UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

IL MODELLO DELL'EMODINAMICA NELLA RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE

Relatore: Prof. / Dott. Chiuso Alessandro

Laureando/a: Guglielmin Giorgia

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea 23/09/22

Indice

1 Introduzione **1**

2 Modellistica dell'attività neuronale **2**

2.1 La risonanza magnetica funzionale 2

2.2 Il disegno sperimentale 3

2.3 Connettività effettiva 4

3 Dynamic Causal Modelling **6**

3.1 DCM per fMRI 6

3.2 Equazione dello stato neuronale 6

3.3 Equazioni di stato emodinamico 7

3.4 Il segnale BOLD 10

4 Implementazione del modello emodinamico in ambiente MATLAB **14**

4.1 I parametri emodinamici 17

4.1.1 ϵ 18

4.1.2 κ 18

4.1.3 γ 19

4.1.4 τ 19

4.1.5 α 20

4.1.6 E_0 20

5 La risposta emodinamica **22**

5.1 Introduzione 22

5.2 Alcune tipologie di hrf in letteratura 23

6 Conclusione **27**

Bibliografia28

1 Introduzione

Negli ultimi decenni gli studi sul cervello hanno avuto una crescita considerevole grazie all'uso di tecniche di indagine sempre più all'avanguardia e all'utilizzo di metodi sempre più innovativi.

Per la modellistica *whole-brain* si utilizzano classi di modelli che prendono il nome di *Dynamic Causal Modelling* (DCM) e che si servono di dati di *neuroimaging* per studiare e modellare il cervello. Con *imaging* cerebrale ci si riferisce all'uso di tecniche per mappare indirettamente o direttamente la struttura e la funzione del sistema nervoso. In questa tesi per la misurazione non invasiva dell'attività cerebrale si utilizza la risonanza magnetica funzionale (fMRI). Il segnale *Blood Oxygenation Level Dependent* (BOLD) è alla base delle variazioni di segnale di imaging a risonanza magnetica proveniente dai singoli voxel del volume encefalico studiato sulla base di attivazione neuronale.
L'obiettivo di questa tesi è indagare come avvenga la trasformazione dall'attività neuronale, cioè l'ingresso x, al segnale d'uscita y misurabile tramite, appunto, fMRI. Ci si pone, quindi, alla ricerca di un modello che descriva una mappa tra x e y, cioè modelli come y dipenda da x.

I capitoli sono suddivisi come descritto nel seguito.
Il Capitolo 2, dopo una breve descrizione della risonanza magnetica funzionale, si concentra sullo studio della connettività effettiva e sulle possibili tipologie di design sperimentale che si possono realizzare durante la sessione di acquisizione.
Nel terzo capitolo viene descritto il DCM trattando separatamente il livello neuronale e quello emodinamico.
Si prosegue con il quarto capitolo con l'implementazione del modello in ambiente Simulink e, basandosi su questo, lo studio di possibili variazioni dei parametri emodinamici.
Il capitolo 4, infine, si pone come obiettivo la ricerca di un modello lineare per descrivere l'emodinamica; infatti, se si approssima la risposta impulsiva come combinazione lineare di certe funzioni si può ottenere il segnale come convoluzione tra l'ingresso e la risposta impulsiva cosi ottenuta.
L'ultimo capitolo viene riservato per le conclusioni.

2 Modellistica dell'attività neuronale

Negli ultimi decenni gli studi funzionali sul cervello hanno avuto uno sviluppo considerevole grazie all'uso di tecniche di indagine sempre più all'avanguardia e all'utilizzo di metodi sempre più innovativi. Inizialmente le ricerche in questo settore si ponevano l'obiettivo di identificare e isolare le regioni cerebrali specializzate nello svolgimento di specifici compiti cognitivi o attività percettive. Recentemente, invece, l'interesse si è spostato anche sullo studio della cosiddetta integrazione funzionale, ovvero la comprensione delle connessioni e dei meccanismi che consentono ai neuroni di interagire tra loro in base a specifiche strutture chiamate modelli di connettività. Lo studio della connettività cerebrale si riferisce, letteralmente, a indagare come le diverse regioni del cervello siano interconnesse. É proprio su questo aspetto che esiste una classificazione interessante la cui comprensione rappresenta uno degli obiettivi principali delle neuroscienze: a seconda del problema che si vuole affrontare possiamo distinguere tra connettività strutturale, effettiva e funzionale. La prima si riferisce alle connessioni anatomiche costruite da fasci di materia bianca e viene stimata attraverso la risonanza magnetica di diffusione (dMRI). Per quanto concerne gli altri due tipi, essi fanno riferimento a due aspetti dell'organizzazione del cervello strettamente collegati tra loro; infatti, la connettività funzionale studia la correlazione temporale tra due eventi neurofisiologici distanti tra loro, ovvero si occupa di "cosa fa" il cervello in risposta a degli stimoli, mentre quella effettiva cerca di comprendere le interazioni causali tra sistemi neuronali, ovvero "come" il cervello riesce a portare a termine la corrispondenza tra le diverse regioni cerebrali. Il lavoro di questa tesi si inquadra proprio all'interno di questa ricerca utilizzando i dati provenienti dalla Risonanza Magnetica Funzionle (fMRI).

2.1 La risonanza magnetica funzionale

Nonostante la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) fu scoperta da Bloch e Purcell nel 1946, fu solo negli anni '70 che si cominciò a pensarla non più solo in ambito (bio)chimico ma come processo utile per l'imaging medico. Negli anni '80 si assistette cosi alla sua diffusione in ambito clinico ma bisognerà aspettare i primi anni '90 per la nascita della Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI) quando K.Thulborn e S.Ogawa riusciranno a ottenere immagini MR contenenti informazioni sull'attività cerebrale.
Si tratta di una tecnica di imaging completamente non invasiva che permette di acquisire immagini ad alta risoluzione con una buona accuratezza. Il termine risonanza magnetica funzionale viene spesso usato erroneamente come sinonimo di risonanza magnetica funzionale neuronale sebbene la prima sia applicabile a qualsiasi tecnica di imaging a risonanza che fornisca informazioni aggiuntive rispetto alla semplice morfologia. Negli anni se ne sono sviluppate moltissime e in questa tesi è stata utilizzata la tecnica basata sull'effetto BOLD ,(*Blood Oxygenation Level Dependent*), che era stato scoperto molti anni prima da L. Pauling. Questa metodologia usa l'emoglobina come mezzo di contrasto endogeno; infatti, Ogawa et al, verso la fine degli anni '80 dimostrarono come fosse possibile ottenere segnali dipendenti dalla quantità di emoglobina presente nella regione cerebrali servendosi di campi magnetici maggiori di 1.5 T e immagini pesate in T2 che rilevano liquidi e condizioni patologiche come tumori, traumi o infiammazioni. Non è una misura diretta , ma consente di misurare i cambiamenti di segnale cerebrali dovuti a variazioni dell'attività neurale di una persona, in risposta a vari task sensoriali, motori o cognitivi ai quali viene sottoposto. Il fine principale degli esperimenti di fMRI è quello di individuare,

sia in individui normali che in quelli patologici, le regioni del cervello attivate durante questi task prestabiliti, in maniera facilmente interpretabile ma anche riproducibile, attraverso la generazione di mappe di attivazione per mostrare quali aree del cervello sono coinvolte (Figura 2).

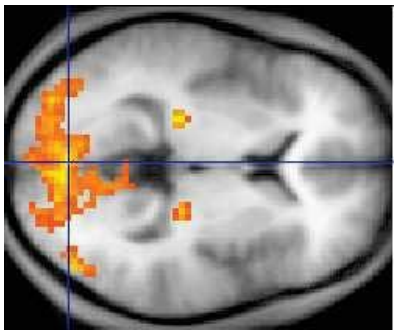

Figura 1: Dati ottenuti da fMRI (in giallo) sovrapposti a un template starndard che modella l'anatomia cerebrale media di diversi pazienti.

2.2 Il disegno sperimentale

Il classico esperimento fMRI consiste nel presentare con un ritmo prestabilito una serie di stimoli/eventi durante la registrazione del segnale BOLD. Durante il test lo stesso stimolo viene presentato decine di volte e vengono acquisite centinaia di immagini BOLD. L'obiettivo dell'analisi successiva sarà quello di stabilire se e dove si verificano delle modifiche del segnale BOLD. Con disegno sperimentale si fa riferimento all'organizzazione della sessione di acquisizione: *blocked design* , *event-related design* e *mixed design*.
Nel primo caso si ha l'alternanza tra intervalli di task e intervalli di rest. Gli stimoli, analoghi e successivi, possono essere cognitivi, sensitivi o motori mentre negli intervalli di riposo il soggetto rimane completamente fermo. Cosí facendo il segnale BOLD acquisito può essere confrontato con quello basale. Questo disegno sperimentale ha un alto rapporto segnale-rumore (SNR) però risulta molto sensibile ai movimenti indesiderati dell'individuo a causa dell'intervallo di stimolazione molto lungo.
Al contrario del *blocked design*, nell'*event-related* gli stimoli vengono presentati con una distribuzione casuale. In questo disegno sperimentale si deve imporre un valore minimo all'ISI (*interstimulus interval*) affinchè il segnale BOLD riesca a ritornare al livello basale prima dell'arrivo di un nuovo stimolo. É necessario evidenziare come, rispetto al caso precedente, il segnale BOLD risulti più debole e l'SNR diminuisca perchè abbiamo la risposta a un singolo evento. Dall'altro lato, però, presentare lo stimolo in maniera random porta all'eliminazione di eventuali fenomeni di apprendimento/abitudine che potrebbero provocare strategie neurali compensatorie.
L'ultimo disegno sperimentale presenta stimoli con distribuzione casuale in blocchi temporali. Esso, tuttavia, richiede una notevole fase di analisi.
Si può concludere, quindi, che non esista un disegno sperimentale ottimo e che la scelta risulta vincolata dall'obiettivo dell'esperimento che si sta facendo.

