suoi costituenti minimi: i neuroni.

In particolar modo negli ultimi decenni, anche grazie alla disponibilità di una grande mole di dati ottenuti per merito dello sviluppo tecnologico, Matematica, Fisica, ed Informatica sono diventate delle discipline ormai integrate nello studio Neuroscienze e più in generale nell'ambito medico.

Questi nuovi contributi sono oggi essenziali per molteplici ragioni, sia per l'ulteriore sviluppo di nuovi apparati diagnostici sempre più sofisticati e precisi (si pensi all'evoluzione delle tecniche radiografiche dalle prime lastre realizzate da Röntgen [2, 3] alle più moderne tomografie computerizzate [4]), sia per poter interpretare l'enorme quantità di dati a disposizione, attraverso modelli che rispecchino in generale fenomeni medici, come le previsioni di diffusione di un'epidemia come quella del virus Zika [5] o più recentemente del virus Sars-Cov2 [6].

Restringendosi al campo delle Neuroscienze, negli ultimi trent'anni si è visto acquisire d'importanza il contributo di Fisica e Matematica, non solo a livello ingegneristico per la costruzione di nuovi strumenti, ma soprattutto da un punto di vista interpretativo con l'elaborazione di modelli atti a ricostruire, simulare e comprendere sotto un aspetto ancor più quantitativo il funzionamento delle attività nervose nella loro collettività [7].

Allo stato attuale infatti, pur conoscendo con un discreto grado di accuratezza il funzionamento dei singoli neuroni, molti interrogativi ancora permangono circa il loro comportamento collettivo.

Solo per citare alcuni esempi di attività dovute all'azione combinata di neuroni vi è la formazione di ricordi, il controllo del movimento e del linguaggio, la gestione ed interpretazione degli stimoli sensoriali, la coscienza ed in generale le attività cerebrali superiori, distinguibili in molteplici categorie.

In realtà la presenza di pattern specifici di funzionamento, che sono ben lontani da comportamenti casuali e privi di una qualche struttura, sono individuabili persino nella attività neurale a riposo, ovvero quella registrata in individui vivi senza che essi siano coinvolti in alcuna attività. I tratti caratteristici che identificano questo tipo di attività a riposo sono la presenza di coordinazione e correlazioni delle attivazioni neuronali tra diverse aree cerebrali, più brevemente riassunte con il termine *Long Range Temporal Correlation* e delle oscillazioni alternate in cui si susseguono periodi di diversa intensità dell'attività neurale [8].

L'interesse della comunità scientifica nel campo delle Neuroscienze ha permesso di organizzare e raccogliere una vastissima quantità di dati per mezzo di esperimenti partecipati da molti gruppi di ricerca in tutto il mondo. Tra questi vi è il progetto di ricerca Human Brain Project [9], finanziato da parte dell'Unione Europea, che sta attualmente sviluppando EBRAINS [10] ossia un insieme di strumenti e tecniche con consentono la ricerca e lo sviluppo di nuove tecnologie e modelli per la descrizione del

funzionamento delle attività cerebrali, aggregando dati provenienti da risonanze magnetiche, tracciati di elettroencefalogrammi, megnetoencefalogrammi e molte altre risorse mediche sul funzionamento del cervello.

A causa della complessità e della vasta mole di informazioni disponibili è vitale il contributo della Fisica, il cui scopo è di produrre dei modelli che nella loro semplicità riescano a simulare l'andamento delle osservabili e delle grandezze confrontabili con i dati sperimentali, a descrivere il comportamento generale del sistema ed in particolare verificare la presenza delle sue proprietà emergenti. La difficoltà di questa modellizzazione risiede nel tentativo di rendere tali modelli il più essenziali possibili mantenendo la coerenza con i fenomeni osservati. Un modello che si serve di un minor numero di gradi di libertà permette una migliore comprensione ed astrazione del suo funzionamento e del processo da esso descritto.

Proprio lo studio del comportamento collettivo dei neuroni risulta essere un ottimo campo dove sfruttare gli strumenti interpretativi offerti dalla Meccanica Statistica.

La seguente tesi si propone pertanto di presentare un modello per la simulazione dell'attività cerebrale a riposo a partire dai dati strutturali di individui sani raccolti tramite risonanza magnetica, in particolare con la tecnica del Diffusion Tensor Imaging [11]. L'attività simulata sarà poi comparata ai segnali funzionali di soggetti sani posti in condizioni di riposo, ottenuti tramite la tecnica della risonanza magnetica funzionale [12]. La simulazione di un modello stocastico a tre stati permetterà di riscontrare la presenza di fasi macroscopiche ad alta e bassa attività previste dall'ipotesi di criticità e di evidenziare che i modelli appropriati per la descrizione del funzionamento della corteccia coinvolgono un parametro che pone il sistema ad un punto critico in maniera analoga ad alcuni sistemi fisici. In particolare, si mostrerà come al fine di ottenere una maggiore accuratezza tra la simulazione ed i dati, sia molto importante includere nel modello il principio di plasticità omeostatica oltre ad un possibile approccio atto a ridurre gli effetti del sottocampionamento nella connettività strutturale di alcune specifiche connessioni neurali.

Capitolo 2

Modellizzazione dell'attività neurale

Verranno ora spiegati in maggior dettaglio il significato e l'importanza dei dati e delle informazioni usate per la costruzione del modello, come la simulazione è stata implementata, i diversi modi in cui si è migliorata ed infine i risultati da essa ottenuti attraverso un confronto con il modello empirico.

2.1 Il connettoma e la connettività funzionale

L'obiettivo di questa tesi è la simulazione dell'attività cerebrale, in particolare dell'attività a riposo della corteccia cerebrale umana. Per ottenere dei risultati il più realistici possibili si sono sfruttate informazioni raccolte da esami clinici focalizzati sull'encefalo e conoscenze assodate sul funzionamento delle cellule elementari, i neuroni.

Il cervello può essere assimilato ad una vastissima rete di cellule neurali tra loro collegate secondo percorsi specifici, non casuali. I neuroni così collegati trasmettono segnali, elettrici e biochimici, da quando essi vengono generati per la prima volta nelle fasi dello sviluppo embrionale fino alla morte cerebrale dell'individuo. Questi segnali codificano in maniera ancora in parte ignota informazioni, pensieri e stimoli ricevuti ed elaborati dal singolo individuo risultando quindi i responsabili del fenomeno della coscienza.

Per sviluppare e testare l'accuratezza della simulazione sono dunque necessarie due tipologie di informazioni. La prima tipologia di informazioni è chiamata connettività strutturale o anatomica e cerca di caratterizzare in maniera sintetica il modo in cui i neuroni sono fra loro collegati. Viceversa, la seconda è la connettività funzionale che mira a descrivere l'andamento temporale dell'attività dei singoli neuroni o più precisamente di regioni della corteccia cerebrale che raggruppano più neuroni.

L'unità elementare: il neurone

Per comprendere il modello proposto è necessario prima comprendere i concetti più generali che regolano il funzionamento dei singoli neuroni.

I neuroni sono le particolari cellule che costituiscono il sistema nervoso dalla caratteristica struttura allungata nella quale si possono distinguere il corpo cellulare connesso alle diramazioni chiamate dendriti, e una lunga diramazione chiamata assone. I dendriti si occupano di ricevere i segnali biochimici provenienti dai neuroni circostanti e di trasformarli in segnali elettrici, poi inviati al corpo cellulare ed infine inoltrati lungo l'assone, la cui lunghezza può variare da alcuni micrometri a diverse decine di centimetri. Al termine dell'assone si trovano i bottoni sinaptici che si allacciano ai dendriti dei successivi neuroni per trasmettere il segnale ricevuto, come è illustrato in Figura 2.1. Ad un primo livello di approssimazione tutte le connessioni fra

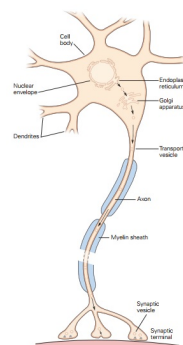


Figura 2.1: Illustrazione di un neurone [13]

neuroni possono essere riassunte da questo modello, ed è questa una delle semplificazioni considerate in questo lavoro.

Una delle peculiarità del sistema così trattato risiede nella condizione per la quale avvenga o meno la trasmissione del segnale in un dato neurone.

Il segnale infatti viene trasmesso alle cellule successive solo se la somma degli stimoli ricevuti dai dendriti supera un certo valore soglia, detto soglia del potenziale di azione pari all'incirca a 100 mV. Se viene superato questo valore, il neurone genera una scarica dal profilo caratteristico come misurato sperimentalmente da Hodgkin e Huxley per la prima volta negli assoni dei neuroni del calamaro [14], riportato in Figura 2.2. Se il valore di soglia non viene raggiunto non si verifica alcuna trasmissione di segnale ai neuroni successivi.

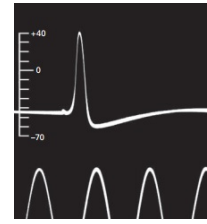


Figura 2.2: Andamento del potenziale di attivazione nello “*squid giant axon*” ricavato da Hodgkin and Huxley nel 1939. Tratto da [13].

Questa descrizione, sebbene estremamente semplificata rispetto alle attuali conoscenze sulla struttura e sul funzionamento dei neuroni, mette in luce le caratteristiche rilevanti per il modello: l'esistenza di complesse connessioni fra neuroni e la presenza di un parametro soglia che funge da regolazione nella trasmissione dei segnali.

2.1.1 Connettività Anatomica

La connettività anatomica rappresenta l'informazione essenziale per la costruzione del modello in quanto specifica come la rete di neuroni è connessa.

Il numero di neuroni presenti in un cervello di un individuo sano adulto è stimato a 86 miliardi di cellule [15], il che rende impossibile considerare esplicitamente tutte le possibili connessioni fra essi. Viene pertanto introdotta la semplificazione per cui si considerano solo le connessioni fra specifici gruppi di neuroni detti regioni di interesse o più brevemente ROI, distinti fra loro per criteri topografici, anatomici e funzionali. Le regioni di interesse sono localizzate in punti specifici della corteccia cerebrale ed a ciascuna di esse si tende ad associare una particolare funzione cognitiva. La semplificazione attuata è anche necessaria da un punto di vista sperimentale: suddividendo la corteccia in una tassellazione di aree funzionali è possibile studiare con maggiore accuratezza l'organizzazione della connettività anatomica con le moderne tecniche a disposizione.

Pensando alle regioni come a dei nodi e alle connessioni fra esse come a degli spigoli, la connettività anatomica altro non è che la matrice di adiacenza di un grafo non orientato. Il peso di ciascuno spigolo è dato dal numero di fibre che connettono le due regioni, normalizzato alla estensione topografica delle regioni [16].

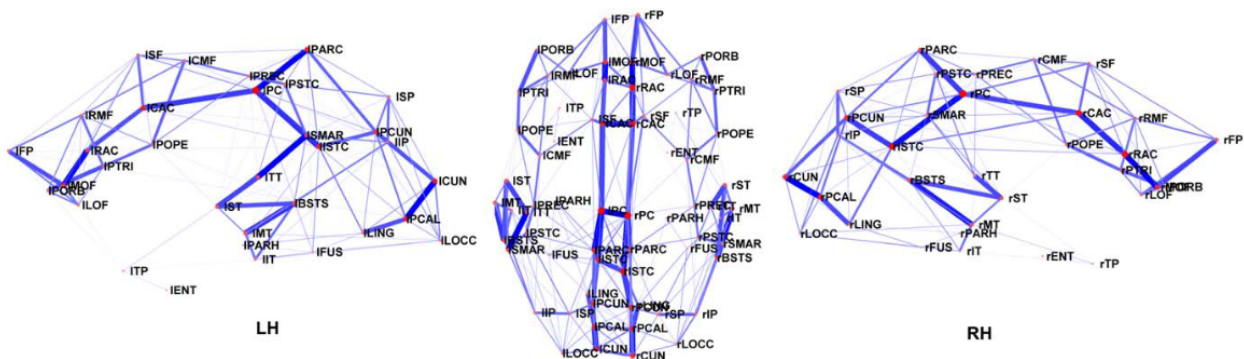
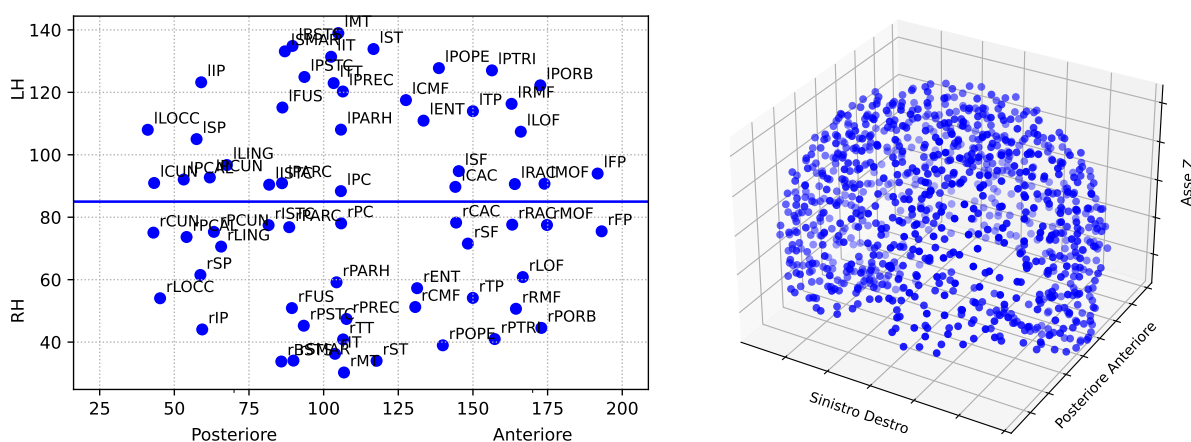


Figura 2.3: Grafo della connettività anatomica da [16]. Sono evidenziate le connessioni fra le aree corticali, contraddistinte con spessori diversi in funzione dell'intensità del collegamento determinata dal numero di fibre tra le due regioni in esame.

