

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITA' DI BOLOGNA

CAMPUS DI CESENA

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'ENERGIA

ELETTRICA E DELL'INFORMAZIONE

"GUGLIELMO MARCONI"

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**Simulazione di attività neuroelettrica corticale durante compiti
motori in pazienti post-ictus con lesione unilaterale**

Tesi in

Sistemi Neurali

Relatore

Prof. Mauro Ursino

Correlatori

Ing. Laura Astolfi

Ing. Manuela Petti

Presentata da

Ester D'Amato

Sessione III

Anno Accademico 2018/2019

*A mia sorella,
“Non smettere di imparare:
sia tua cura accrescere ciò che sai.”
Catone il Censore*

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1: BASI FISIOLOGICHE	3
1.1 IL NEURONE	3
1.1.1 TIPI DI NEURONI	5
1.1.2 LE SINAPSI	6
1.1.3 POTENZIALI	7
1.1.3.1 GENERAZIONE DEL POTENZIALE D'AZIONE	9
1.1.3.2 PROPAGAZIONE DEL POTENZIALE D'AZIONE	11
1.2 IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE	12
1.2.1 CORTECCIA MOTORIA	13
1.2.2 COLONNA CORTICALE	14
1.3 EEG	15
1.3.1 RITMI CEREBRALI	16
1.4 LESIONI CEREBRALI	17
1.4.1 LESIONI ALL'AREA MOTORIA	18
CAPITOLO 2: MODELLI MATEMATICI	19
2.1 MODELLO MATEMATICO	19
2.2 MODELLO A MASSA NEURALE	20
2.2.1 OSCILLATORE DI WILSON-COWAN	21
2.2.2 MODELLO DI JANSEN-RIT	22
2.2.3 MODELLO DI WENDLING	24
2.2.4 UTILIZZO DEI MODELLI PER LA GENERAZIONE DEI RITMI CEREBRALI	25
CAPITOLO 3: MODELLO A MASSA NEURALE CON SEI ROI	27
3.1 DESCRIZIONE DEL MODELLO	27

3.1.1	MODELLO A SINGOLA POPOLAZIONE	28
3.1.2	MODELLO RIDOTTO	30
3.1.3	MODELLO COMPLETO	32
3.1.4	MODELLO COMPLETO ACCOPPIATO	33
3.2	MODELLO COMPLETO ACCOPPIATO CON SEI ROI	34
3.2.1	ALGORITMO DEL MODELLO COMPLETO IN MATLAB PER LA GENERAZIONE DEI RITMI	36
3.2.2	ALGORITMO DEL MODELLO COMPLETO IN MATLAB PER IL FITTING DEI DATI REALI	37
CAPITOLO 4: RISULTATI OTTENUTI		39
4.1	ANALISI DI SENSITIVITÀ	39
4.1.1	COSTANTI DI CONNETTIVITÀ NEL CASO DI DUE POPOLAZIONI UGUALI	39
4.1.2	PESI SINAPTICI NEL CASO DI DUE POPOLAZIONI UGUALI	48
4.1.3	COSTANTI DI CONNETTIVITÀ E PESI SINAPTICI NEL CASO DUE POPOLAZIONI DIVERSE	54
4.2	STIMA DEI PARAMETRI CON FITTING DEI DATI	62
4.2.1	FITTING IN CONDIZIONI BASALI	63
4.2.2	FITTING DEI DATI DURANTE TASK MOTORIO E CONNESSIONE DELLE SEI ROI	70
CAPITOLO 5: CONCLUSIONE		75
5.1	OBIETTIVI RAGGIUNTI	75
5.2	LIMITI DEL MODELLO	76
5.3	SVILUPPI FUTURI	76
BIBLIOGRAFIA		79
SITOGRAFIA		81
RINGRAZIAMENTI		83

Introduzione

Lo studio dei ritmi cerebrali è una tematica molto sentita dalle neuroscienze moderne, in quanto strettamente connessa al crescente interesse verso le dinamiche neurali, che rivestono un ruolo fondamentale nei processi di elaborazione del cervello, come la percezione degli stimoli sensoriali, l'apprendimento, la memoria, il movimento, ecc.

Questi ritmi sono il prodotto dell'interazione di innumerevoli gruppi neurali che condividono ed elaborano le informazioni attraverso processi chimici ed elettrici. L'attività svolta dalle popolazioni neuronali può essere osservata e misurata attraverso un apposito strumento, l'elettroencefalografo (EEG), nato nei primi anni del '900: esso prevede l'utilizzo di gran numero di elettrodi posizionati sullo scalpo che misurano i campi elettromagnetici prodotti dall'attività delle cellule nervose. Le onde registrate presentano caratteristiche differenti che dipendono dallo stato psicofisico del soggetto durante la fase di acquisizione: ad esempio se è rilassato o sta svolgendo un task motorio o cognitivo, oppure se è affetto da una qualche patologia permanente o temporanea, come una lesione cerebrale dovuta a eventi traumatici o patologici, quali malattie neurodegenerative o problemi vascolari.