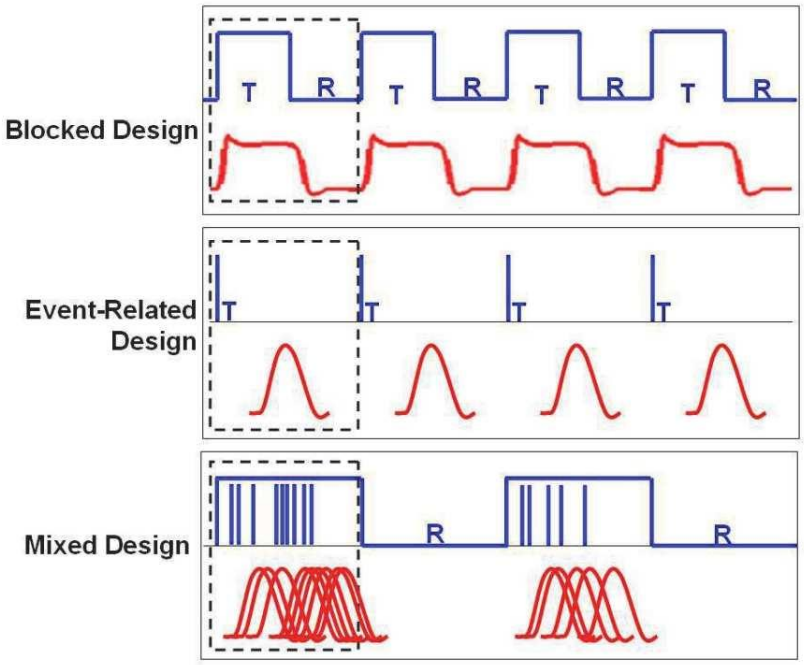

Figura 2: I tre disegni sperimentali.In blu troviamo gli stimoli mentre in rosso la risposta attesa. Dall'alto verso il basso:*blocked design* , *event-related design* e *mixed design*

2.3 Connettività effettiva

La connettività effettiva descrive l'influenza causale che un sistema di neuroni esercita su un altro e può essere interpretata come il modello più semplice possibile che riesce a riprodurre le relazioni temporali osservate tra le diverse aree neuronali. Risulta evidente l'esigenza di un modello causale per delineare le interazioni tra le diverse parti del sistema e tale modello può essere definito matematicamente nell'ambito della teoria dei sistemi dinamici.

Un modello dinamico può essere considerato come un sistema che evolve nel tempo e può essere ben descritto da un sistema di equazioni differenziali tempo-varianti. In particolare, un sistema è caratterizzato da un set di variabili di stato x_i , cioè di variabili tempo-varianti che descrivono completamente lo stato fisico del sistema. Risulta fondamentale che esse interagiscano tra loro in modo che la modifica di una di esse dipenda almeno dal valore di una delle altre. E' proprio questa mutua dipendenza a fornirci la possibilità di descrivere il modello con una serie di equazioni differenziali caratterizzate a loro volta da un set di parametri θ che stabiliscono forma e intensità delle influenze causali tra le x_i. Gli input dei sistemi neurali sono gli stimoli sensoriali che entrano nel cervello. Si può quindi definire un' equazione di stato generale:

$$\dot{x} = F(x, u, \theta) \tag{1}$$

dove F rappresenta una qualche funzione arbitrariamente complessa e non lineare che descrive l'influenza neurofisiologica che l'attività in tutte le parti del cervello, gli stati neuronali e gli input u esercitano sui cambiamenti degli stessi stati neuronali. Un modello che segue l'equazione (1) descrive sia quando e dove gli input esterni entrano nel sistema sia come, a causa di questi input, il sistema cambi nel tempo. Per ottenere informazioni su come la dinamica del

sistema derivi dalla sua struttura si deve integrare l'equazione (1), fornendo ovviamente input e condizioni iniziali. Uno dei modelli più recenti per descrivere la connettività effettiva è il *Dynamic Causal Modelling* (DCM), che verrà trattato nel capitolo successivo.

É quindi ormai ampiamente riconosciuto che i processi cognitivi non sono localizzati in una precisa regione del cervello ma provengono dall'interazione di diverse aree. Lo studio e la validità di questo concetto proviene dall'analisi delle relazioni anatomiche e funzionali tra le varie regioni del cervello che si rivela decisiva per capire la complessa organizzazione della mente umana e per predire gli effetti di eventuali lesioni cerebrali. Mentre per la connettivitá anatomica e funzionale esiste un modello per spiegare l'intero cervello, non è possibile individuare una caratterizzazione per le interazioni descritte da quella effettiva. La principale ragione di questo limite è dovuta al fatto che le attività sinaptiche neuronali del modello neurale non sono direttamente misurabili tramite fMRI.

3 Dynamic Causal Modelling

Gli strumenti matematici forniti dalla teoria dinamica dei sistemi permettono di definire un modello causale per descrivere le interazioni tra gli elementi di interesse del sistema nervoso. Il DCM è proprio un modello dinamico, non lineare e causale che viene applicato all'analisi della connettività effettiva cerebrale: l'idea centrale è considerare il cervello come un sistema deterministico soggetto a input e che produce output. Si parla di deterministico riferendosi al fatto che la dinamica del modello può essere determinata a partire dal sistema degli stati, mentre disturbi e effetti stocastici entrano solo a livello di output. L'informazione riferita alla stimolazione viene utilizzata per costruire il modello e non è considerata non nota e stocastica ed è proprio questo a contraddistinguere il DCM dagli altri metodi per stimare la connettività effettiva.

3.1 DCM per fMRI

Come detto, la *Dynamic Causal Modelling* è una delle ultime tecniche di analisi delle neuro-immagini introdotta nel 2003. In questa tesi ci si occupa di dati proveniente dalla risonanza magnetica funzionale il cui limite è quello di non riuscire a misurare direttamente le attività sinaptiche neuronali : il DCM si propone proprio di stimare i parametri neurali del modello in modo che i segnali BOLD calcolati siano più simili possibile ai segnali BOLD reali misurati.

L'idea base è costruire un ragionevole e realistico modello neuronale di come le regioni (o nodi corticali) interagiscono; infatti, come detto, il livello neuronale è *hidden* e ciò che si osserva dalle immagini di fMRI è il segnale BOLD. 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 di venire stimati a partire dai dati osservati.

Gli ingressi sono gli stimoli relativi alle condizioni sperimentali; infatti, esistono due classi di possibili perturbazioni: agli ingresi esterni, cioè quelli che imprimono una influenza diretta sull'attività delle regioni cerebrali, si affiancano quelli contestuali che modificano la forza delle connessioni tra i nodi (tempo, attenzione...). Le variabili di stato comprendono sia le variabili neurali che quelle emodinamiche.

Nei seguenti paragrafi ci si preoccupa prima delle equazioni per gli stati neuronali e poi delle equazioni differenziali che costituiscono il modello emodinamico di ogni regione.

3.2 Equazione dello stato neuronale

L'equazione (1) diventa:

$$\dot{x}(t) = (A + \sum_{j=1}^{m} u_j(t)B_j)x(t) + Cu(t) \tag{2}$$

In questo caso $\theta^{[n]} = (A, B_1, ..., B_m, C)$ e in particolare: A rappresenta la connessione tra gli stati interni in assenza di stimoli esterni, B la modulazione di queste connessioni indotta dal j-esimo input u_j mentre l'influenza di input esterni al sistema viene modellata dalla matrice C (Figura 3).

Con il termine attività neuronale spontanea ci fa riferimento ad attività non imputabili a

uno specifico input: vengono intrinsicamente generate dal cervello. Per studiare tale attività mediante fMRI bisogna diminuire al minimo possibile gli input sensoriali ed evitare qualsiasi task cognitivo. Per questo scopo si chiede, quindi, che il soggetto rimanga sdraiato con gli occhi chiusi senza addormentarsi. Questa tecnica prende il nome di fMRI in *resting state* e permette di studiare la correlazione temporale del segnale BOLD in regioni cerebrali distinte senza task o stimoli. In questo caso l'Equazione (2) diventa lineare (non bilineare) e l'ingresso u viene sostituito da un rumore che regola l'eccitazione endogena.