Sperimentalmente la connettività anatomica viene ricavata tramite le tecniche di risonanza magnetica, in particolare con le sequenze di Diffusion Spectrum Imaging che permettono il tracciamento dei processi diffusivi delle molecole d'acqua all'interno dei tessuti, in questo caso della corteccia cerebrale [11]. La presenza dei neuroni implica l'esistenza di direzioni preferenziali di diffusione per le molecole d'acqua. Il forte grado di anisotropia diffusiva dovuta alla struttura cellulare allungata dell'assone permette di ricostruire l'orientazione spaziale delle fibre nervose e da questa la connettività anatomica, ovvero un vero e proprio grafo tridimensionale che mostra il grado di connessione fra le diverse regioni come mostrato in Figura 2.3, da cui in ultima istanza si ricostruisce la matrice di adiacenza delle ROI, chiamata connettoma.

In questo elaborato sono considerati due dataset ricavati ed analizzati nello studio di Hagmann *et al.* [16]. Il primo dataset ha una parcellizzazione a 66 regioni, pari alle ROI considerate, mentre il secondo dataset a più alta risoluzione ha una parcellizzazione a 998 ROI prendendo in considerazione mediamente 15 sottoaree di estensione media di 1.5 cm^2 per ogni ROI corticale. I connettomi a 66 ROI impiegati nella presente simulazione sono stati ottenuti mediando i cinque connettomi di diversi individui sani destrorsi al fine di minimizzare le variazioni anatomiche individuali.



(a) Proiezione 2D sul piano trasversale per la parcellizzazione a 66 ROI. Ogni ROI è identificata con la propria sigla univoca e con il prefisso “l” (*left*, sinistra) o “r” (*right*, destra) per indicarne l'emisfero di appartenenza.

(b) Proiezione 3D per parcellizzazione a 998 ROI. Le ROI situate sulla superficie della corteccia cerebrale mettono in risalto la tipica forma sferica.

Figura 2.4: Disposizione spaziale delle ROI per i due dataset in Hagmann *et al.* [16]

In Figura 2.4a si possono distinguere in proiezione sul piano trasversale le abbreviazioni con cui vengono identificate le diverse regioni: la lettera “l” o “r” per distinguere, rispettivamente, l'emisfero sinistro (*left*) o destro (*right*) insieme alla sigla univoca per la zona e già ad un primo livello di analisi si possono distinguere lievi deviazioni fisiologiche dalla simmetria fra emisfero destro e sinistro della posizione delle regioni. Si constata in Figura 2.4b che le ROI della parcellizzazione più elevata ricoprono uniformemente tutta la superficie della corteccia cerebrale.

In Figura 2.5 vengono invece riportate le rappresentazioni matriciali dei connettomi per entrambi i dataset dove si evidenziano le possibili connessioni fra emisferi: quelle interemisferiche ed intraemisferiche. Le prime si riconoscono a livello grafico in quanto la densità di connessioni è inferiore che negli altri due quadranti. È possibile inoltre constatare come la simmetria dei pesi delle connessioni sia specifica dei grafi non orientati, nello specifico dei connettomi qui rappresentati.

Di entrambi i connettomi a disposizione si è infine analizzata la distribuzione dei pesi delle connessioni come mostrato in Figura 2.6. A connessioni più intense corrispondono frequenze esponenzialmente inferiori che variano di circa tre ordini di grandezza rispetto alle connessioni più deboli in entrambi i dataset. Il diverso limite massimo oltre il quale non si registrano più connessioni è un fatto sperimentale e la coerenza fra i due dataset con diverse parcellizzazioni è data dall'analogo andamento della distribuzione.

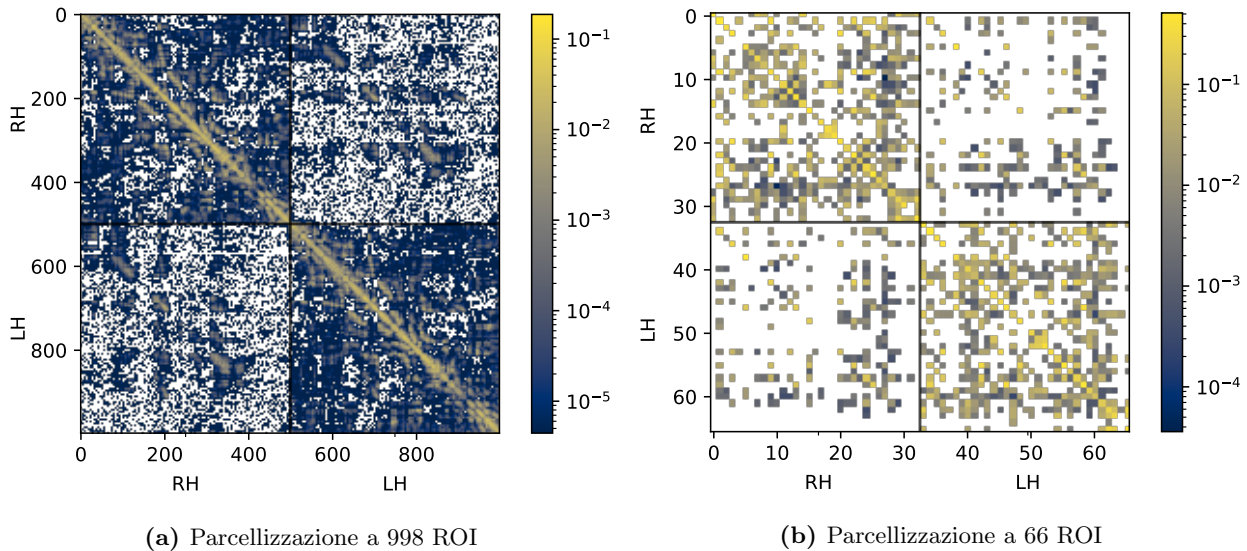


Figura 2.5: Rappresentazione matriciale dei connettomi, suddivisa per emisferi sinistro “LH” e destro “RH”. Ogni W_{ij} rappresenta l’intensità della connessione fra le regioni i e j

Per semplicità di notazione si userà definire la matrice del connettoma con il simbolo W e i singoli pesi dei collegamenti fra le regioni i e j con W_{ij} . Come precedentemente giustificato, $W_{ij} = W_{ji}$.

In Figura 2.6c e 2.6d si esibiscono le distribuzioni del grado e dell’intensità del grado uscente delle singole regioni, definiti rispettivamente come il numero di connessioni in uscita $\sum_j \mathbb{I}_{ij}$ e la somma dei pesi delle connessioni in uscita da ciascuna regione $\sum_j W_{ij}$, con gli indici $i, j \in \{1, \dots, 66\}$ o

alternativamente $\{1, \dots, 998\}$ e definendo $\mathbb{I}_{ij} \equiv \begin{cases} 1 & W_{ij} \neq 0 \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$.

Nell’ipotesi in cui la rete parcellizzata a 66 ROI fosse completamente connessa, si dovrebbero registrare 2145 connessioni non orientate, ma il connettoma fornito ne registra solo 719, pari a circa il 33%. Di queste ultime solo 193, ovvero circa il 26% sono connessioni interemisferiche. Analogamente per il connettoma a 998 ROI, si possono realizzare circa 5×10^5 connessioni non orientate, ma se ne registrano solo 4×10^4 , pari a circa l’8%. Delle connessioni totali solo 5805, ovvero circa il 15% sono connessioni interemisferiche.

2.1.2 Connettività Funzionale

La connettività funzionale invece è un’altra tipologia di informazione ed è essenziale per testare l’accuratezza delle previsioni ottenute del modello. I dati a disposizione consistono nei segnali misurati dalla risonanza magnetica funzionale, abbreviata con l’acronimo fMRI [12], su 24 pazienti sani di età compresa fra i 20 ed i 31 anni di entrambi i sessi, in condizioni a riposo. L’ultima condizione è un importante vincolo affinché sia possibile registrare l’attività a riposo, scopo di questa simulazione. Per realizzare tali condizioni ai volontari è stato chiesto di non compiere specifiche azioni né di pensare a task specifici e come aiuto ai partecipanti è stato chiesto di osservare un punto colorato immobile in uno schermo mentre venivano registrate in successione due sessioni di scan ciascuna dalla durata di 10 minuti come riportato in [17].

Attraverso la specifica sequenza T2 pesata è stato possibile registrare l’andamento temporale delle attivazioni delle 66 regioni di interesse con una frequenza di campionamento di 0.5 Hz. Il principio di funzionamento di questa tecnica rileva il segnale BOLD *blood oxygen level dependent signal*, generato dai segnali emessi dal sangue ossigenato o non ossigenato presente nel tessuto cerebrale in quanto diversamente suscettibile al campo magnetico della risonanza. I tessuti maggiormente attivi sono più perfusi e contengono più sangue ossigenato. Estrapolando quindi la distribuzione del sangue ossigenato nella corteccia cerebrale in funzione del tempo, è possibile ricavare la specifica attività funzionale delle singole aree corticali.

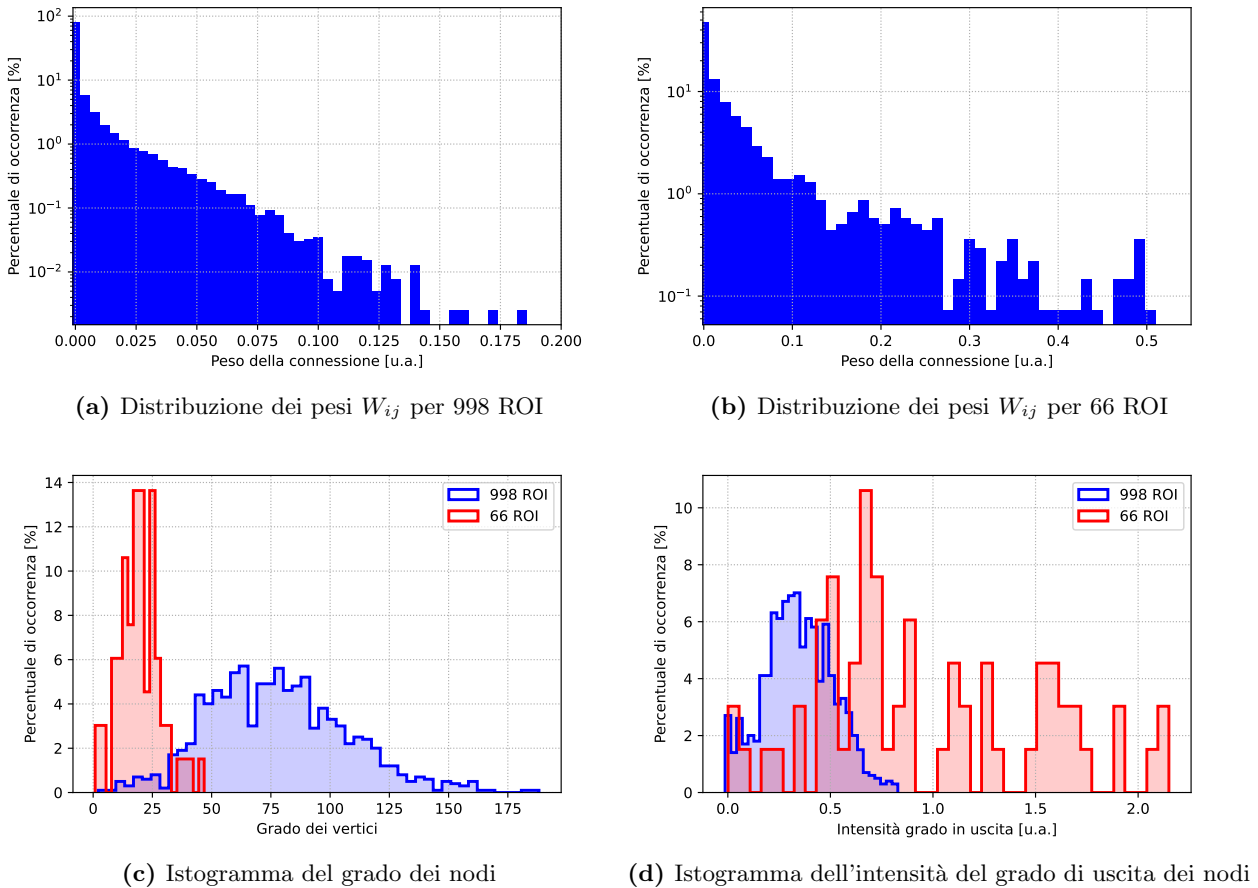


Figura 2.6: Distribuzione dei pesi delle connessioni e dei gradi dei nodi per entrambe le parcellizzazioni