L'EEG ha permesso di poter formulare differenti ipotesi sul ruolo rivestito dai ritmi cerebrali: ad esempio, si attribuisce alle onde che oscillano in bande theta e gamma un ruolo centrale nei processi di memorizzazione degli episodi o nella codificazione di eventi che si susseguono rapidamente nel tempo (ad esempio la posizione nello spazio); le onde in banda beta si manifestano quando viene eseguito un task motorio o lo si immagina solamente. Da questi pochi esempi, si evince che questo campo di studio è molto vasto e complesso.

Un modello matematico, che possiamo definire come una semplice rappresentazione della realtà, risulta il candidato ideale alla comprensione dei meccanismi neuronali e alla possibile simulazione dei ritmi cerebrali. Molti studiosi e ricercatori si sono cimentati nella realizzazione di modelli di sistemi neurali che riuscissero a replicare tali dinamiche e a generare segnali simili agli EEG reali. Possiamo distinguere due classi principali: nella prima rientrano tutti quei modelli in cui vengono descritte accuratamente le dinamiche principali per la generazione dei potenziali d'azione e modellano il singolo neurone. Il loro principale vantaggio è la possibilità di studiare i fenomeni a livello microscopico. Nella seconda, invece, rientrano quei modelli che prevedono l'uso di un numero di variabili di stato ridotto rispetto alla precedente classe e in cui viene modellata

un'intera popolazione di neuroni. Essi forniscono un quadro più sintetico dei meccanismi cerebrali e riproducono l'attività ritmica registrata tramite l'EEG con un costo computazionale più basso.

La corteccia cerebrale è composta da milioni di neuroni collegati tra loro; se si ricorre a modelli appartenenti alla prima classe per modellarla, è evidente la loro inadeguatezza in quanto ricorrono ad un numero eccessivo di variabili il che si traduce in un costo computazionale troppo elevato e poco efficiente. Questo è il motivo per cui negli ultimi anni gli studiosi hanno scelto modelli della seconda tipologia, che sono denominati *modelli a massa neurale*, per affrontare le tematiche citate. Questo lavoro di tesi nasce per studiare i meccanismi esistenti tra varie aree della corteccia cerebrale in soggetti con lesione unilaterale a cui è richiesto di svolgere un semplice task motorio. L'obiettivo è di riuscire a simulare, attraverso un modello a massa neurale, gli spettri reali e stimare quei parametri del modello che influenzano tali spettri a cui è possibile attribuire un significato neurofisiologico (ad esempio le connessioni tra le varie regioni d'interesse).

L'elaborato è stato diviso in cinque capitoli: nel primo vengono fornite le nozioni fisiologiche basilari che descrivono sia dal punto di vista strutturale che funzionale le cellule nervose eccitabili (neuroni) e tutte le dinamiche ad esse connesse nella generazione dei potenziali d'azione.

Il secondo capitolo è dedicato al concetto di modello matematico e ad una breve revisione dei modelli a massa neurale presenti in letteratura.

Il terzo capitolo descrive nel dettaglio il modello che sarà utilizzato per le simulazioni e vengono spiegati brevemente gli algoritmi implementati in Matlab.

Il quarto capitolo riporta i risultati ottenuti dalle varie sperimentazioni e analisi condotte.

Infine, le conclusioni riassumono gli obiettivi raggiunti, i limiti che il modello implementato presenta e i possibili sviluppi in lavori futuri.

Capitolo 1: Basi fisiologiche

In questo capitolo sono richiamati e descritti brevemente alcuni aspetti fisiologici e le caratteristiche fondamentali per l'apprendimento delle dinamiche neuronali e la conseguente generazione dei ritmi che successivamente saranno risposte nel modello usato nel presente lavoro di tesi.

1.1 Il neurone

Nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) sono presenti due specie cellulari: quelle non eccitabili, ossia le cellule gliali, e quelle eccitabili, ossia le cellule nervose (o neuroni).

Le prime svolgono funzioni di supporto tra cui la produzione di mielina, partecipano alla formazione della barriera emato-encefalica e alla difesa immunitaria dell'encefalo [1].