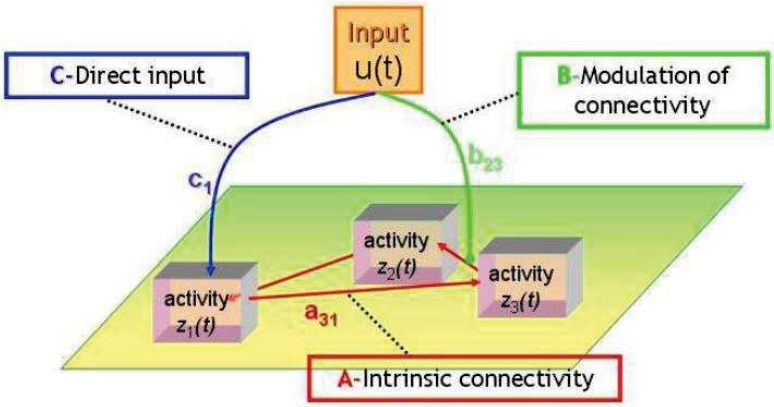

Figura 3: Schema delle tre tipologie di parametri della connettività:A, B, C.

L'attività neuronale in ogni regione provoca modifiche in termini di volume e di concentrazione di desossiemoglobina, che di conseguenza genera la risposta BOLD osservata y come descritto nella seguente sezione.

3.3 Equazioni di stato emodinamico

Nel corso degli anni ci sono state diverse proposte per la formulazione di un modello emodinamico che colleghi l'attività sinaptica e la risposta BOLD misurata. Il modello più accreditato si fonda sul celebre *Balloon model* (Buxton et al., 1998) che descrive il comportamento dei compartimenti venosi proprio come dei palloncini, sostenendo una dipendenza non lineare di flusso sanguigno e deossiemoglobina nel segnale BOLD. Il problema di come il flusso sanquigno sia correlato all'attivitá neuronale $x(t)$ è stato affrontato da Friston et al. che nel 2000 completarono il lavoro precedente di Buxton (1998) descrivendo i cambiamenti del flusso del sangue nella regione cerebrale (rCBF, *Regional Cerebral Blood Flow*) causati dall'attività neuronale.

L'architettura di questo modello viene riassunta in figura e nel seguito vengono descritti i vari componenti dall'output verso l'input.

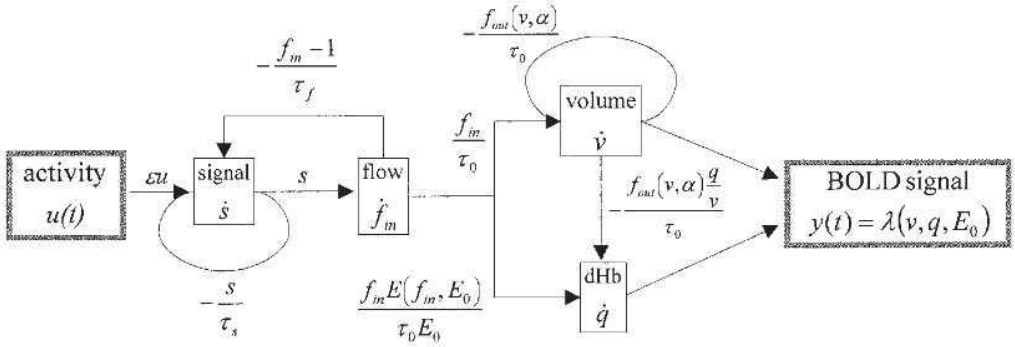

Figura 4: Il modello emodinamico: si tratta di un modello single input single output con 4 variabili di stato(s, f_{in}, v, q)

The Balloon Model

Il *Balloon Model* rappresenta il cuore delle equazioni di stato emodinamico.
L'input è il flusso sanguigno f_{in} mentre l'output è il segnale BOLD y(t) che dipende da volume venoso normalizzato v, deossiemoglobina q e frazione di ossigeno estratto dal sangue a riposo E_0. Il segnale BOLD (Equazione (3)) è espresso in forma normalizzata rispetto alla condizione di equilibrio S_0, attraverso una funzione non lineare che comprende una somma volume-pesata di segnali intra-vascolari (S_I) ed extravascolari (S_E):

$$S_0 = (1 - V_0)S_E + V_0 S_I$$
$$y(t) = \frac{\Delta S}{S_0} = V_0[k_1(1-q) + k_2(1 - \frac{q}{v}) + k_3(1-v)] \tag{3}$$
$$k_1 = 7E_0$$
$$k_2 = 2$$
$$k_3 = 2E_0 - 0.2$$

Il *Balloon Model* si fonda su due assunzioni : i vasi capillari reagiscono all'aumento del flusso sanguigno come un palloncino e l'ossigenazione è strettamente collegata al flusso di sangue.

La prima assunzione porta a definire l'equazione (4) che mostra come i cambiamenti del volume sanguigno possano essere modellati come differenza tra flusso entrante f_{in} e uscente f_{out} :

$$\tau \dot{v} = f_{in}(t) - f_{out}(v) \tag{4}$$

dove τ è una costante per il tempo medio che il sangue impiega per attraversare il compartimento venoso e corrisponde al rapporto tra volume e flusso sanguigno a riposo ($\tau = \frac{V_0}{F_0}$).

Seguendo invece i risultati ottenuti da Grubb et al. (1974) il flusso uscente può essere scritto come funzione del volume e di un parametro α per modellare la resistenza del compartimento venoso:

$$f_{out}(v) = v^{\frac{1}{\alpha}} \tag{5}$$

La seconda assunzione fa invece riferimento a come l'aumento dell'attivitá elettrica, dovuta all'esecuzione di una certa azione motoria, cognitiva o sensoriale, porti a una maggiore richiesta da parte dei neuroni di energia , cioé glucosio e ossigeno. Quest'ultimo viene trasportato nel sangue grazie all'emoglobina (Hb), una proteina globulare che puó avere caratteristiche diamagnetiche (HbO2, ossiemoglobina) oppure paramagnetiche (Hbr, deossiemoglobina). In generale una maggiore intensitá del segnale BOLD è dovuta a una riduzione della concentrazione di emoglobina non ossigenata perchè la suscettività magnetica del sangue è più vicina a quella dei tessuti. Ciò che succede in seguito a uno stimolo viene riassunto in Figura 5: a causa dell'attivita neuronale il cervello consuma più ossigeno di quello che ha a disposizione generando cosí uno scompenso tra emoglobina ossigenata e emoglobina deossigenata con conseguente aumento del segnale MR rispetto alla condizione di riposo.

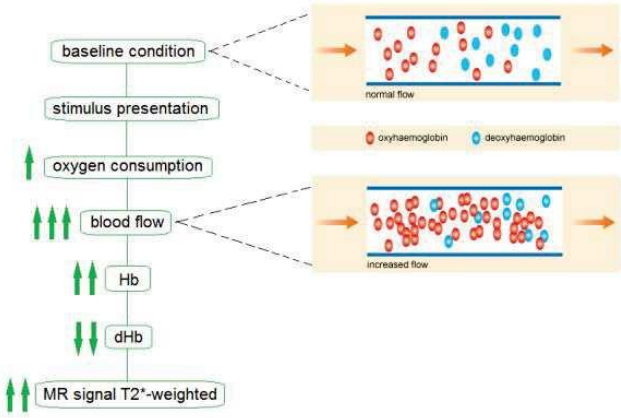

Figura 5: sequenza di eventi in seguito a uno stimolo

La variazione di Hbr riflette la distribuzione di desossiemoglobina nel compartimento venoso a cui viene sottratta la porzione che invece viene espulsa.

$$\tau\dot{q} = f_{in}\frac{E(f_{in}, E_0)}{E_0} - f_{out}\frac{q(t)}{v(t)} \tag{6}$$

dove $E(f_{in}, E_0)$ è la frazione di ossigeno estratto dal sangue in ingresso.
Una approssimazione ragionevole per un vasto range di condizioni di trasporto è stata proposta da Buxton e Frank (1997):

$$E(f_{in}, E_0) = 1 - (1 - E_0)^{\frac{1}{f_{in}}} \tag{7}$$

Unendo l'equazione (4) con (5) e (6) con (7) si arriva alle seguenti equazioni che modellano le variazioni di volume e deossiemoglobina:

$$\tau\dot{v} = f(t) - v^{\frac{1}{\alpha}} \tag{8}$$

$$\tau\dot{q} = f(t)\frac{1 - (1 - E_0)^{\frac{1}{f}}}{E_0} - v(t)^{\frac{1}{\alpha}}\frac{q(t)}{v(t)} \tag{9}$$

dove per semplicitá f_{in} viene indicato con f.

La componente rCBF

Secondo Friston et al. la risposta vascolare all'attività neuronale corrisponde a un oscillatore smorzato e può essere modellata dalle seguenti equazioni:

$$\dot{s} = \epsilon x - \kappa s - \gamma(f - 1) \tag{10}$$

$$\dot{f} = s \tag{11}$$

dove s ingloba molte componenti neurogene e la sua unità di misura coincide con la percentuale di modifica del flusso normalizzato (sec^{-1}). Per quanto riguarda il flusso sanguigno f, invece, si sceglie di descriverne l'andamento con il modello più parsimonioso (Friston et al., 2000). I parametri incogniti ϵ , κ e γ sono rispettivamente l'efficacia con la quale l'attività neurale provoca un incremento del segnale, la costante di tempo di decadimento del segnale e quella per il feedback di autoregolazione dal flusso di sangue.