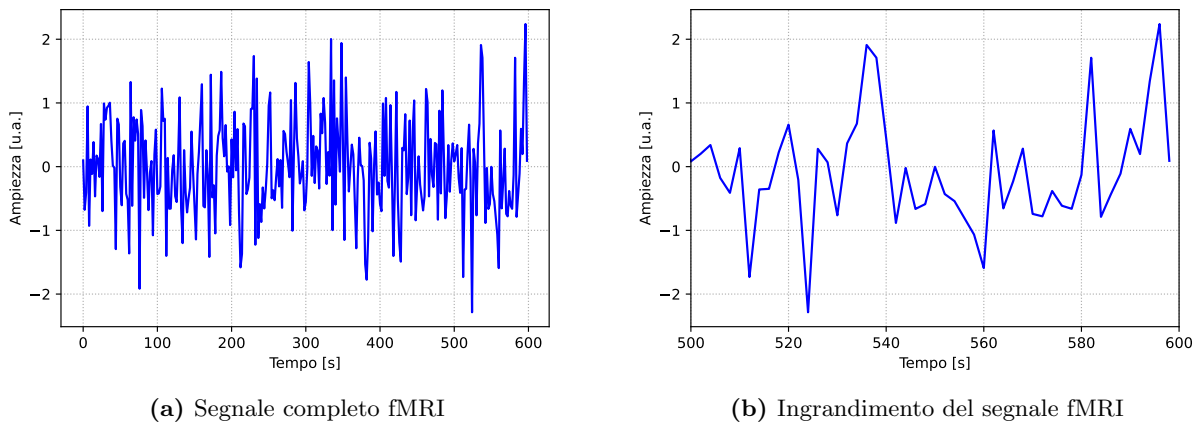


Figura 2.7: Segnale della prima registrazione, primo soggetto, ROI Entorinale destra rENT

Dai segnali delle singole regioni, dei quali si riporta un esempio in Figura 2.7, si è estrapolata la vera e propria connettività funzionale abbreviata con FC dall'inglese *functional connectivity*, ovvero con quale grado di correlazione due aree distinte si attivano o disattivano. A tale scopo è sufficiente correlare tutte le possibili coppie di segnali registrati delle 66 regioni ottenendo la matrice FC. Si indicheranno nel prosieguo con r_{ij} le singole entrate della matrice FC, ove gli indici i, j si riferiscono ai due segnali fMRI relativi alle regioni i e j . Disponendo dei segnali fMRI discreti x_i ed x_j , per determinare ciascuna delle entrate r_{ij} della FC, si calcola la cosiddetta correlazione di Pearson, ove

con $\langle x_i \rangle$ si indica la media aritmetica degli x_i :

$$r_{ij} = \frac{\langle x_i x_j \rangle - \langle x_i \rangle \langle x_j \rangle}{\sigma_i \sigma_j} \quad (2.1)$$

$$\sigma_i = \sqrt{\langle x_i^2 \rangle - \langle x_i \rangle^2}$$

Il calcolo è stato svolto separatamente per tutti i 24 individui concatenando le due sessioni di registrazione ed ottenendo 24 matrici di connettività funzionale, per poi calcolarne la matrice media al fine di eliminare deviazioni fisiologiche individuali come mostrato in Figura 2.8.

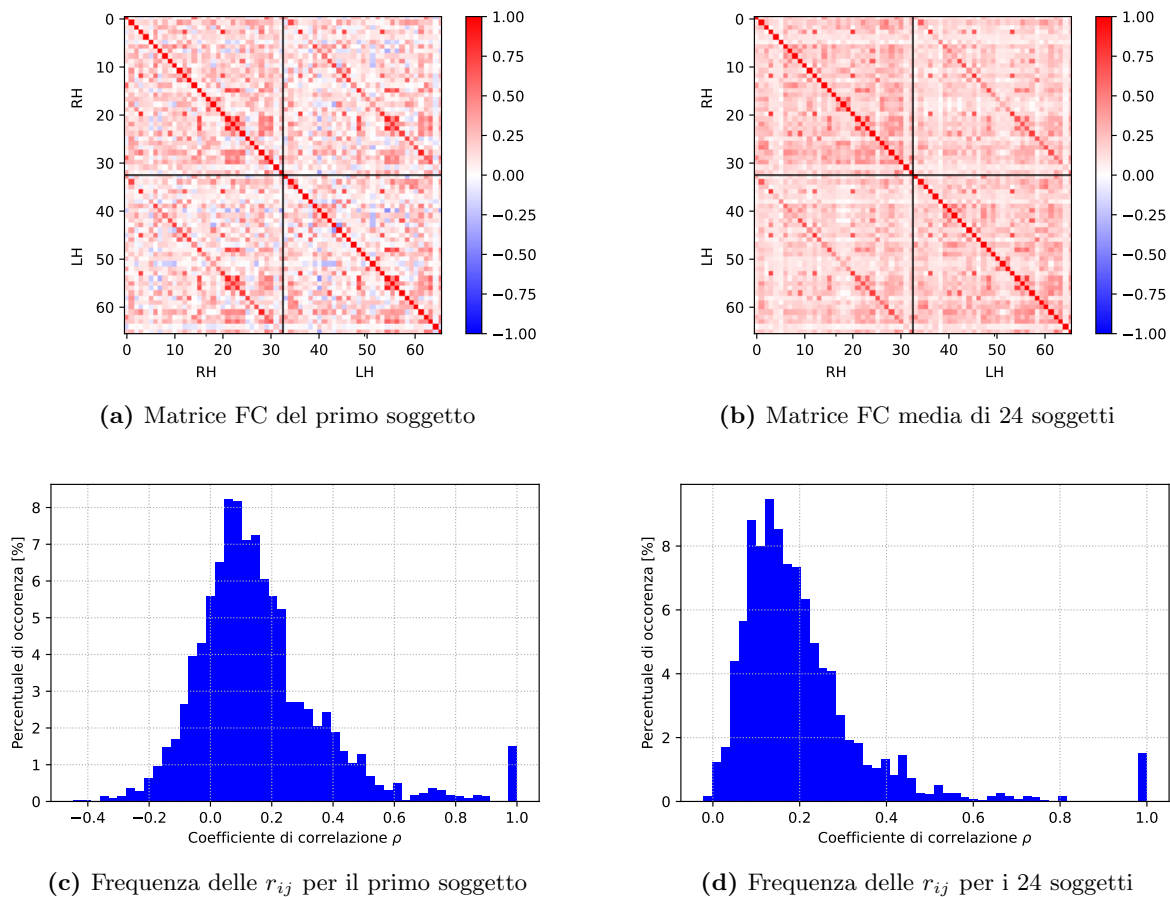


Figura 2.8: Matrici e distribuzione della connettività funzionale

Si vede chiaramente che l'attività delle regioni non è casuale ma esistono delle precise correlazioni fra le diverse ROI, il che permette di verificare come regioni spazialmente distinte collaborino alle attività cerebrali in maniera non banale a causa delle connessioni fra esse esistenti. Si verifica in Figura 2.8 che la distribuzione di tutti i coefficienti di correlazione mostra un picco attorno al valore di 0.1 con un outlier a 1 dovuto agli elementi diagonali che corrispondono nella matrice di Figura 2.8a alla correlazione di un segnale di una delle 66 zone con se stesso.

2.2 Un modello stocastico a tre stati

Spieghiamo ora in dettaglio le modalità con cui è stata realizzata la simulazione dell'attività neurale motivandone le scelte operative e dando un accenno ai fenomeni fisici emergenti da essa.

2.2.1 Definizione del modello e degli osservabili

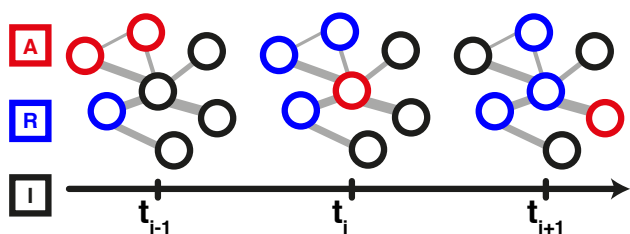
Il modello implementato è stato per la prima volta proposto da Haimovici *et al.*[18], che hanno mostrato ulteriori evidenze circa la presenza di transizioni di fase tra regimi sub- e super-critici nelle simulazioni

dell'attività cerebrale.

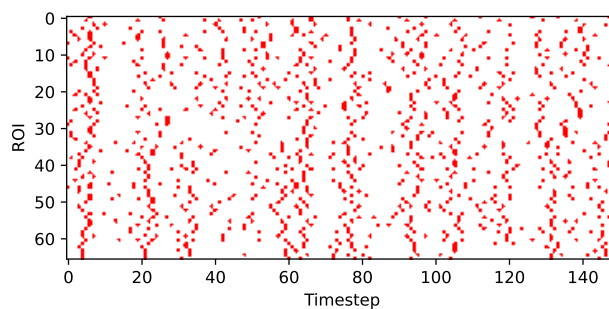
Il modello presentato appartiene alla più grande categoria dei *cellular automata* ed è un'evoluzione del modello implementato da Greenberg-Hastings [19–21] che permette di simulare l'attività delle regioni di interesse ROI, sfruttando le informazioni di connessione contenute nel connettoma attraverso un'evoluzione temporale a passi discreti.

La caratteristica peculiare del modello è che vi sono tre possibili stati di attivazione per ciascuna delle regioni di interesse e che ad ogni passo di evoluzione temporale lo stato di tutte le regioni viene aggiornato secondo criteri probabilistici. Le tre distinte fasi, Attiva (A), Refrattaria (R) ed Inattiva (I), riflettono nella simulazione il funzionamento metabolico dei neuroni: la fase attiva trova corrispondenza sperimentale con l'istante in cui il neurone trasmette il segnale ricevuto lungo l'assone inoltrandolo a tutte le cellule ad esso connesse. La fase refrattaria, immediatamente successiva alla fase attiva, corrisponde al periodo di tempo in cui il neurone non può trasmettere segnale in quanto le condizioni chimico-fisiche della cellula devono ristabilirsi. La fase inattiva corrisponde invece al periodo in cui il neurone non riceve segnali esterni. I passaggi tra queste tre fasi che nel neurone sono regolati da equilibri chimico-fisici, nella simulazione sono tradotti nei seguenti specifici criteri probabilistici, valutati per ogni regione ad ogni step temporale:

- Una regione attiva all'istante t_i trasforma il suo stato in refrattario con probabilità unitaria all'istante t_{i+1} . La durata della fase attiva è pari a quella dello step temporale, terminato il quale l'impulso si è esaurito.
- Una regione refrattaria all'istante t_i trasforma il suo stato in inattivo con probabilità r_2 all'istante t_{i+1} . Il tempo intercorso corrisponde al periodo necessario per il riequilibrio elettrolitico interno al neurone.
- Una regione inattiva all'istante t_i trasforma il suo stato in attivo o con probabilità r_1 oppure se la somma dei pesi delle connessioni con le regioni direttamente connesse ed attive supera il parametro di soglia T all'istante t_{i+1} . Il primo contributo considera auto-attivazioni dovute a segnali esterni come per esempio connessioni non osservate, mentre il secondo contributo corrisponde all'istante in cui il segnale in entrata supera la soglia di attivazione del singolo neurone.



(a) Schema dei processi di attivazione. Le regioni in rosso (Attive) al successivo step temporale diventano blu (Refrattarie). Le regioni blu possono trasformarsi in regioni nere (Inattive) che a sua volta possono ritornare attive, secondo precisi criteri probabilistici



(b) Esempio di attività delle ROI per 150 step temporali. I puntini rossi corrispondono agli istanti temporali in cui la corrispondente ROI è attiva

Figura 2.9

Particolare importanza è rivestita dai parametri della simulazione che regolano i criteri di evoluzione temporale e sono fissati a priori a $r_1 = 2/N$ e $r_2 = r_1^{1/5}$ affinché il rapporto r_1/r_2 sia il più simile possibile a quanto usato in [18]. Il parametro T invece regola in ciascuna regione la soglia di attivazione per la quale avviene l'inoltro del segnale e corrisponde nel neurone biologico al potenziale di attivazione. A differenza degli altri due parametri che rimangono costanti, si sono realizzate diverse simulazioni in cui T è stato in ciascuna di esse variato entro un range specifico. Aver testato diversi valori di T ha permesso di verificarne l'effetto complessivo sull'attività neurale della rete e come verrà discusso successivamente, sulla presenza di fasi macroscopiche previste dalla Meccanica Statistica.

La simulazione ha permesso di ricavare l'andamento temporale delle fasi di attivazione per ciascuna delle n zone, identificato con $s_n(t_i)$ per ogni step temporale t_i . Per distinguere le fasi di attivazione delle regioni sono ad esse state associati dei valori numerici: 1 per la fase attiva, 0 per quella inattiva e refrattaria come viene mostrato in Figura 2.9b. In realtà nel codice della simulazione la fase refrattaria è stata identificata con il valore di -1 , ma nei calcoli degli osservabili non si è distinto fra fase refrattaria e inattiva.

Disponendo di $s_n(t_i)$ è stato possibile ricavare le seguenti osservabili: l'attivazione media $\langle A \rangle$, la deviazione standard dell'attivazione $\sigma(A)$, il primo $S1$ ed il secondo $S2$ cluster per dimensione di regioni coinvolte tra loro connesse e contemporaneamente attive ed infine la distribuzione $p(S)$ delle dimensioni dei cluster di regioni connesse e attive.