Le seconde, invece, rivestono un ruolo fondamentale per l'attività cerebrale in quanto ricevono, elaborano e trasmettono le informazioni sotto forma di segnali elettrici o chimici. Il collegamento tra le varie cellule avviene attraverso una fitta rete di connessioni specializzate chiamate *sinapsi*, che formano percorsi e/o circuiti neuronali [1, i, ii]. Da questa definizione emerge che il neurone è l'unità funzionale alla base del Sistema Nervoso Centrale occupandosi di integrare le informazioni che derivano dalle branche afferenti del sistema nervoso periferico (SNP), e stabilendo un'eventuale risposta a livello degli organi.

Esistono diversi tipi di cellule nervose, ma la struttura tipica che le accumuna è composta principalmente da quattro componenti [1-3,i,ii]:

Corpo cellulare o soma: Costituisce il centro metabolico del neurone, in cui troviamo il pirenoforo che contiene il nucleo, organelli e reticolo endoplasmatico.

Dendriti: Sono brevi e sottili ramificazioni che sorgono dal soma e si estendono fino all'estremità sinaptica, dove creano un complesso “*albero dendritico*” che si affaccia alla cellula nervosa adiacente (detta “*neurone presinaptico*”) ed è la principale via per la ricezione del segnale.

Assone (o fibra nervosa): Costituisce la principale via di conduzione dei segnali verso la terminazione sinaptica. A differenza dei dendriti, esiste un unico processo assonale che si origina nel soma, in una regione detta “*monticolo assonico o cono di emergenza assonico*”, ed ha una estensione variabile a seconda del sito anatomico. Ad esempio, nell'essere umano quello più lungo (circa 1 metro) è quello che collega il midollo spinale al sistema nervoso centrale.

Esso è in grado di trasmettere tre diversi tipi di segnali elettrici: il potenziale di recettore, il potenziale di sinapsi ed il potenziale d'azione. I primi due, come si deduce dal nome, sono generati in prossimità dell'albero dendritico e della fessura sinaptica, ma si attenuano già nel monticolo assonico; mentre, il potenziale d'azione (il segnale elettrico che siamo in grado di misurare con appositi elettrodi e che dà vita al segnale EEG di cui ci occuperemo in seguito) è l'unico che raggiunge le terminazioni sinaptiche e viene trasmesso al “*neurone postsinaptico*”, ossia il neurone a valle della sinapsi.

Le diverse specie neuronali possiedono assoni differenti a causa della presenza o meno di una particolare guaina isolante, detta **mielina**. Questa è un rivestimento composto da proteine e lipidi che serve ad isolare la struttura sottostante e ad aumentare la velocità della trasmissione dell'informazione. Se l'assone è ricoperto da questa particolare guaina, si parla di assone **mielinico**, in caso contrario è definito **amielinico**. Nel primo caso, la guaina lo avvolge in modo discontinuo, ossia si interrompe ad intervalli regolari in una particolare regione priva di mielina, detta “**nodo di Ranvier**”.

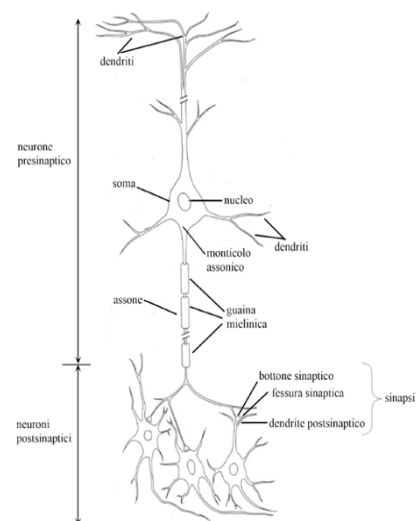


Figura 1 Struttura di un generico neurone [1]

Terminazioni Sinaptiche: Sono le ramificazioni dell'assone in prossimità della *fessura sinaptica* o *sinapsi*. In tale regione avviene la comunicazione tra le terminazioni sinaptiche del neurone presinaptico e i dendriti o l'assone di quello postsinaptico, cioè del neurone che riceve l'informazione. Permettono la comunicazione tra due neuroni, tra un neurone e una fibra muscolare oppure tra un neurone e una cellula ghiandolare.

1.1.1 Tipi di neuroni

Esistono diverse classificazioni delle cellule nervose in base al funzionamento, alla struttura cellulare o alla morfologia dell'assone.

Dal punto di vista funzionale distinguiamo 3 classi: i **motoneuroni** (o **neuroni efferenti**), che inviano gli impulsi dal SNC ai visceri, ai muscoli e alle ghiandole; gli **interneuroni** o **neuroni associativi**, che trasmettono gli impulsi all'interno del SNC stesso collegando i motoneuroni con quelli sensitivi in vie nervose; i **neuroni sensoriali** (o **afferenti**), che ricevono informazioni dagli organi sensoriali e le trasmettono al SNC.