3.4 Il segnale BOLD

Le variazioni del segnale BOLD sono dominate dall'emodinamica (non direttamente dall'attività neuronale) e per questo l'aumento del segnale conseguente ad un'attivazione neurale risulta lento e protratto nel tempo. É importante considerare, infatti, che l'attività dei neuroni ha una durata temporale nell'ordine dei millisecondi (impulsiva) mentre la durata della risposta emodinamica è di circa 20 secondi grazie alla cascata di eventi che si susseguono a seguito dell'attivazione. Riuscire a capire l'esatta relazione tra eventi neuronali e forma della risposta emodinamica risulta molto difficile perchè sono caratterizzati da dimaniche molto diverse.

L'andamento del segnale BOLD viene mostrato in Figura 6 e, come detto, è strettamente legato ai fenomeni metabolici coinvolti nell'attivazione neuronale. L'iniziale aumento di concentrazione di Hbr porta a un iniziale caduta di segnale. Nel caso in cui la quantità di sangue ossigenato trasportata nel compartimento superi la sua estrazione si ha una diminuzione dell'emoglobina deossigenata all'interno del voxel e quindi un conseguente aumento del segnale. Dopo aver raggiunto il picco, esso diminuisce di ampiezza fino ad un valore inferiore a quello di base e tale effetto è denominato post-stimolo *undershoot*. La presenza di questo andamento è spiegata considerando le variazioni del flusso ematico (CBF) e del volume sanguigno (CBV) (Figura 7). Quando l'attività neurale si esaurisce, il flusso sanguigno diminuisce più rapidamente del volume ematico. Cosí facendo il volume rimane sotto il livello basale, mentre il flusso torna a livello basale, quindi è come se ci fosse una più grande quantità di emoglobina deossigenata.

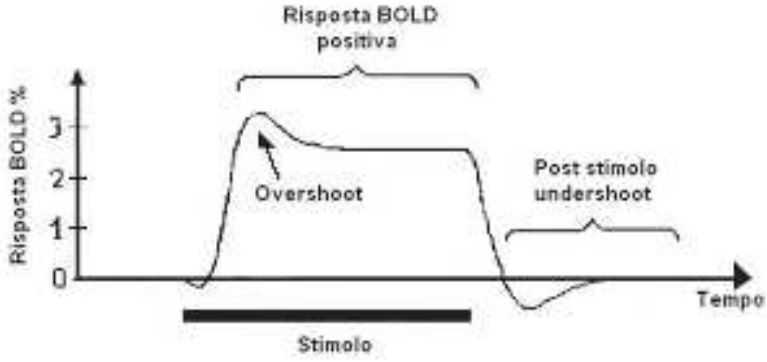

Figura 6: Il segnale BOLD

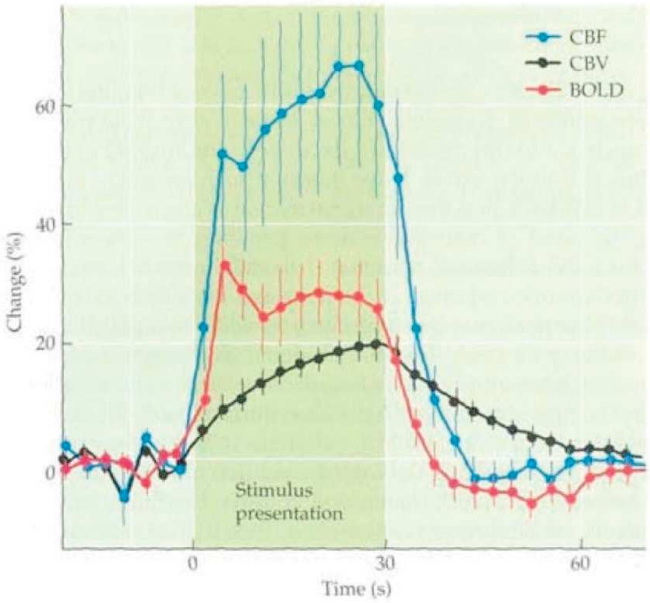

Figura 7: si riportano gli andamenti nel tempo del flusso ematico (CBF) in blu , del volume sanguigno (CBV) in nero e del segnale BOLD in rosso

Il segnale BOLD non ha una forma costante ma dipende dalla durata dello stimolo in ingresso: se prolungato si ha il cosiddetto *plateau*, mentre se impulsivo si ha il tipico picco (Figura 8).

In conclusione si riporta in Figura 9 il modello usato in DCM.

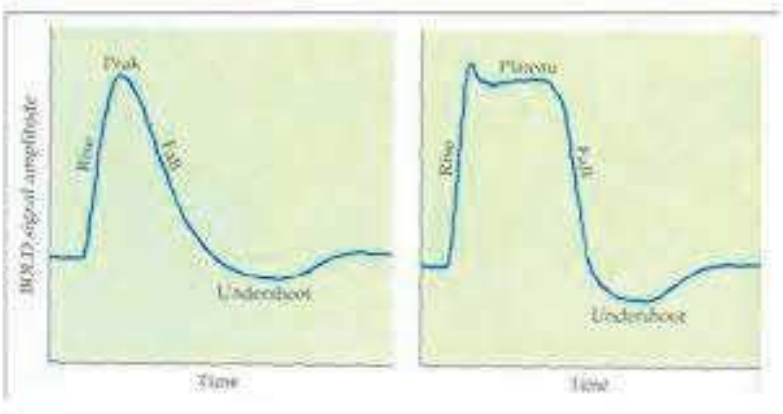

Figura 8: A sinistra viene mostrata la risposta a uno stimolo impulsivo, a destra si osserva il tipico plateau dovuto a uno piú prolungato

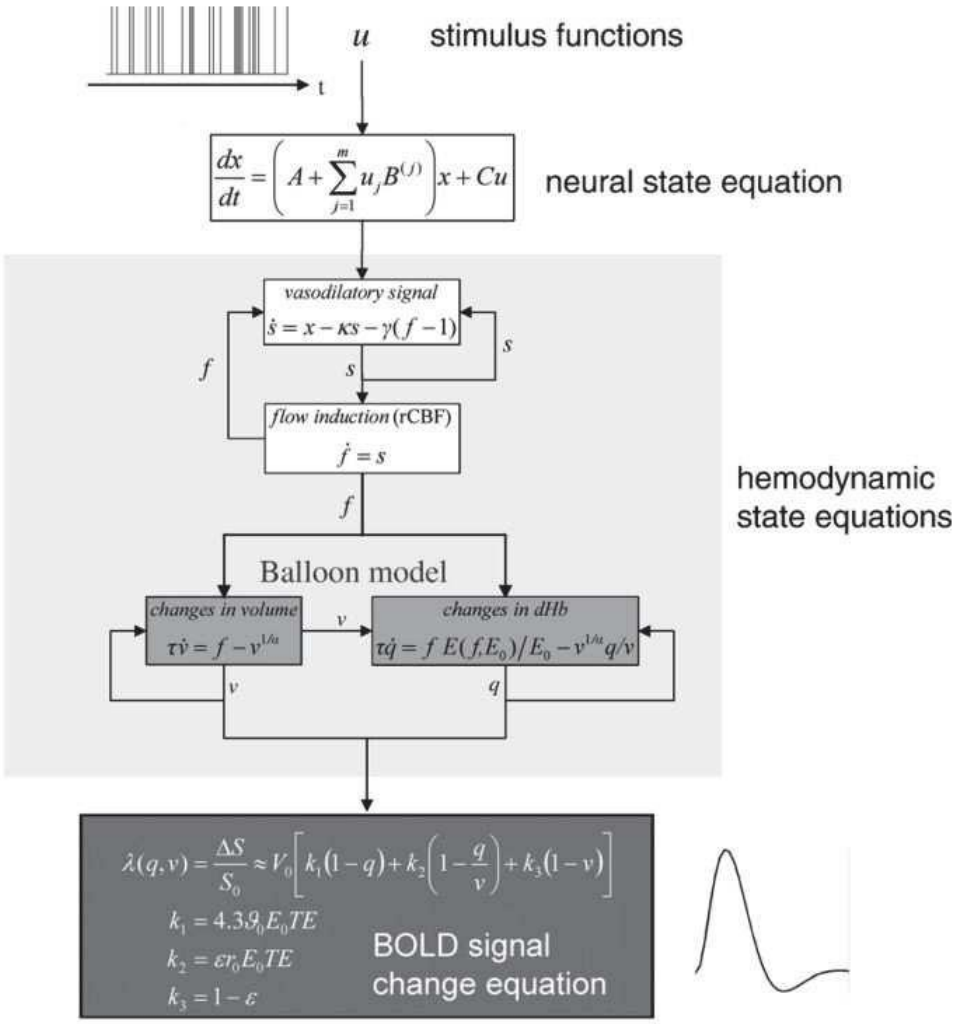

Figura 9: Modello emodinamico di una singola regione cerebrale usato dal DCM per fMRI. L'attività neuronale induce un aumento del flusso ematico f e ciò si ripercuote nel volume v e nel contenuto di emoglobina deossigenata. Il segnale BOLD misurato , uscita del Balloon Model, viene descritto come funzione statica non lineare $\lambda(v, q)$

4 Implementazione del modello emodinamico in ambiente MATLAB

L'obiettivo di questo capitolo è cercare di capire l'impatto che i parametri emodinamici $\theta^{[h]} = [\kappa, \gamma, \tau, \alpha, E_0]$ hanno sulla forma della risposta emodinamica. I priors sui parametri emodinamici sono priors informativi, cioè vincolano la stima in un insieme di valori fisiologicamente ammissibili. In questa tesi si utilizzano le stime di Friston et al. (2003) che vengono riportate in Tabella (1) e in Figura (10).