La prima osservabile $\langle A \rangle$ è definita come

$$\langle A \rangle = \frac{\sum_{t_i}^{t_{\text{tot}}} A(t_i)}{t_{\text{tot}}} \quad A(t_i) = \frac{\sum_n^{N_{\text{ROI}}} s_n(t_i)}{N_{\text{ROI}}} \quad (2.2)$$

$t_{\text{tot}} = n.$ di timestep totali $N_{\text{ROI}} = n.$ di ROI totali

e fornisce una stima di quante regioni sono in media contemporaneamente attive durante l'intero intervallo temporale per cui la simulazione viene calcolata. Sapendo come T influenza l'attivazione di una singola ROI, ci si aspetta che all'aumentare del parametro nelle diverse simulazioni l'attività media diminuisca progressivamente in quanto è sempre meno probabile che il segnale in entrata alla regione raggiunga la soglia di attivazione.

La deviazione standard della funzionalità $\sigma(A)$, con analogo significato dei termini nell'Equazione 2.2, è definita come

$$\sigma(A) = \sqrt{\frac{1}{t_{\text{tot}}} \sum_{t_i}^{t_{\text{tot}}} (A(t_i) - \langle A \rangle)^2} \quad (2.3)$$

Questo osservabile mostra il grado di fluttuazioni della attività media in funzione del tempo. A grandi valori di $\sigma(A)$ indicano che il numero di regioni attive è variato significativamente in funzione del tempo, ossia si sono registrati periodi di grande e bassa attività in cui contemporaneamente molte o poche zone si sono attivate.

Gli osservabili $S1$ e $S2$ invece sono definiti come il numero di nodi del primo e secondo più largo cluster di ROI, cioè un insieme di nodi tra loro contemporaneamente connessi e attivi. A differenza delle precedenti osservabili non esiste un'equazione che possa calcolare analiticamente queste grandezze. L'unico modo per ricavarla è analizzare l'intera rete per ciascuno degli step temporali alla ricerca dei clusters. Il calcolo è computazionalmente oneroso in quanto tutti i nodi attivi devono essere analizzati.

L'ultima osservabile presa in considerazione è la distribuzione di probabilità della taglia di ciascun cluster, cumulando i contributi di ciascuno step temporale. Il calcolo di questa osservabile è computazionalmente dispendioso per le analoghe ragioni riportate per $S1$ e $S2$.

In realtà la Meccanica Statistica riesce a prevedere con ottima accuratezza almeno l'andamento di questi osservabili in quanto l'intero sistema può essere studiato come un mezzo eccitabile che analogamente ad altri sistemi fisici presenta delle fasi di transizione. Nello specifico la Meccanica Statistica prevede in questo sistema di regioni connesse l'esistenza di una fase a regime supercritico, caratterizzata da un alto grado di attività funzionale, e di un regime sub-critico contraddistinto invece da una basso grado di attività. Esiste infine una terza fase intermedia, detta critica, che separa i due regimi appena citati. Il regime in cui si trova il sistema è determinato dal parametro T , pertanto l'andamento delle osservabili è da esso influenzato. A T inferiori a T_c , valore per cui si registra la fase critica, è attesa una funzionalità alta e dunque un regime supercritico in quanto l'attivazione delle ROI è facilitata da una soglia di attivazione bassa. Viceversa per $T > T_c$ si identificherà una fase sub-critica a bassa funzionalità per via dell'alto segnale in entrata necessario all'attivazione della singola ROI. In corrispondenza di $T = T_c$ invece $\sigma(A)$ presenterà un picco accentuato [22] poiché l'attività varierà spontaneamente ed in maniera imprevedibile fra i due regimi sub e supercritico. Per ragioni analoghe

dovute al parametro T , anche $S1$ e $S2$ presenteranno un andamento simile a $\langle A \rangle$ e $\sigma(A)$ [23]. Infine, nell'ipotesi in cui $T = T_c$ e quindi in presenza della fase critica, la distribuzione della taglia dei cluster, ovvero il numero di nodi da cui è composta ciascuna sotto-rete connessa e attiva, segue una legge di potenza o *power-law distribution* la cui peculiarità è l'invarianza di scala come evidenziato in [18].

Le fasi sub-critiche e super-critiche non sono solo una pura astrazione matematica in quanto corrispondono a specifici stadi clinici. La fase supercritica trova corrispondenza con l'attività registrata in episodi di attacchi epilettici caratterizzati da alto funzionamento e *firing rate* dei neuroni della corteccia [24]. Al contrario la fase sub-critica corrisponde all'attività registrata durante stati comatosi dove la funzionalità corticale registrata è minima [25, 26]. Viene dunque formulata l'ipotesi che la corteccia cerebrale si trovi fisiologicamente in uno stato critico di attività e che esso le consenta di svolgere le funzionalità associate [26]. Sebbene gli strumenti della Meccanica Statistica offrano strumenti formidabili all'analisi delle fasi discusse, il presente lavoro si focalizzerà nel confronto statistico della simulazione con i dati empirici della funzionalità umana con un particolare focus nel miglioramento dell'accuratezza del modello.

Al fine di confrontare i dati sperimentali con quelli simulati sono stati introdotti altri due osservabili che sfruttano le matrici di connettività funzionale FC. Si è già discusso nella Sezione 2.1.2 come la matrice FC è stata ricavata per i dati empirici. Per ottenere lo stesso dato dal modello simulato è necessario tradurre la sequenza $s_n(t_i) \in \{0, 1\}$ di attività nel segnale che una macchina per risonanza magnetica funzionale registrerebbe.

Sono stati compiuti molti studi sulla risposta emodinamica delle regioni della corteccia cerebrale. Sapendo che la fMRI misura i livelli di sangue ossigenato BOLD, per ottenere il segnale letto da una macchina per risonanza funzionale risulta sufficiente compiere una convoluzione fra il segnale dell'attività simulata $s_n(t_i)$ e l'equivalente della funzione di trasferimento *input response function* della regione, d'ora in poi chiamata *hemodynamic response function* o HRF ricavata dagli studi di risposta emodinamica. Nel presente lavoro sono stati impiegati i parametri riportati in [27] per la descrizione della HRF che è definita nel seguente modo:

$$h(t) = \left(\frac{t}{d_1}\right)^{a_1} \exp\left(-\frac{t-d_1}{b_1}\right) - c \left(\frac{t}{d_2}\right)^{a_2} \exp\left(-\frac{t-d_2}{b_2}\right) \quad (2.4)$$

$$d_i = a_i b_i, \quad a_1 = 6, \quad a_2 = 12, \quad b_i = 0.9, \quad c = 0.35$$

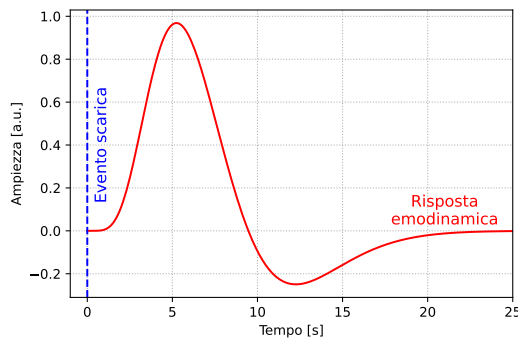


Figura 2.10: Funzione di risposta emodinamica con i parametri di [27]. A $t = 0$ si propaga il segnale elettrico nella regione analizzata.

La variabile t tempo è intesa come continua e per $t = 0$ si indica l'istante in cui nella regione si è sviluppato il segnale, mentre per la convoluzione è stato necessario campionarla ad intervalli temporali discreti aventi la stessa frequenza di campionamento dei segnali di attività simulati. Inoltre si è troncata la funzione dopo i primi 25 secondi di segnale, trascurando la coda che ha un andamento esponenziale smorzato.

La convoluzione utilizzata è di tipo discreto a causa del modo in cui i segnali di attività sono stati ricavati e può essere espressa nella seguente forma:

$$F_n[t_i] = (s_n * \text{HRF})[t_i] = \sum_{m=a}^b s_n[t_i] \cdot \text{HRF}[m - t_i] \quad (2.5)$$

dove in realtà l'indice m è stato fatto variare opportunamente in un range finito $[a, b]$ entro il quale si verifica una completa sovrapposizione tra la HRF e l'attività cerebrale.

Come indicato in [17] ai segnali fMRI ricavati è stato applicato un filtro passa-banda entro il range di frequenze 0.1 Hz e 0.01 Hz. Questa fase di elaborazione costituisce normale prassi nello studio dei segnali fMRI prodotti dal modello e filtra tutti i disturbi che nella pratica possono alterare le letture e che non trovano origine in fenomeni biologici come eventuali rumori elettromagnetici o interferenze esterne. Nello specifico si è usato un filtro Finite Impulse Response FIR con finestra Blackman-Harris, implementato nelle librerie di calcolo NumPy usate per la realizzazione della simulazione ed applicato a $F_n(t_i)$ tramite una convoluzione.

La procedura sopra descritta è stata applicata a tutte le ROI per l'intero intervallo di tempo simulato. I segnali elaborati sono stati poi correlati fra loro ottenendo una matrice FC analoga a quelle riportate nella Sezione 2.1.2.

Disponendo della matrice FC simulata, è stato possibile attuare un confronto con i dati empirici. Si sono considerati i due vettori F_e e F_m , le cui componenti sono rispettivamente le entrate r_{ij} della matrici FC empirica e simulata, prestando attenzione a non considerare sia gli elementi diagonali della FC per cui $r_{ij} = 1$, sia le entrate simmetriche r_{ji} che sono identiche alle entrate r_{ij} con i, j indici di ROI. Si è dunque calcolata la correlazione di Pearson dei due vettori, per le diverse simulazioni svolte cambiando progressivamente il valore T . Si attende pertanto che per le simulazioni con T più prossimo al valore critico del modello, si verifichi una più alta correlazione con i dati empirici.

Infine si è calcolata la distanza χ^2 fra le due distribuzioni normalizzate $p(F_m)$ e $p(F_e)$ di correlazioni fra attività di ROI, calcolandola con la seguente

$$\chi^2 = \sqrt{\sum_i^{N_b} \frac{(p_i(F_m) - p_i(F_e))^2}{p_i(F_m) + p_i(F_e)}} \quad (2.6)$$

ove $p_i(F_e)$ e $p_i(F_m)$ sono le probabilità normalizzate degli N_b bin degli istogrammi della distribuzione di F_e e F_m . Per simulazioni svolte con T prossimo al valore critico del modello T_c si attende che la variabile χ^2 tenda a diminuire.

2.2.2 Simulazioni

Tutte le simulazioni sono state realizzate con codice Python, in particolare sfruttando la libreria NumPy [28] e Numba [29] per il calcolo in parallelo al fine di velocizzare quanto possibile i calcoli dell'evoluzione temporale del sistema. Per le simulazioni dell'evoluzione temporale è stato usato il dataset con la parcellizzazione a 66 ROI, in quanto solo per questa suddivisione sono disponibili anche i segnali fMRI per effettuare il confronto con i dati della funzionalità empirica. Dopo aver assegnato uno stato di attivazione casuale per cui solo il 10% delle regioni era attivo ed averlo fatto evolvere per 100 step temporali affinché l'attività si stabilizzasse, la simulazione è stata elaborata per 6000 passi temporali, ciascuno della durata di $\Delta t = 0.1$ s ovvero usando un campionamento a 10 Hz.

Tutte le simulazioni sono state calcolate mantenendo costanti r_1 e r_2 , ma per mostrare gli effetti di transizione di fase tra regimi sub-critici e super-critici si è fatto variare T con variazioni $\Delta T = 0.01$. Per avere una più solida base statistica per il calcolo degli osservabili sono stati calcolati 100 run in parallelo utilizzando per ciascuno di essi gli stessi parametri r_1 , r_2 e T . Gli osservabili riportati in seguito pertanto rappresentano la media aritmetica delle osservabili riportate nelle sezioni precedenti, calcolate per ciascuno dei 100 run indipendenti. Questo ulteriore calcolo permette di evitare che

possibili andamenti caratteristici delle osservabili siano riconducibili ad una specifica configurazione iniziale sintomatica. Data la complessità nel gestire grandi quantità di dati, in alcune circostanze si è reso necessario l'utilizzo del servizio di calcolo su cloud gratuito Google Colab che ha permesso l'esecuzione del programma disponendo di maggiore memoria RAM.

Prima simulazione - Connettoma non normalizzato

La simulazione è stata eseguita prendendo come dati di input il connettoma parcellizzato in 66 regioni senza compiere alcuna modifica ad esso.

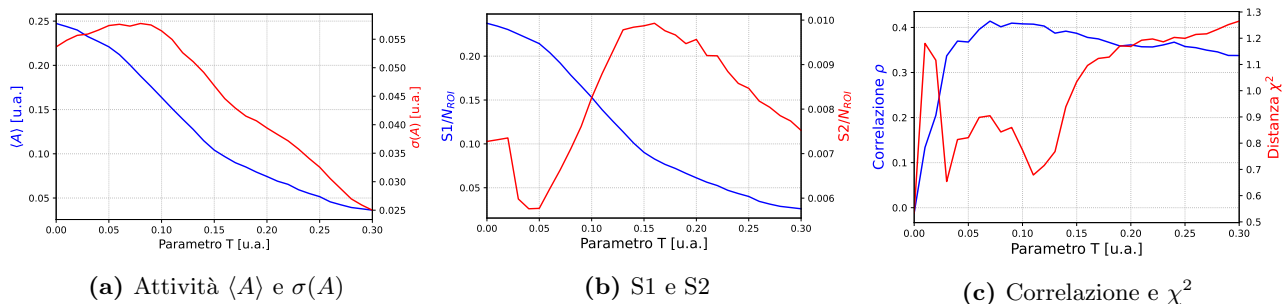


Figura 2.11: Osservabili per connettoma non modificato: (a) in blu $\langle A \rangle$ ed in rosso $\sigma(A)$ i cui andamenti vengono confrontati nello stesso grafico con diverse scale di riferimento per $0 < T < 0.3$. (b) in blu si espone $S1$ che presenta un massimo per $T = 0$ ed in rosso $S2$ che ha un massimo per $T = 0.16$. (c) in blu la correlazione ρ di Pearson fra la FC sperimentale e simulata mentre in rosso il χ^2 fra le distribuzioni istogrammate degli r_{ij} della FC

Come anticipato nella sezione precedente all'aumentare di T si ha una progressiva diminuzione sia della funzionalità media $\langle A \rangle$ che di $S1$, mentre in questa specifica simulazione si osserva che sia $\sigma(A)$ che $S2$ tendono ad esibire un massimo in corrispondenza di valori $0.05 < T < 0.17$, come raffigurato nei Grafici 2.11a e 2.11b. Proprio questo picco è il tratto caratteristico della fase critica che trova spiegazione nella teoria fornita dalla Meccanica Statistica, in particolare per quelle grandezze caratteristiche di suscettibilità che divergono in sistemi infiniti. Alcuni esempi di queste grandezze sono la magnetizzazione in materiali ferromagnetici o la variazione di densità fra sostanze che trasformano da liquide a gassose. Nei sistemi a dimensione finita invece le divergenze diventano dei picchi continui per le osservabili, che quindi possono essere usati per determinare il parametro d'ordine critico. In realtà studi più raffinati e sistematici che analizzano il sistema nell'ipotesi di campo medio distinguono due diverse T critiche per questo sistema, a seconda che si consideri $\sigma(A)$ o $S2$, di fatto identificando una regione di equilibrio bistabile come analizzato in [30]. In questo studio verrà considerato un unico T critico pari a 0.15, derivato dal valore rappresentativo del range nel quale si verificano nelle diverse simulazioni i massimi per l'osservabile $S2$, come si ha modo di intuire dal Grafico 2.11b.

In Figura 2.11c invece si osserva che per lo stesso intervallo di T precedentemente riportato, si trova un massimo per la $\rho = 0.4$ tra dati simulati ed empirici ed un minimo per $\chi^2 \approx 0.6$ tra le distribuzioni istogrammate, in maniera coerente con quanto affermato precedentemente.

Nel Grafico 2.12a si riporta la matrice FC per la quale si registra il χ^2 minimo in Figura 2.11c, confrontando i dati empirici. Si osserva la presenza di correlazioni che, seppur deboli e non banali fra le diverse ROI, presentano quasi tutte $\rho > 0$. In particolare si verifica la presenza delle *Long Range Temporal Correlations* tra regioni appartenenti ad emisferi opposti, come indicato dalle etichette laterali LH e RH.

La Figura 2.12b mostra la distribuzione del numero di nodi dei cluster formati da ROI attive e tra loro connesse. Per effetti di taglia finita, attorno al punto critico, qui assunto pari a $T_c = 0.14$, ci aspettiamo che la distribuzione prevista sia di tipo power-law [18, 32] ma con un cut-off $p(S) \sim S^{-\alpha} \exp(-S\gamma)$ ove con S si identifica il numero di nodi del cluster, con $\alpha = 3/2$ il coefficiente caratteristico nei fenomeni critici [26] e $\gamma \propto 1/N_{ROI}$ il coefficiente di smorzamento. La distribuzione teorica attesa viene rappresentata in rosso nello stesso grafico.

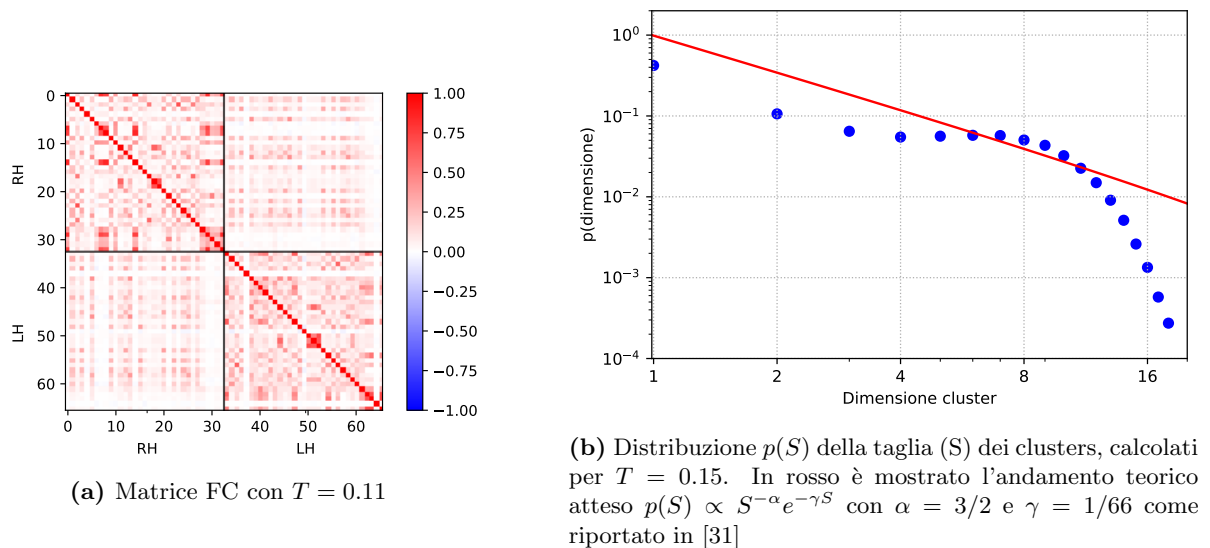


Figura 2.12: Connettività funzionale e distribuzione delle taglie dei clusters di nodi connessi attivi.

Seconda simulazione - Plasticità omeostatica con normalizzazione del connettoma

Si ripete ora la simulazione apportando una sostanziale modifica al connettoma introducendo il concetto di plasticità omeostatica.

Il ruolo della plasticità è al centro di ampi studi sul funzionamento collettivo dei neuroni e delle mutue interazioni nel loro insieme, in quanto si pensa che esso consenta una auto-regolamentazione e auto-organizzazione dei regimi di criticità [33] anche chiamata *self-organized criticality* [34]. In realtà la plasticità omeostatica è solo uno dei possibili modi con cui il singolo neurone modula la sua attività in funzione degli stimoli ricevuti, tra i quali si annoverano la plasticità hebbiana [35], quella a breve termine [36] e la riorganizzazione delle connessioni in funzione dell'attività prodotta [37]. Queste modulazioni della funzionalità intervengono a livello cellulare modificando l'attività dei neuroni ma l'esatto modo in cui agiscono a livello macroscopico è ancora oggetto di studio.

La plasticità omeostatica, unico effetto in questa simulazione indagato, consiste nella normalizzazione del connettoma con lo scopo di imporre come massimo segnale in entrata a ciascuna zona il valore 1. Questa normalizzazione bilancia i contributi delle diverse ROI senza modificare la disposizione delle connessioni fra di esse. Il nuovo connettoma normalizzato \widetilde{W} è stato ricavato normalizzando ciascuna entrata W_{ij} alla somma di tutte le connessioni uscenti j dalla regione i , ovvero sfruttando la seguente:

$$\widetilde{W}_{ij} = \frac{W_{ij}}{\sum_j W_{ij}} \quad (2.7)$$

La simulazione è stata ripetuta con gli stessi parametri precedentemente indicati ma utilizzando questa volta \widetilde{W}_{ij} , il connettoma normalizzato.

A differenza dei risultati ottenuti con il connettoma non modificato, i picchi di $\sigma(A)$ e di S_2 sono ben più evidenti, nonostante il primo si registri per $T = 0.10$ ed il secondo per $T = 0.15$. I picchi ben accentuati implicano una maggiore variabilità della attività sia nel tempo sia nel numero di regioni coinvolte, tratto tipico della fase critica.

Si riporta infine la matrice FC calcolata per $T = 0.15$, il valore per cui si ha un massimo per S_2 , e si osserva come essa presenti le correlazioni fra le diverse ROI in maniera più marcata che non nella prima simulazione realizzata. La distribuzione della taglia dei cluster di regioni attive e connesse segue la power law troncata analogamente a quanto trovato per la simulazione con connettoma non normalizzato, ma con un'accuratezza migliore rispetto al caso non normalizzato.

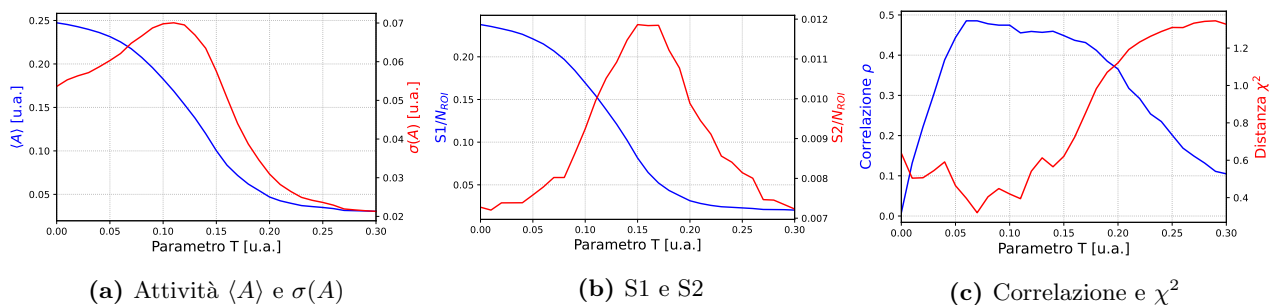


Figura 2.13: Osservabili per connettoma normalizzato \widetilde{W} : (a) in blu $\langle A \rangle$ ed in rosso $\sigma(A)$ i cui andamenti vengono confrontati nello stesso grafico con diverse scale di riferimento per $0 < T < 0.3$. (b) in blu si espone S1 che presenta un massimo per $T = 0$ ed in rosso S2 che ha un massimo per $T = 0.15$. (c) in blu la correlazione ρ di Pearson fra la FC sperimentale e simulata mentre in rosso il χ^2 fra le distribuzioni degli r_{ij} della FC

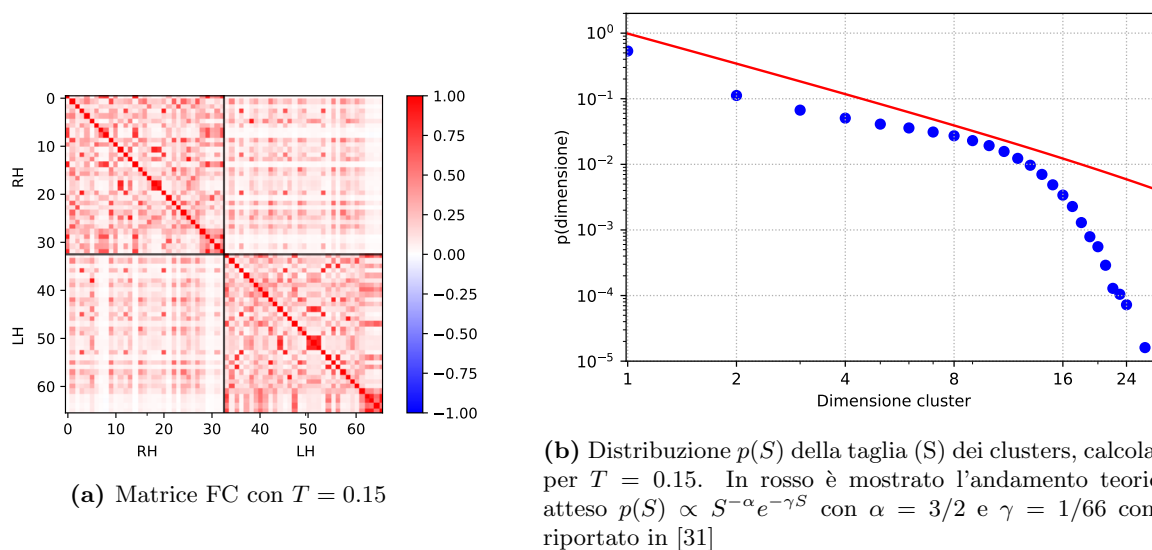


Figura 2.14: Connettività funzionale e distribuzione delle taglie dei clusters di nodi connessi attivi.

Terza simulazione - Aggiunta di connessioni interemisferiche

Un metodo per migliorare ulteriormente l'accuratezza della simulazione nei confronti della funzionalità empirica consiste nel valutare gli effetti di un possibile sottocampionamento di connessioni interemisferiche.

Come analizzato da Deco *et al.* [38], si è osservato che l'aggiunta di alcune nuove connessioni interemisferiche e la modifica dell'intensità dei collegamenti già esistenti hanno portato ad un aumento della correlazione con la funzionalità empirica. A differenza dello studio di Deco, che attraverso una procedura di fitting iterativo della connettività alla funzionalità modificava opportunamente i pesi W_{ij} , la simulazione qui presentata valuterà esclusivamente modifiche casuali a W_{ij} .

Per valutare gli effetti dell'introduzione di nuovi collegamenti si è modificato il connettoma di partenza non normalizzato. In particolare sono stati generati gruppi di connettomi aventi lo stesso numero di connessioni aggiuntive. I nuovi collegamenti sono stati aggiunti esclusivamente per le connessioni interemisferiche nulle, dove si suppone che gli effetti del sottocampionamento siano maggiori, mantenendo la caratteristica del connettoma di grafo non orientato.