Parametri	Descrizione	Media	Varianza
κ	Costante di tempo di decadimento	0.65	0.015
γ	Feedback di autoregolazione dal flusso di sangue	0.41	0.002
τ	Tempo medio impiegato dal sangue per attraversare il compartimento venoso	0.98	0.0568
α	Resistenza compartimento venoso	0.32	0.0015
E_0	Frazione di ossigeno estratto dal sangue	0.34	0.0024

Tabella 1: Si riportano i parametri biofisici, con i relativi valori di media a priori e varianza a priori (Friston et al., 2003).

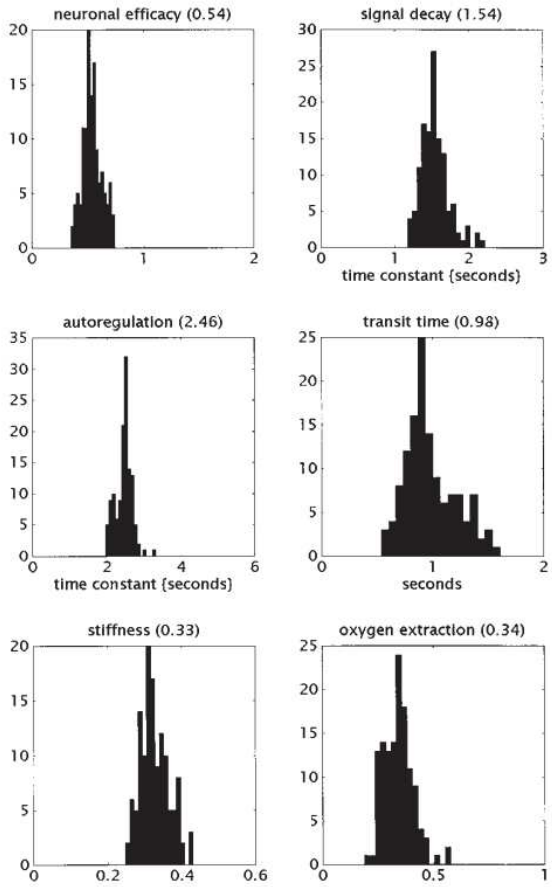

Figura 10: Istogrammi per la distribuzione dei parametri emodinamici. Il numero tra parentesi sopra ogni grafico è il valore medio del parametri in questione. Il primo rappresenta l'efficacia neuronale ϵ mentre a seguire si trovano: $1/\kappa$ (*signal decay*), $1/\gamma$ (*autoregulation*) , τ (*transit time*), α (*stiffness*) e E_0 (*oxygen extraction*)

Il software scelto per la modellazione è Simulink, uno strumento strettamente integrato con Matlab. In figura 11 viene riportato il modello completo che verrà utilizzato nelle sezioni seguenti. Per la sua realizzazione sono state utilizzate le equazioni emodinamiche (10) , (11) , (8) e (9) (spiegate nel capitolo 3), che vengono integrate per ottenere l'output, ovvero il segnale BOLD predetto. L'andamento delle variabili di stato $[s, f, v, q]$ ottenute con i parametri in Tabella (1) e con condizioni iniziali [0, 1, 1, 1] viene illustrato in Figura 13.
Per quanto riguarda l'ingresso, invece, bisogna porre particolare attenzione. In un contesto lineare se come input si utilizza un impulso di Dirac allora come uscita si ottiene la riposta impulsiva. Nel nostro caso, tuttavia, poichè si è in regime non lineare si utilizza come input un rect che ben approssima l'impulso (quindi con area unitaria) e il cui andamento viene mostrato in Figura 12.

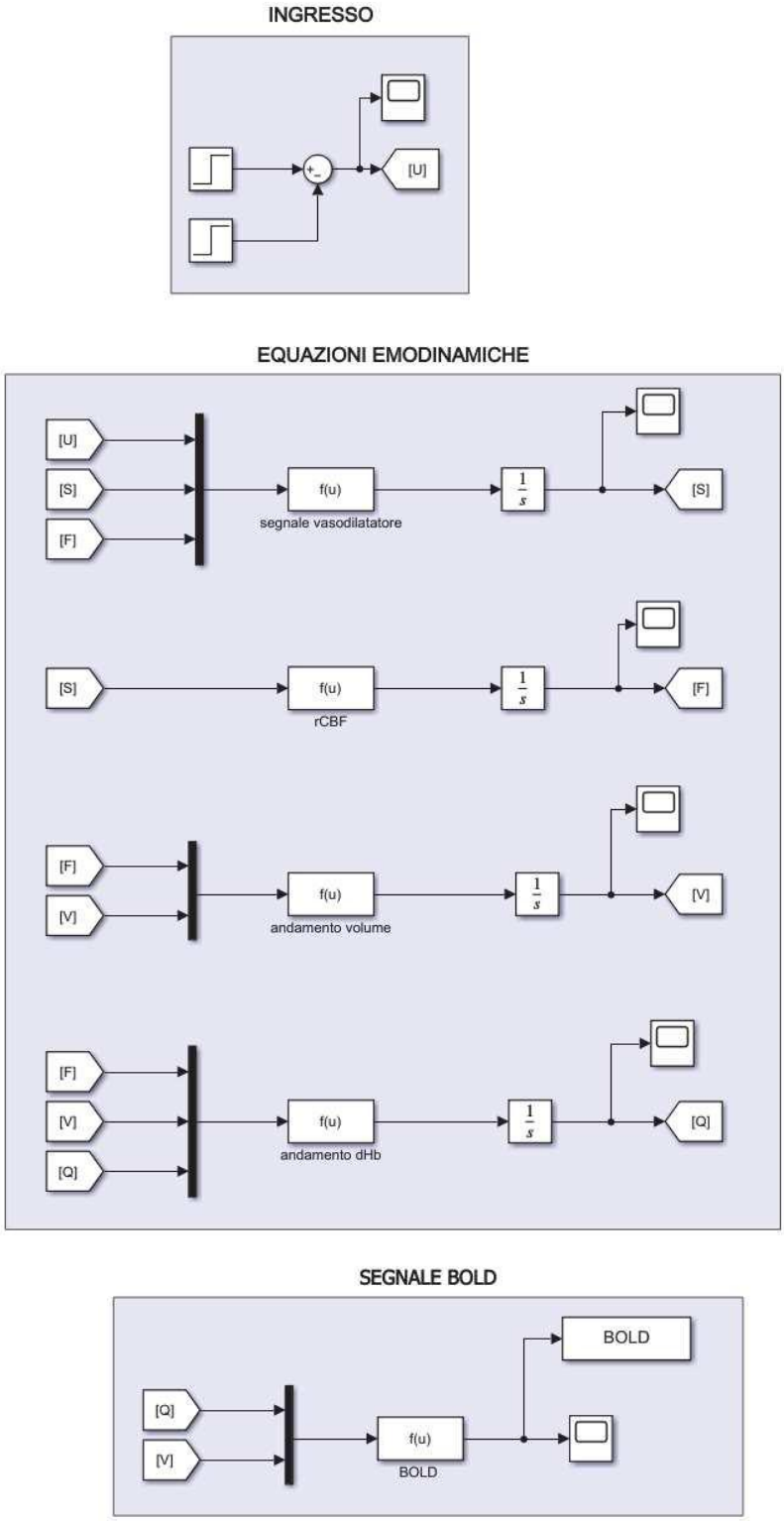

Figura 11: Implementazione su Simulink per il calcolo del segnale BOLD

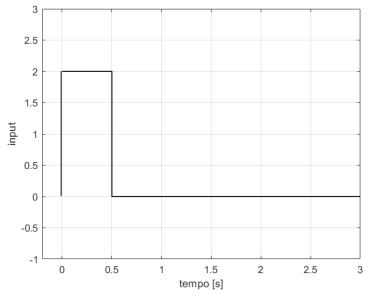

Figura 12: Segnale di ingresso. Per ottenerlo su Simulink : 2*[u(t)-u(t-0.5)]