Si è analizzata pertanto la distribuzione dell'intensità delle connessioni per l'intero connettoma e per la regione interemisferica, riportata in Figura 2.15a. Si osserva che sussiste un buon accordo tra le distribuzioni per $W_{ij} < 0.3$ e per questa ragione i nuovi collegamenti sono stati generati dalla distribuzione completa dell'intero connettoma. Si è valutata la distribuzione cumulativa dei pesi W_{ij} , riportata in Figura 2.15b, da cui con il metodo della trasformazione integrale di probabilità applicata

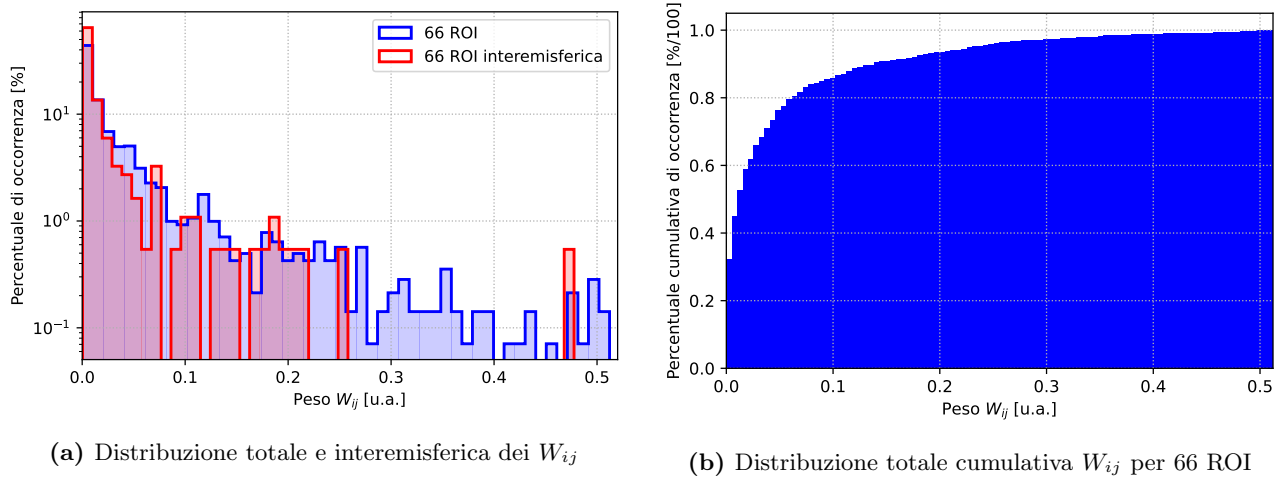


Figura 2.15: Distribuzioni dei W_{ij} per il connettoma non normalizzato

al caso discreto, si sono ricavate le nuove connessioni, aventi la stessa distribuzione originale, che posizionate nei link interemisferici nulli hanno generato i nuovi connettomi. Sono quindi stati creati gruppi di connettomi aventi ciascuno 20, 50, 100, 150, 200 o 300 nuovi collegamenti. Per ciascun gruppo sono stati generati 10 connettomi che differiscono tra loro per il posizionamento casuale dei nuovi link aggiunti, per mitigare nel calcolo degli osservabili tramite media aritmetica eventuali contributi spuri dovuti ad una particolare disposizione dei nuovi collegamenti. Si riporta un esempio di connettoma modificato con l'aggiunta di 350 link prima e dopo la modifica, di cui si riporta in Figura 2.16a il grafico della distribuzione e un ingrandimento alla regione delle connessioni interemisferiche in Figura 2.16b.

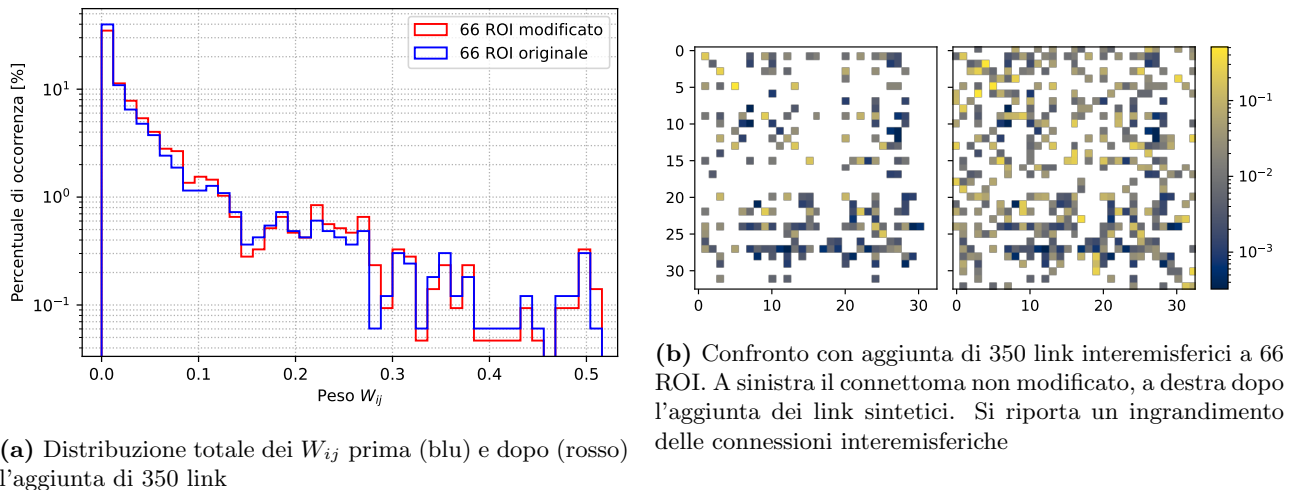
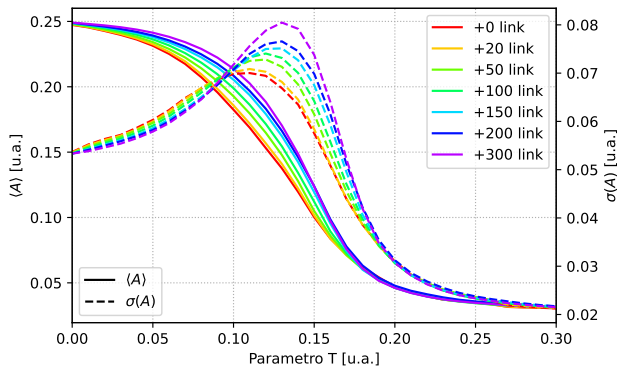


Figura 2.16: Simulazione di aggiunta link

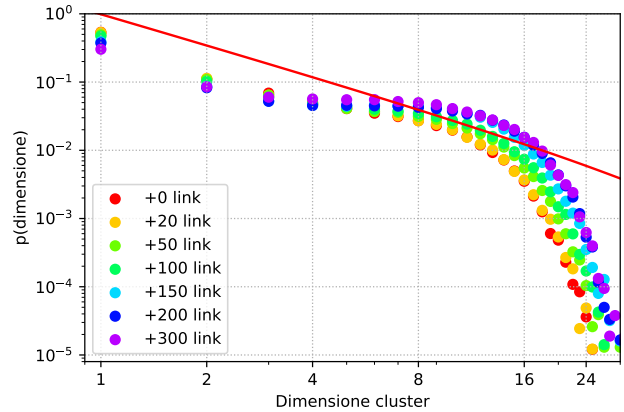
Si è dunque proceduto all'esecuzione della simulazione totale che ha richiesto un tempo complessivo di 3 ore di calcolo svolto con Google Colab per valutare tutti i gruppi di connettomi. Si riportano in Figura 2.17 tutti i grafici degli osservabili fino ad ora presentati differenziando con diverse sfumature di blu gli andamenti dei diversi gruppi di connettomi.

Osservando con attenzione le Figure 2.17d, 2.17e e 2.17f e confrontando gli andamenti in corrispondenza dei massimi per S_2 e ρ e dei minimi per χ^2 si nota che l'aggiunta di circa 50 e 100 nodi mostra una correlazione migliore con i dati empirici. Questo fatto suggerisce che l'aggiunta di circa 50 nodi consenta una simulazione più simile rispetto all'attività neurale media registrata. Gli altri osservabili invece mostrano l'influenza dell'aggiunta di nuove connessioni variando a tratti impercettibilmente il loro andamento. Si riporta infine in Figura 2.17b la distribuzione delle dimensioni delle clusters cal-

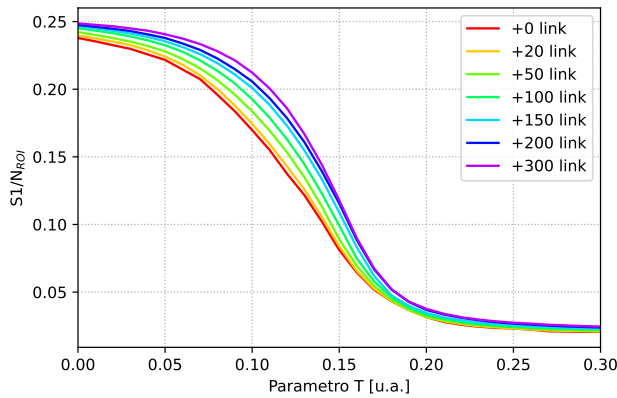
colati per $T = 0.15$ assieme all'andamento teorico precedentemente illustrato. Anche qui è possibile constatare l'accordo generale della *power-law distribution*.



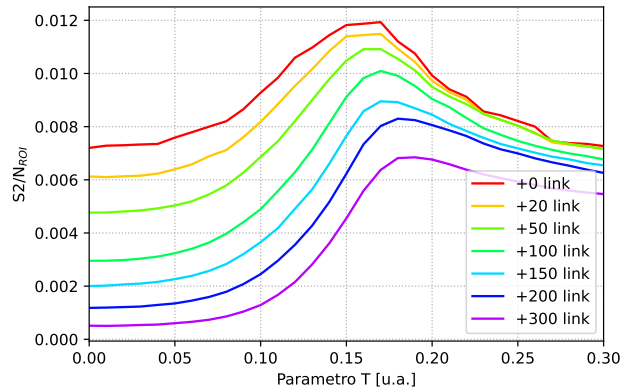
(a) Attività $\langle A \rangle$ con linea continua e deviazione dell'attività $\sigma(A)$ con linea tratteggiata



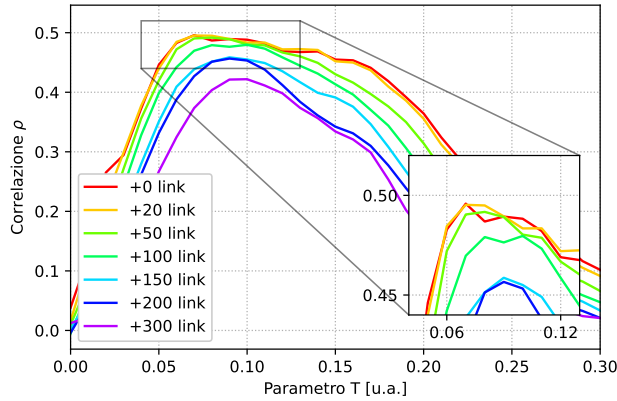
(b) Distribuzione $p(S)$ della taglia (S) dei clusters, calcolati in corrispondenza di $T = 0.15$



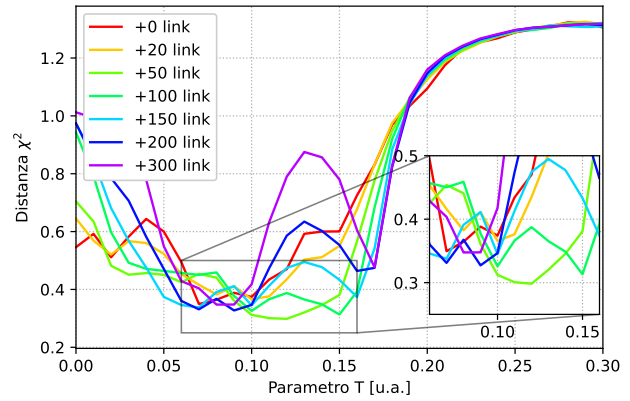
(c) Dimensione del primo più grande cluster $S1$



(d) Dimensione del secondo più grande cluster $S2$



(e) Correlazione ρ



(f) Distanza χ^2

Figura 2.17: Osservabili per i connettomi modificati per $0 < T < 0.3$. Con diversi colori si indicano il numero di link sintetici aggiunti. In rosso si mostrano gli osservabili ricavati con il connettoma normalizzato senza aggiunta di ulteriori link.

2.2.3 Risultati delle simulazioni a confronto

Vengono ora riproposti negli stessi grafici gli andamenti degli osservabili in funzione della T affinché si possa valutare meglio l'effetto ciascun contributo atto a migliorare l'accuratezza della simulazione, scegliendo di studiare in dettaglio il caso di 50 connessioni sintetiche aggiuntive, numero di link intermedio per cui si ottiene un migliore accordo con i dati empirici in tutte le simulazioni svolte.