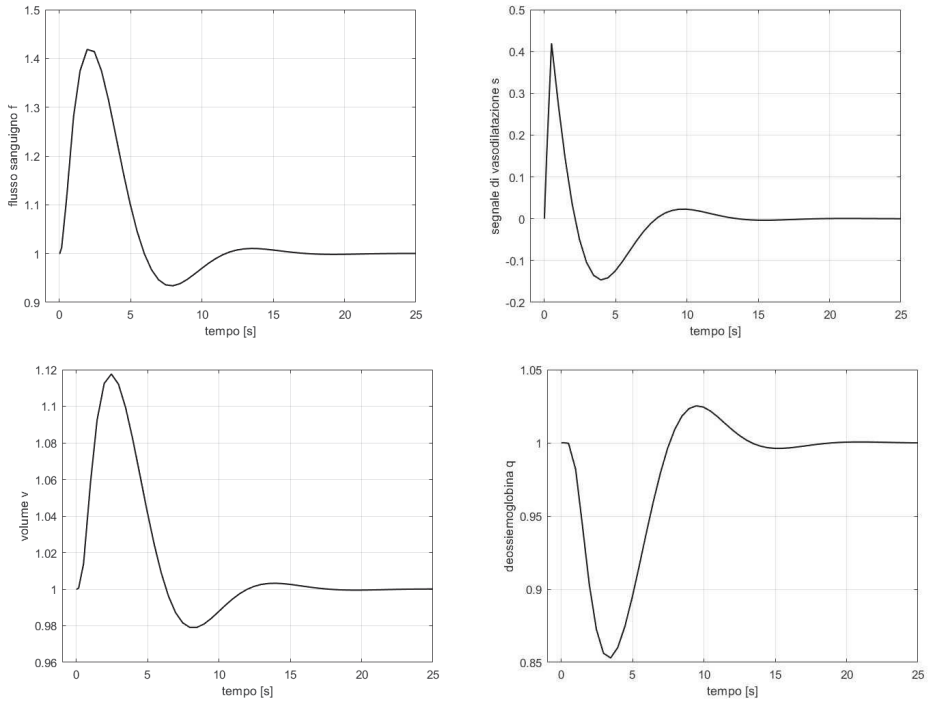

Figura 13: Illustrazione delle variabili di stato del modello emodinamico: segnale di vasodilatazione s, flusso sanguigno f, volume venoso v, deossiemoglobina q.
In seguito a uno stimolo, il flusso aumenta nella zona di attivazione provocando cosí la dilatazione del volume venoso. Esso, sproporzionato rispetto al consumo di ossigeno, porta a una diminuzione della concentrazione di desossiemoglobina. Di conseguenza si assiste al tipico *undershoot* del segnale BOLD

4.1 I parametri emodinamici

Come detto, lo scopo di questa sezione è quello di mostrare l'effetto che modifiche sui parametri emodinamici hanno nella risposta BOLD.
Nelle seguenti sezioni, quindi, si applicano costanti moltiplicative ai parametri stimati in Tabella 1 e si osserva l'effetto che si ha nella risposta BOLD usando l'implementazione su Simulink (Figura 11).
La risposta con i parametri originari di Friston viene riportata in Figura 14.

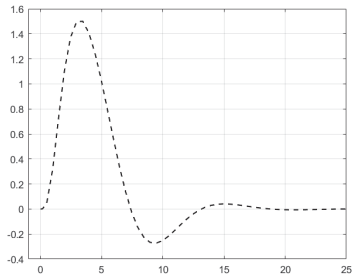

Figura 14: Risposta con i parametri di Friston et al. (2003).

4.1.1 ϵ

L'efficienza neurale ϵ, in realtà, non viene pienamente considerata un parametro emodinamico ma risulta comunque interessante osservare l'effetto di una sua modifica nel segnale BOLD.
Essa rappresenta l'incremento del segnale dovuto all'attività neuronale, espressa in termini di stimoli al secondo. Da una prospettiva biofisica, riflette sia la potenza dello stimolo nella risposta neuronale sia l'efficacia dell'attività sinaptica nell'indurre il segnale. Ci si può aspettare, quindi, che una sua modifica porti semplicemente a una modulazione della risposta emodinamica (Figura 15).

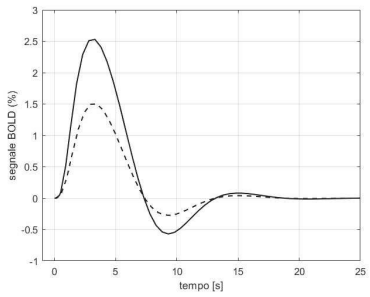

Figura 15: Si riporta l'andamento del segnale BOLD con i parametri in Tabella 1 (linea tratteggiata) e ϵ raddoppiato (linea continua)

4.1.2 κ

Questo parametro modella il tempo di decadimento del segnale.
É molto probabile che l'incremento dei cambiamenti di flusso sanguigno nella regione cerebrale (rCBF) sia strettamente collegato al rilassamento delle arterie. Uno dei principali candidati per questa mediazione nervosa è l'ossido nitrico (NO). Si tratta di un mediatore endogeno di processi importanti, come ad esempio la vasodilatazione e la trasmissione degli impulsi nervosi. In natura si presenta come un gas incolore, molto inquinante e con una densità non distante da quella dell'aria. É stato dimostrato come il tasso di eliminazione sia decisivo nel determinare le costanti di tempo del modello emodinamico; infatti; κ ha una media di 0.65 con un tempo di dimezzamento $t_{1/2} = \frac{1}{\kappa} ln2 = 1067$ ms che risulta paragonabile a quello del NO (tra 100 ms e 1000 ms).
Raddoppiando il parametro κ si assiste allo smorzamento della risposta rCBF e all'elimi-

nazione dell'undershoot nella risposta BOLD (Figura 16) perchè il meccanismo di feedback, maggiormente responsabile dell'undershoot, diventa trascurabile rispetto a κ.

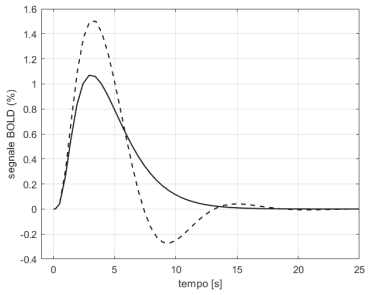

Figura 16: Si riporta l'andamento del segnale BOLD con i parametri in Tabella 1 (linea tratteggiata) e κ raddoppiato (linea continua)

4.1.3 γ

É una costante di tempo per il *feedback* di autoregolazione dal flusso sanguigno f. L'obiettivo dell'autoregolazione cerebrale è mantenere un adeguato e stabile flusso sanguigno nel cervello. Grazie ad essa il corpo riesce a fornire sangue sufficiente al tessuto cerebrale rimuovendo anidride carbonica e prodotti di scarto.
In realtà, però, la natura fisiologica di γ rimane pressochè sconosciuta. Come detto nel capitolo 3 la coppia di equazioni 11 e 10 rappresentano un oscillatore smorzato con frequenza di risonanza pari a $\omega = \frac{1}{2\pi\sqrt{\frac{1}{\gamma}}} = 0.101$ /s.
L'effetto di diminuire γ è di diminuire la frequenza di risonanza e "allungare" la risposta BOLD con la riduzione o l'eliminazione dell' *undershoot* (Figura 17).

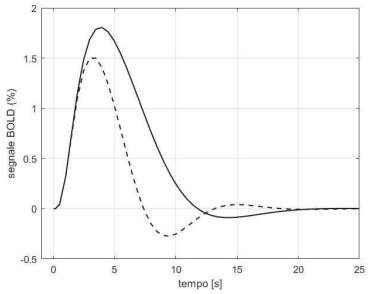

Figura 17: Si riporta l'andamento del segnale BOLD con i parametri in Tabella 1 (linea tratteggiata) e γ dimezzato (linea continua)

4.1.4 τ

Il parametro τ è molto importante perchè determina le dinamiche del segnale: esso rappresenta il tempo medio impiegato dal sangue per attraversare il compartimento venoso. La stima proposta da Friston et al. è di 0.98 s e è calcolata dividendo volume venoso a riposo con flusso a riposo. In altre parole, è necessario circa un secondo affinchè una cellula del sangue attraversi il compartimento venoso.
Aumentare il parametro τ si traduce nel rallentare le dinamiche del segnale BOLD in accordo

con le variazioni di flusso sanguigno. La forma rimane invariata ma il picco viene traslato di 1 s mentre l'*undershoot* di circa 2 (Figura 18).

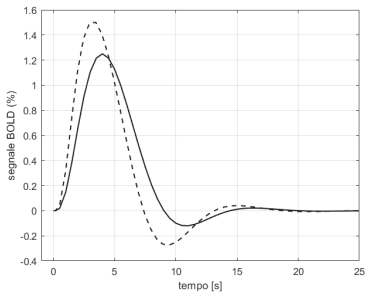

Figura 18: Si riporta l'andamento del segnale BOLD con i parametri in Tabella 1 (linea tratteggiata) e τ raddoppiato(linea continua)

4.1.5 α

Il parametro α modella la resistenza del compartimento venoso. Con riferimento a Mandeville et al. (1999) si può scrivere $\frac{1}{\alpha} = \gamma + \beta$ con il parametro γ che modella il flusso laminare e β per la diminuzione di volume dovuta ad alte pressioni. Sotto assunzione di flusso laminare ($\gamma = 2$), $\beta \approx 1$.
Risulta interessante osservare come questo valore possa diminuire in relazione ai cambiamenti di flusso e volume: Mandeville et al. (1999), ad esempio, stimarono $\alpha = 0.18$. Incrementare α significa aumentare il comportamento non lineare di flusso e volume. In realtà, come si può osservare dalla Figura 19, l'effetto di una sua modifica non è molto marcato e il segnale BOLD modificato insegue perlopiù quello originale.

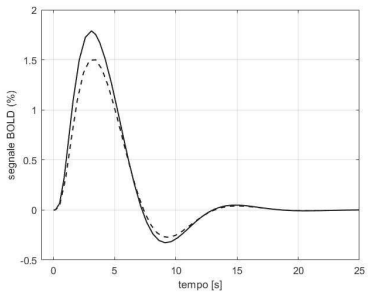

Figura 19: Si riporta l'andamento del segnale BOLD con i parametri in Tabella 1 (linea tratteggiata) e α dimezzato (linea continua)

4.1.6 E_0

La frazione di ossigeno estratto dal sangue $_0$ è un parametro molto importante tanto che un suo aumento può avere effetti notevoli sulla forma della risposta.
Nell'esempio mostrato in Figura 20, $_0$ è stato incrementato del 78 %: risulta subito evidente la presenza di un iniziale *undershoot* che non era presente nella risposta emodinamica originale. $_0$ risulta molto alto nelle regioni con un basso flusso sangigno

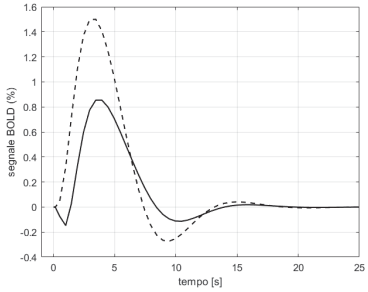

Figura 20: Si riporta l'andamento del segnale BOLD con i parametri in Tabella 1 (linea tratteggiata) e E_0 * 2.3(linea continua)

5 La risposta emodinamica

Il modello dell'emodinamica è il modo più fisiologico per descrivere il segnale BOLD. L'obiettivo di questo capitolo è indagare se ne esistano altri e, in particolare, se l'emodinamica possa essere descritta attraverso un modello lineare. L'idea di base è la seguente: il livello fisiologico rimane non lineare ma se esso lavora in un ambito in cui la risposta impulsiva può essere approssimata come combinazione lineare di certe funzioni allora poi il segnale BOLD può essere ottenuto come convoluzione tra l'ingresso e la risposta impulsiva cosi ottenuta.
Dalla letteratura sono note varie tipologie di hdr che verranno descritte in questo capitolo.

5.1 Introduzione

La Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI) rappresenta una delle tecniche più all'avanguardia nello studio dell'attività cerebrale. La rilevazione dell'attività cerebrale, però, è una misura indiretta: fMRI misura il segnale BOLD che è frutto della risposta emodinamica generata a sua volta dall'attività neuronale.
In genere ai soggetti viene proposta una serie fissa e pre-selezionata di stimoli e uno dei modi per analizzare i dati fMRI ottenuti è di stimare la forma temporale corrispondente al design sperimentale scelto. Per studiare questo andamento temporale ci sono molte proposte ma la procedura più comune è servirsi della convoluzione lineare, che assume di modellare l'andamento temporale relativo ai *task* come convoluzione tra l'attività neuronale e la risposta emodinamica (HRF).
La convoluzione lineare, tuttavia, presenta notevoli limitazioni. In primis assume che l'HRF sia fissata e conosciuta ma, senza dubbio, da un punto di vista pratico si tratta di un'assunzione dibattuta e problematica: la verità è che la risposta emodinamica varia significativamente da individuo a individuo e, addirittura, anche tra le diverse regioni cerebrali. La sua forma, infatti, appare simile in alcune aree, a esempio nelle regioni sensoriali primarie , ma molto diversa in altre, come nelle regioni corticali superiori. In secondo luogo, a modificare la forma della HDR ci sono anche altri fattori: stimoli troppo corti, a esempio, possono introdurre effetti non lineari che compromettono la linerità del modello. A questo proposito, per considerare anche influenze non lineari sono stati proposti diversi modelli non lineari che però non sono utilizzabili nella pratica a causa di un numero eccessivo di parametri.
Nonostante tutte queste problematiche, in realtà, gli studi dimostrano che i modelli lineari si comportano bene soprattutto sotto certe condizioni, in particolare quando gli ingressi sono ben spaziati nel tempo. Il modello convoluzonale assume che il segnale misurato $x(t)$, al tempo t, sia ottenuto come convoluzione dell'ingresso $u(t)$ (stimolo) e della HRF $h(t)$:

$$x(t) = u(t) \star h(t)$$

Nella seguente Figura 21 viene mostrata la risposta ottenuta utilizzando la stessa HRF ma con differenti stimoli: nel primo caso l'ingresso è formato da rect ben spaziati tra loro mentre nel secondo la distribuzione è casuale.

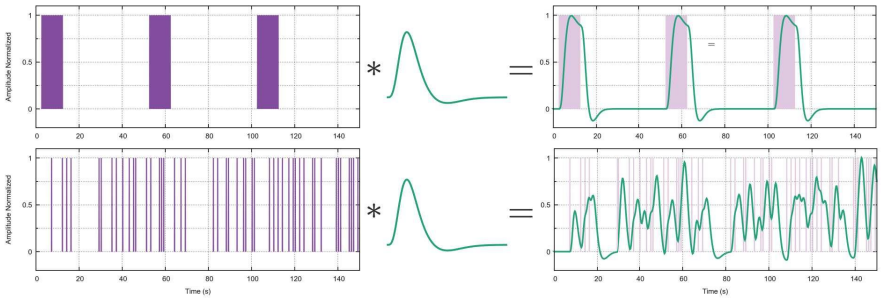

Figura 21: Il modello convoluzionale.

5.2 Alcune tipologie di hrf in letteratura

1. HRF DI BOYNTON

La prima proposta di hdr è stata descritta da Boynton et al. che, nel 1996, grazie allo studio della corteccia visiva in fMRI proposero la cosiddetta *hrf di Boynton* o *single gamma*. Essa presenta solo la fase *peak* (un solo picco positivo) e viene descritta da:

$$h_B(t) = \begin{cases} \left(\frac{t-o}{d}\right)^{p-1} \left(\frac{e^{-\left(\frac{t-o}{d}\right)}}{d(p-1)!}\right)^{p-1} & se\ \ 0 < t < T \\ 0 & altrove \end{cases}$$

con t tempo in secondi, o ritardo iniziale della curva (*onset*) , d parametro di scala temporale (*time-scaling*), p ritardo di fase (*phase-delay*. Moltiplicando p e d si ottiene il ritardo di picco mentre la dispersione è data da pd^2. Incrementando il parametro p si ottengono un insieme di funzioni $h_B(t)$ con dispersione sempre crescente.

2. HRF TWO-GAMMA

Friston et al. nel 1998 proposero la cosiddetta *canonical hrf* o *hrf two-gamma*, una risposta emodinamica ottenuta come sottrazione di due funzioni gamma:

$$h_C(t) = \begin{cases} \left(\frac{t}{d_1}\right)^{a_1} e^{-\left(\frac{t-d_1}{b_1}\right)} - c\left(\frac{t}{d_2}\right)^{a_2} e^{-\left(\frac{t-d_2}{b_2}\right)} & se\ \ 0 < t < T \\ 0 & altrove \end{cases}$$

La prima funzione serve per modellare la fase *peak* che sarà a $d_1 = a_1 b_1$ secondi mentre la l'*undershoot* viene imposto dalla seconda funzione a $d_2 = a_2 b_2$ secondi. Il parametro c, invece, rappresenta il rapporto tra l'ampiezza dell'*undershoot* e quella del picco.
La Figura 22 mostra la risposta emodinamica con $a_1 = 6, a_2 = 12, b_1 = b_2 = 1$ e $c = \frac{1}{6}$.