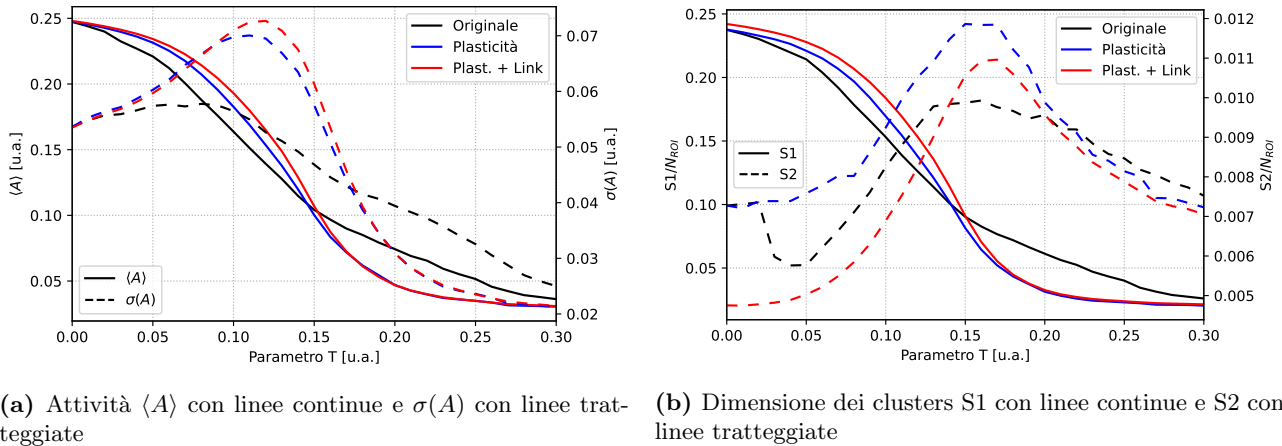


Figura 2.18: Confronto fra osservabili per ogni metodo di simulazione. I risultati della simulazione non normalizzata sono riportati in nero, quella normalizzata in blu e quella normalizzata con l'aggiunta di link in rosso.

Risulta immediato verificare nei Grafici 2.18 e 2.19 che la normalizzazione e l'aggiunta di link comportino un innalzamento in $\sigma(A)$ del picco indice della fase critica e un netto incremento della distanza χ^2 con l'attività funzionale. Si può dunque affermare che la plasticità omeostatica sia uno dei meccanismi essenziali nella regolamentazione del funzionamento del sistema di regioni connesse per la comparsa ed il mantenimento della fase critica, evidenziata soprattutto dai picchi di Figura 2.18b.

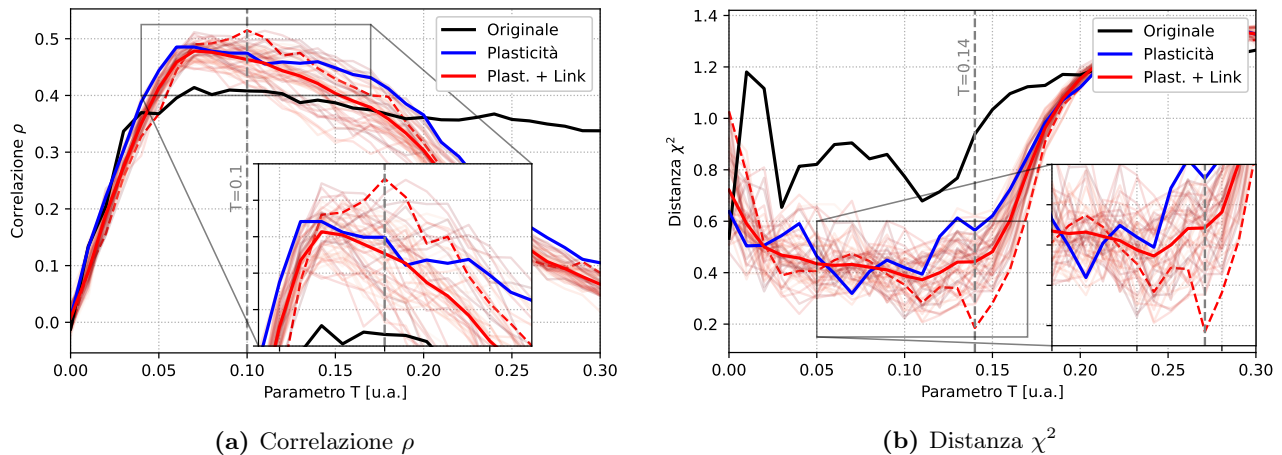


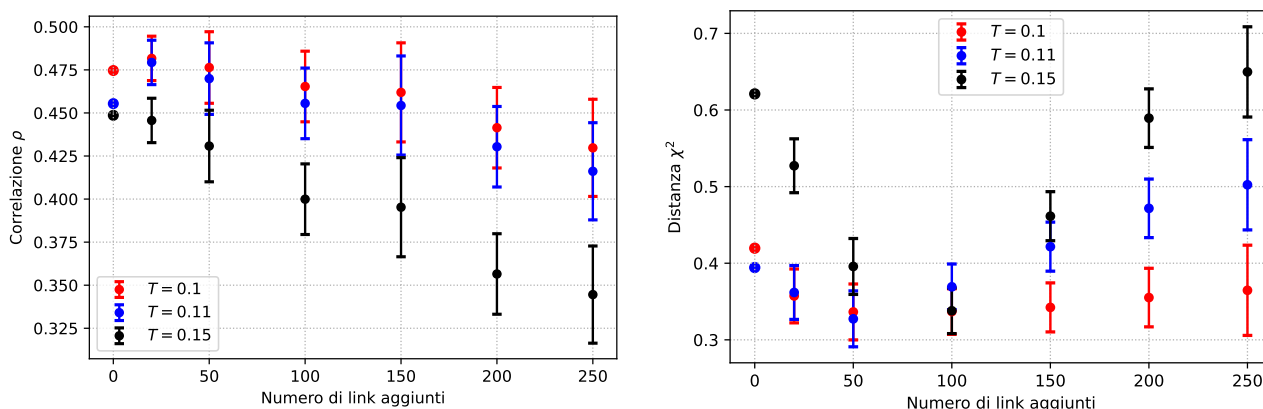
Figura 2.19: Confronto fra osservabili per ogni metodo di simulazione. La simulazione non normalizzata è riportata in nero, quella normalizzata in blu e quella normalizzata con l'aggiunta di link in rosso. In (a) e (b) si espongono con sfumature di rosso anche i contributi delle 50 simulazioni con cui si è ottenuta l'andamento medio di ρ e χ^2 . Con linea rossa tratteggiata si espongono le due configurazioni con ρ e χ^2 migliori

Sebbene il contributo dato dall'aggiunta di connessioni sintetiche sembri marginale ed in alcuni casi peggiori l'accuratezza con il dato sperimentale, è necessario ricordare che i risultati di questo ultimo metodo di simulazione rappresentano una media aritmetica di più evoluzioni temporali, ciascuna ricavato con l'uso di connettomi diversi. Per questa ragione possono esistere connettomi che generano correlazioni migliori o peggiori con la funzionalità empirica. In questo caso specifico pertanto si è preferito simulare l'attività con 50 diverse realizzazioni di connettomi aventi lo stesso numero di

connessioni aggiuntive, a differenza di quanto riportato nel paragrafo precedente dove si erano mediate le osservabili ricavate con la simulazione di 10 realizzazioni di connettomi.

Si riportano pertanto in Figura 2.19a e 2.19b oltre agli andamenti ricavati dal connettoma originale e da quello normalizzato, sia l'andamento medio per il terzo metodo di simulazione con le aggiunte di connessioni, che l'andamento dovuto alle 50 realizzazioni di connettomi testati. Come ipotizzato si constata che esistono configurazioni che generano correlazioni o distanze di χ^2 rispettivamente superiori o inferiori all'andamento medio. Ne sono un esempio gli andamenti identificati con linee tratteggiate nelle Figure 2.19a e 2.19b, che appartengono rispettivamente al connettoma di test numero 30 e 24. Si ipotizza che questo fenomeno sia dovuto al fortuito posizionamento di connessioni tra determinate regioni tale da migliorare complessivamente la correlazione con i dati sperimentali.

Per indagare ulteriormente questo fenomeno si è scelto di analizzare in funzione del numero di link aggiunti alle diverse realizzazioni di connettomi la distribuzione delle metriche ρ e χ^2 in corrispondenza di $T = \{0.1, 0.11, 0.15\}$ per i quali si ottiene una migliore coerenza con il dato sperimentale. Si sono ottenuti i Grafici 2.20a e 2.20b, dalla cui osservazione si può corroborare l'ipotesi precedentemente esposta per cui l'aggiunta di circa 50 link, circa il 25% dei link interemisferici, generi un migliore accordo con i dati empirici, in particolar modo osservando la distanza χ^2 mentre la correlazione ρ rimane pressoché inalterata. È importante ricordare che le due metriche analizzano aspetti diversi: la correlazione si focalizza sulla corrispondenza delle singole r_{ij} fra simulazione e modello, mentre la distanza χ^2 prende in considerazione la distribuzione generale delle r_{ij} della matrice FC.



(a) Correlazione ρ in funzione dei link aggiunti

(b) Distanza χ^2 in funzione dei link aggiunti.

Figura 2.20: I punti rappresentano il valore medio del campione di 50 distanze χ^2 e ρ in corrispondenza di una specifica T e del numero di link aggiunti. La barra di errore rappresenta la deviazione standard σ del campione di 50 distanze in funzione di T e dei link aggiunti. In corrispondenza di 0 link aggiunti si ritrovano i risultati delle precedenti simulazioni.

Si è quindi analizzata la distribuzione dei valori delle metriche ottenute dalle 50 realizzazioni in funzione del numero di link aggiunti in corrispondenza di $T = 0.11$ per la quale si ottiene maggiore coerenza con il dato sperimentale. Si riportano in Figura 2.21 gli istogrammi realizzati per $T = 0.11$ con le distribuzioni per l'aggiunta di 20, 50, 100, 200 link. Tutte le distribuzioni rappresentate hanno un andamento a curva gaussiana ed in particolar modo per la distanza χ^2 sembra esserci un cutoff inferiore in corrispondenza di 0.26, mentre per ρ un cutoff superiore a 0.524.

Questa analisi delle distribuzioni ha permesso di identificare i connettomi che a parità di link aggiunti, hanno generato metriche di ρ e χ^2 rispettivamente migliori e peggiori, permettendo di investigare la presenza o meno di pattern ripetuti fra le diverse realizzazioni. I connettomi a disposizione tuttavia non offrono una sufficiente base statistica per studiare accuratamente il legame tra posizione dei collegamenti e relativa influenza sulle metriche della simulazione. È infatti necessario disporre sia delle migliori che delle peggiori realizzazioni contemporaneamente rappresentative per i gruppi di connettomi per le metriche di χ^2 che di ρ , affinché sia più agevole rintracciare la presenza o l'assenza di pattern nella disposizione dei nuovi link. Infatti, nei connettomi analizzati solo una realizzazione con

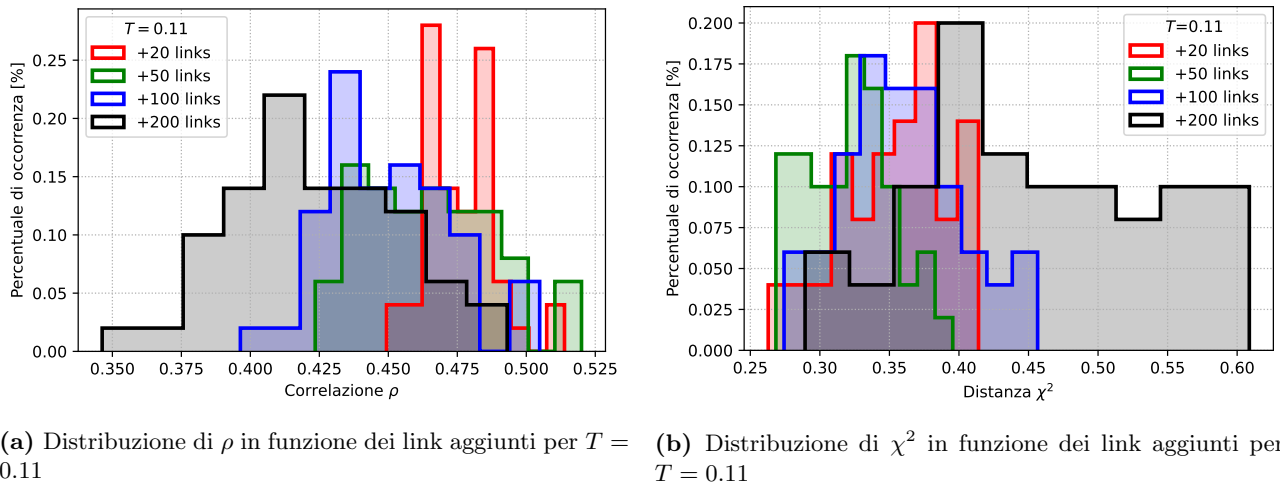


Figura 2.21: Distinti per colore sono raffigurati gli istogrammi per numero di link aggiunti.

200 link aggiunti per $T = 0.13$ è risultata la *worst-performing* per entrambe le metriche. Si riporta in Figura 2.22a l'analisi della disposizione delle nuove connessioni per questa ultima realizzazione citata e per la realizzazione con 200 link che genera la migliore distanza χ^2 per $T = 0.11$ illustrata in Figura 2.22b

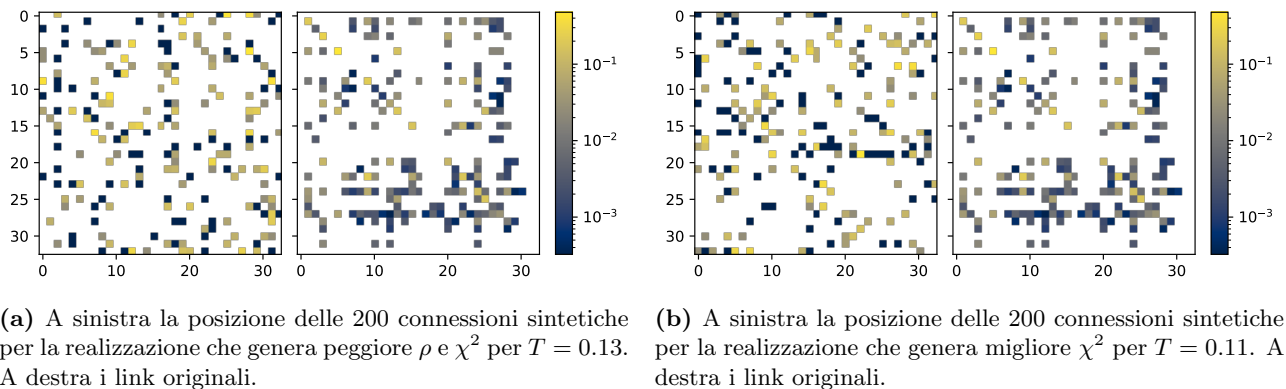


Figura 2.22: Confronto fra le disposizioni di link sintetici per le realizzazioni migliori e peggiori

Questa analisi visiva non permette di identificare chiaramente il rapporto tra disposizione delle connessioni e accuratezza della simulazione: è necessario impiegare un metodo più raffinato e approfondito che non si limiti a controllare il numero di link aggiunti ma anche la loro disposizione. Tuttavia, osservando le FC sperimentali si ipotizza che un maggior numero di link tra regioni con analogha funzionalità in emisferi opposti incrementino l'accuratezza del modello.

Si osserva infine che il valore di T per cui si ottengono correlazione massima o χ^2 inferiore, non coincide con il valore T associato al massimo di S2, soglia con la quale si è identificato il passaggio di fase tra regimi supercritico a subcritico. Si ipotizza che ciò sia dovuto al fatto che il connettoma e la funzionalità siano stati ottenuti da due gruppi di soggetti diversi o che subentrino gli effetti del metodo con cui si stima il punto critico: analizzando l'attività o S2. Va comunque precisato che il confronto con i dati sperimentali ha come unico fine quello di ricercare una procedura che migliori la concordanza con la attività funzionale registrata, senza curarsi della comparsa della fase critica.

Capitolo 3

Conclusioni e prospettive future

Il presente lavoro ha mostrato un possibile approccio alla modellizzazione dell'attività neurale umana focalizzandosi sull'attività a riposo. È stato ripercorso lo studio di Haimovici *et al.* [18], includendo il principio di plasticità omeostatica indagato da Rocha *et al.* [31] ed infine si sono indagati gli effetti del sottocampionamento del connettoma e proposto una possibile strategia per mitigarlo prendendo ispirazione da Deco *et al.* [38].

I metodi introdotti hanno permesso di ottenere un modello maggiormente correlato alla attività funzionale empirica mediata su più soggetti sani e di identificare l'intervallo entro il quale si verifica il cambiamento di regime di funzionalità, da supercritico a subcritico osservando qualitativamente i grafici delle opportune osservabili del sistema.

L'obiettivo da raggiungere nel prossimo futuro in questo specifico ambito delle Neuroscienze è la realizzazione di simulazioni ancora più accurate, che rispecchino non solo il funzionamento medio di più individui, indispensabile per cogliere l'essenza del funzionamento generale del modello su cui si fonda, ma lo sviluppo di metodi per la simulazione personalizzata dell'attività cerebrale. Infatti, l'importanza ed il fine ultimo degli studi sul funzionamento cerebrale non si limita alla sola comprensione teorico-modellistica ma si rivolge anche alla diagnostica medica: gli strumenti di simulazione *in silico* una volta raggiunta maggiore accuratezza si auspica possano essere usati come utili dispositivi per la comprensione del quadro clinico di pazienti affetti da problematiche legate alla funzionalità cerebrale come l'epilessia [39] o da lesioni causate a seguito di fenomeni ischemici [40].

Al momento però la difficoltà principale risiede nel fatto che le simulazioni fino ad ora realizzate sfruttano un connettoma ed una funzionalità medie, date dal contributo di diversi individui. La realizzazione di una simulazione personalizzata per un singolo individuo risulta più complessa perché subentrano nel funzionamento complessivo le differenze anatomiche individuali. Riuscire ad identificare una procedura che permetta l'aumento dell'accuratezza nella previsione dell'attività funzionale a partire da un connettoma medio, personalizzabile al singolo individuo in maniera simile a quanto compiuto da Deco *et al.* [38] è solo una delle strategie possibili per avvicinarsi alla creazione di strumenti diagnostici. Un primo passo nell'ottica clinica consiste quindi nell'ottenere un'attività simulata più coerente con i dati grezzi attraverso diversi metodi, tra cui il contrasto degli effetti di sottocampionamento, includendo le modulazioni dovute alla plasticità cerebrale, l'utilizzo di dataset più dettagliati o il posizionamento calcolato di nuove connessioni nel connettoma, avendo verificato che esistono delle configurazioni più appropriate di altre.

Questo lavoro pertanto ha permesso di presentare il modello stocastico a tre stati, evidenziando come nella sua semplicità un parametro d'ordine, T , regoli il funzionamento dell'attività cerebrale e come essa possa essere simulata con un modello di *cellular automata*, rivelando la presenza di fasi sub-critiche, critiche e super-critiche e le correlazioni con l'attività funzionale empirica.

Bibliografía

- [1] F. López-Muñoz, J. Boya, C. Alamo, “Neuron theory, the cornerstone of neuroscience, on the centenary of the Nobel Prize award to Santiago Ramón y Cajal”, *Brain research bulletin* **2006**, *70*, 391–405.
- [2] R. F. Mould, “Röntgen and the discovery of X-rays”, *The British Journal of Radiology* **1995**, *68*, 1145–1176.
- [3] P. M. Dunn, “Wilhelm Conrad Röntgen (1845–1923), the discovery of x rays and perinatal diagnosis”, *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* **2001**, *84*, F138–F139.
- [4] A. I. Zayed, “A new perspective on the role of mathematics in medicine”, *Journal of Advanced Research* **2019**, *17*, 49–54.
- [5] A. Wiratsudakul, P. Suparit, C. Modchang, “Dynamics of Zika virus outbreaks: an overview of mathematical modeling approaches”, *PeerJ* **2018**, *6*, e4526.
- [6] A. Vespignani, H. Tian, C. Dye, J. O. Lloyd-Smith, R. M. Eggo, M. Shrestha, S. V. Scarpino, B. Gutierrez, M. U. Kraemer, J. Wu et al., “Modelling covid-19”, *Nature Reviews Physics* **2020**, *2*, 279–281.
- [7] A. Pathak, D. Roy, A. Banerjee, “Whole-Brain Network Models: From Physics to Bedside”, *Frontiers in Computational Neuroscience* **2022**, *16*.
- [8] D. Mantini, M. G. Perrucci, C. Del Gratta, G. L. Romani, M. Corbetta, “Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain”, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2007**, *104*, 13170–13175.
- [9] Human Brain Project, <https://www.humanbrainproject.eu/en/>.
- [10] EBRAINS - A key enabler to advance brain science, en, <https://ebrains.eu/>.
- [11] A. L. Alexander, J. E. Lee, M. Lazar, A. S. Field, “Diffusion tensor imaging of the brain”, *Neurotherapeutics* **2007**, *4*, 316–329.
- [12] R. B. Buxton, “The physics of functional magnetic resonance imaging (fMRI)”, *Reports on Progress in Physics* **2013**, *76*, 096601.
- [13] E. R. Kandel, *Principles of neural science*, 5. ed, McGraw-Hill medical, New York, **2013**.
- [14] A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve”, *The Journal of Physiology* **1952**, *117*, 500–544.
- [15] S. Herculano-Houzel, “The remarkable, yet not extraordinary, human brain as a scaled-up primate brain and its associated cost”, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2012**, *109*, 10661–10668.
- [16] P. Hagmann, L. Cammoun, X. Gigandet, R. Meuli, C. J. Honey, V. J. Wedeen, O. Sporns, “Mapping the Structural Core of Human Cerebral Cortex”, *PLoS Biology* **2008**, *6*, e159.
- [17] A. Ponce-Alvarez, G. Deco, P. Hagmann, G. L. Romani, D. Mantini, M. Corbetta, “Resting-State Temporal Synchronization Networks Emerge from Connectivity Topology and Heterogeneity”, *PLOS Computational Biology* **2015**, *11*, e1004100.
- [18] A. Haimovici, E. Tagliazucchi, P. Balenzuela, D. R. Chialvo, “Brain organization into resting state networks emerges at criticality on a model of the human connectome”, *Physical Review Letters* **2013**, *110*, 178101.
- [19] J. M. Greenberg, S. P. Hastings, “Spatial Patterns for Discrete Models of Diffusion in Excitable Media”, *SIAM Journal on Applied Mathematics* **1978**, *34*, 515–523.

- [20] R. Durrett, J. E. Steif, “Some rigorous results for the Greenberg-Hastings Model”, *Journal of Theoretical Probability* **1991**, *4*, 669–690.
- [21] R. Fisch, J. Gravner, D. Griffeath, “Metastability in the Greenberg-Hastings Model”, *The Annals of Applied Probability* **1993**, *3*, 935–967.
- [22] A. Haimovici, P. Balenzuela, E. Tagliazucchi, “Dynamical Signatures of Structural Connectivity Damage to a Model of the Brain Posed at Criticality”, *Brain Connectivity* **2016**, *6*, 759–771.
- [23] A. Margolina, H. J. Herrmann, D. Stauffer, “Size of largest and second largest cluster in random percolation”, *Physics Letters A* **1982**, *93*, 73–75.
- [24] C. Meisel, A. Storch, S. Hallmeyer-Elgner, E. Bullmore, T. Gross, “Failure of Adaptive Self-Organized Criticality during Epileptic Seizure Attacks”, *PLoS Computational Biology* **2012**, *8*, e1002312.
- [25] G. Scott, E. D. Fagerholm, H. Mutoh, R. Leech, D. J. Sharp, W. L. Shew, T. Knöpfel, “Voltage Imaging of Waking Mouse Cortex Reveals Emergence of Critical Neuronal Dynamics”, *Journal of Neuroscience* **2014**, *34*, 16611–16620.
- [26] L. Cocchi, L. L. Gollo, A. Zalesky, M. Breakspear, “Criticality in the brain: A synthesis of neurobiology, models and cognition”, *Progress in Neurobiology* **2017**, *158*, 132–152.
- [27] G. H. Glover, “Deconvolution of Impulse Response in Event-Related BOLD fMRI”, *NeuroImage* **1999**, *9*, 416–429.
- [28] NumPy, <https://numpy.org/>.
- [29] Numba: A High Performance Python Compiler, <https://numba.pydata.org/>.
- [30] G. Barzon, G. Nicoletti, B. Mariani, M. Formentin, S. Suweis, “Criticality and network structure drive emergent oscillations in a stochastic whole-brain model”, *Journal of Physics: Complexity* **2022**, *3*, 025010.
- [31] R. P. Rocha, L. Koçillari, S. Suweis, M. Corbetta, A. Maritan, “Homeostatic plasticity and emergence of functional networks in a whole-brain model at criticality”, *Scientific Reports* **2018**, *8*, 15682.
- [32] E. Tagliazucchi, P. Balenzuela, D. Fraiman, D. Chialvo, “Criticality in Large-Scale Brain fMRI Dynamics Unveiled by a Novel Point Process Analysis”, *Frontiers in Physiology* **2012**, *3*.
- [33] J. Hesse, T. Gross, “Self-organized criticality as a fundamental property of neural systems”, *Frontiers in Systems Neuroscience* **2014**, *8*.
- [34] P. Bak, C. Tang, K. Wiesenfeld, “Self-organized criticality”, *Physical Review A* **1988**, *38*, 364–374.
- [35] L. de Arcangelis, C. Perrone-Capano, H. J. Herrmann, “Self-Organized Criticality Model for Brain Plasticity”, *Physical Review Letters* **2006**, *96*, 028107.
- [36] A. Levina, J. M. Herrmann, T. Geisel, “Phase Transitions towards Criticality in a Neural System with Adaptive Interactions”, *Physical Review Letters* **2009**, *102*, 118110.
- [37] S. Bornholdt, T. Röhl, “Self-organized critical neural networks”, *Physical Review E* **2003**, *67*, 066118.
- [38] G. Deco, A. R. McIntosh, K. Shen, R. M. Hutchison, R. S. Menon, S. Everling, P. Hagmann, V. K. Jirsa, “Identification of Optimal Structural Connectivity Using Functional Connectivity and Neural Modeling”, *Journal of Neuroscience* **2014**, *34*, 7910–7916.
- [39] M. Breakspear, J. A. Roberts, J. R. Terry, S. Rodrigues, N. Mahant, P. A. Robinson, “A Unifying Explanation of Primary Generalized Seizures Through Nonlinear Brain Modeling and Bifurcation Analysis”, *Cerebral Cortex* **2006**, *16*, 1296–1313.
- [40] M. H. Adhikari, C. D. Hacker, J. S. Siegel, A. Griffa, P. Hagmann, G. Deco, M. Corbetta, “Decreased integration and information capacity in stroke measured by whole brain models of resting state activity”, *Brain* **2017**, *140*, 1068–1085.