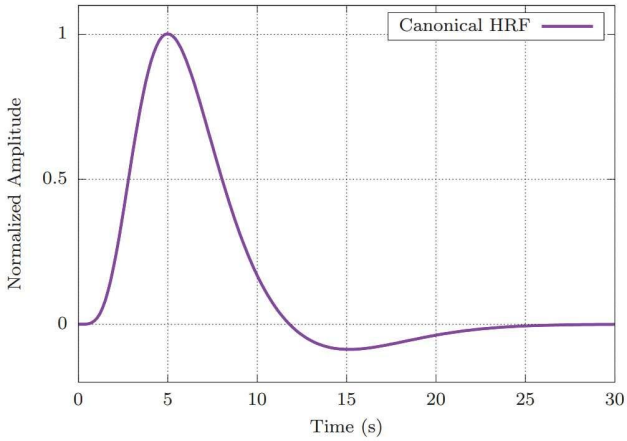

Figura 22: Rappresentazione grafica della *canonical hrf* ($a_1 = 6, a_2 = 12, b_1 = b_2 = 1, c = \frac{1}{6}$)

Sempre nello stesso anno (1998) Friston et al. completarono il lavoro presentando una risposta emodinamica traslata di un certo valore δ per generare una più vasta gamma di variazioni attorno alla *hrf two-gamma*. La nuova hdr viene ottenuta come combinazione lineare tra la precedente *hrf two-gamma* $h_C(t)$ e la sua derivata temporale:

$$h^{'}(t) = \frac{\partial h(t,\delta)}{\partial \delta}|_{\delta=0}$$

dove $h(t,\delta) = h_C(t-\delta)$.
Con δ piccolo, $h(t,\delta)$ può essere approssimata con lo sviluppo in serie di Taylor arrestato al primo termine intorno a $\delta = 0$:

$$h(t,\delta) \approx h_C(t) + h^{'}(t)\delta$$

3. HRF DI HANDWERKER

Nel 2003 Handwerker formulò una risposta emodinamica costutuita dalla somma di due *hrf two-gamma* entrambe traslate: una funzione positiva $y_1(t)$ e una negativa $y_2(t)$:

$$y_1(t) = \begin{cases} A_1 \left(\frac{x(t)-\delta_1}{\tau_1}\right)^2 \frac{e^{-\left(\frac{x(t)-\delta_1}{\tau_1}\right)^2}}{\tau_1} & se\ \ \delta_1 < t < T \\ 0 & altrove \end{cases}$$

$$y_2(t) = \begin{cases} A_2 \left(\frac{x(t)-\delta_2}{\tau_2}\right)^2 \frac{e^{-\left(\frac{x(t)-\delta_2}{\tau_2}\right)^2}}{\tau_2} & se\ \ \delta_2 < t < T \\ 0 & altrove \end{cases}$$

con $x(t)$ vettore che rappresenta una generica funzione, A_1 modella l'ampiezza del picco, A_2 quella dell'*undershoot*, i parametri δ_1 e δ_2 il *time-to-onset*, τ_1 e τ_2, invece, il *time-to-peak*. Quindi

$$y(t) = y_1(t) + y_2(t) + C$$

dove C è una costante che serve a riportare la funzione y(t) al valore di *baseline*.

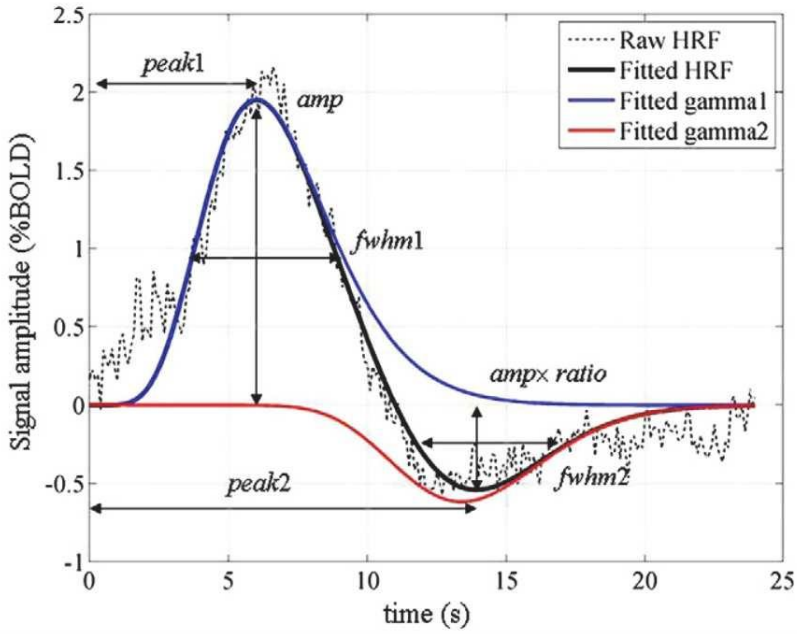

Figura 23: In rosso si trova la *two-gamma* negativa ($y_2(t)$) mentre in blu quella positiva ($y_1(t)$).In nero la HRF di Handwerker, somma delle due.

4. FINITE IMPULSE RESPONSE (FIR)

Un altro tipo di risposta emodinamica utilizzata nella Risonanza Magnetica Funzionale è la *finite impulse response* (FIR), ovvero una combinazione lineare di rect traslati che combinati permettono di ricostruire la forma della risposta BOLD reale (figura 24). La durata di ciascuna di queste funzioni contigue è $\frac{T}{K_{FIR}}$ secondi (T è la durata della HRF e K_{FIR} il numero di funzioni scelte).

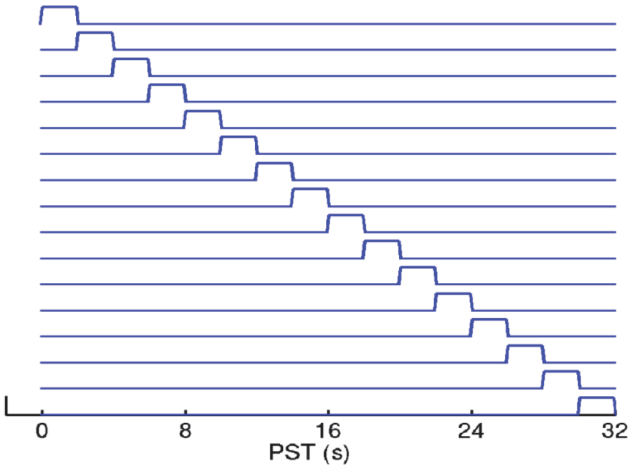

Figura 24: FIR con $K_{FIR} = 16$

5. FOURIER BASIS SETS

La risposta emodinamica può essere ottenuta anche come combinazione di una funzione costante, K_F funzoni seno e K_F funzioni coseno con periodo $T, \frac{T}{2}, ..., \frac{T}{K_F}$ secondi.
In figura 25 ne viene mostrato un esempio.

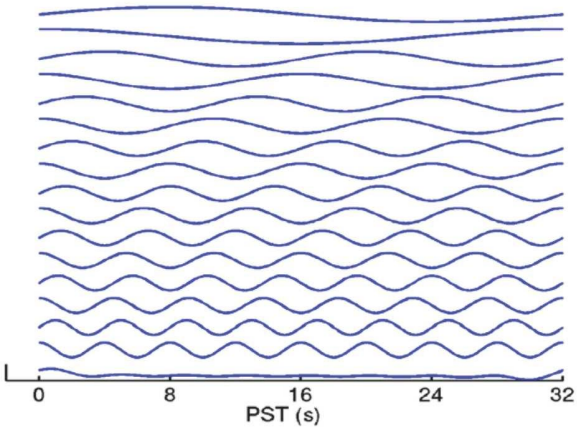

Figura 25: *Fourier basis sets* con $K_F = 8$.

6 Conclusione

L'obiettivo di questa tesi era quello di studiare un modello che descrivesse una mappa tra l'attività neuronale e il segnale d'uscita BOLD misurato tramite fMRI. Il modello dell'emodinamica ben si adatta a tale scopo e l'implementazione in Simulink risulta efficace e utile per capire l'impatto che i parametri emodinamici hanno sulla forma della risposta. Come descritto nel Capitolo 5, il modello dell'emodinamica seppur rappresenti il modo più fisiologico per descrivere il segnale BOLD, non è l'unico e le ricerche per trovarne altri continuano tutt'ora.

Un'altra prospettiva futura è quella di studiare mediante DCM la connettività effettiva su persone affette da patologie per valutare come varia rispetto a soggetti sani e determinare possibili percorsi di connessione alternativi che il cervello sviluppa per compensare i danni subiti.

Riferimenti bibliografici

[1] Prando G., Zorzi M., Bertoldo A., Corbetta M., Zorzi M., Chiuso A. *Sparse DCM for whole-brain effective connectivity from resting-state fMRI data*, NeuroImage 208 (2020): 116367.

[2] Friston Karl J. et al. *Nonlinear responses in fMRI: the Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics*, NeuroImage, 12(4), 466-477.

[3] Stephan Klaas Enno et al. *Comparing hemodynamic models with DCM*, Neuroimage 38.3 (2007): 387-401.

[4] Buxton Richard B., Wong Eric C., Frank Lawrence R. *Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model*,Magnetic resonance in medicine 39.6 (1998): 855-864.

[5] Morante Manuel. *A lite parametric model for the hemodynamic response function*",arXiv preprint arXiv:2004.13361 (2020).

[6] Mechelli Andrea et al. *A dynamic causal modeling study on category effects: Bottom–up or top–down mediation?*, Journal of cognitive neuroscience 15.7 (2003): 925-934.

[7] Henson R. *Efficient experimental design for fMRI.*", Statistical parametric mapping: The analysis of functional brain images (2007): 193-210.

[8] Friston K. J.,D. Glaser *Forward models for fMRI*,Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images (2007): 339-351.

[9] Stephan Klaas E., et al. *Dynamic causal models of neural system dynamics: current state and future extensions*,Journal of biosciences 32.1 (2007): 129-144.

[10] Appunti del corso *Segnali e Sistemi* 2020.

[11] Andre C. Marreiros et al. *Dynamic causal modeling*, Scholarpedia (2010), 5.7 :9568.

[12] D.A.Handwerker, J.M.Ollinger, M.D'Esposito, *Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses*, NeuroImage vol 21 (2004), 1639-1651.