Dal punto di vista strutturale distinguiamo i neuroni in base al numero di prolungamenti: i **multipolari** hanno molteplici dendriti e assoni, per i quali è difficile identificare l'assone principale; i **bipolari** con due prolungamenti situati ai poli opposti, un assone e un dendrite; gli **unipolari** con un solo prolungamento assonico e privo di dendriti; gli **pseudo-unipolari** che sembrano presentare un solo prolungamento con forma a T in cui assone e dendrite si fondono per creare un unico processo [1,2,3,i,ii].

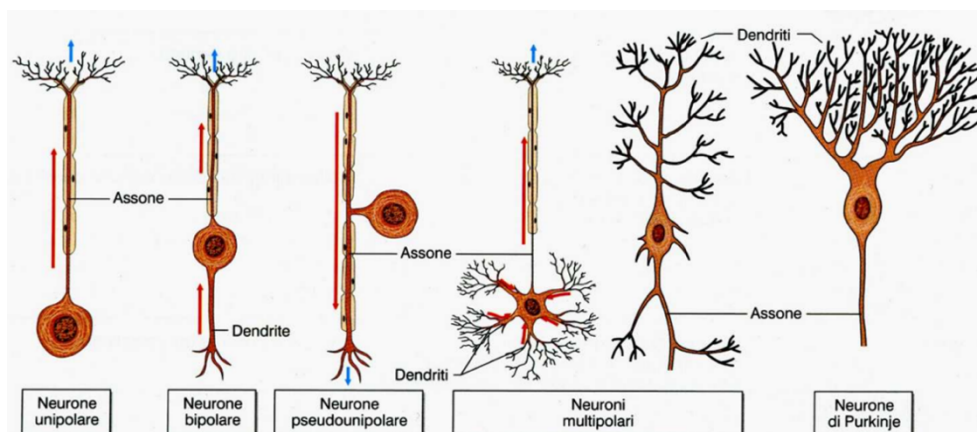


Figura 2 Rappresentazione schematica dei vari tipi di neurone. Le frecce rosse indicano la direzione dell'impulso nervoso lungo l'assone, mentre le blu la direzione del rilascio del mediatore chimico. [2]

Infine, in base alla morfologia dell'assone distinguiamo due tipologie neuronali: **neuroni piramidali**, che presentano un assone di notevole lunghezza e trasportano l'impulso in zone lontane dal pirenoforo (per questo sono anche conosciuti con il nome di **neuroni di proiezione**), sono neuroni mielinici (ad eccezione del tratto iniziale e quello terminale) e, decorrendo in fasci fuori dei centri nervosi, formano i nervi. Le **cellule stellate**, al contrario dei precedenti, possiedono un assone corto (per questo sono dette **neuroni a circuito locale**), non originano le fibre nervose e sono molto ramificate in prossimità del corpo cellulare.

1.1.2 Le sinapsi

La sinapsi è una struttura altamente specializzata che consente la comunicazione e la trasmissione dell'impulso tra due cellule nervose o tra una cellula nervosa e altri tipi di cellule, come quelle muscolari, ghiandolari, etc. Tale trasmissione non avviene per contatto diretto, ma vi è una zona di separazione detta **fessura sinaptica**. In base a quale componente della cellula nervosa entra in contatto con la sinapsi, si possono avere **sinapsi asso-dendritiche**, in cui l'assone di un neurone contatta l'albero dendritico di un secondo neurone, **sinapsi asso-assoniche**, in cui gli assoni delle due cellule nervose sono a contatto e **sinapsi asso-somatiche**, che si stabiliscono tra l'assone di un neurone e il corpo cellulare (soma) di un secondo neurone. Esiste anche un caso particolare in cui l'assone di un neurone forma una sinapsi con il dendrite o il soma dello stesso neurone, in questo caso si parla di **autapsi** [1, ii].

Dal punto di vista funzionale, invece, ne esistono due tipi:

Sinapsi chimiche: Sono di gran lunga le più diffuse nel sistema nervoso. È composta da tre elementi: il **terminale presinaptico** (o bottone sinaptico), lo **spazio sinaptico** (o fessura inter-sinaptica o vallo sinaptico) e la **membrana post-sinaptica**. Il primo indica un'area specializzata dell'assone del neurone presinaptico che contiene delle particolari particelle, dette **neurotrasmettitori**, incapsulate in piccole sfere chiamate **vescicole sinaptiche**. In questo caso la trasmissione dei segnali avviene in maniera indiretta attraverso il rilascio e il riassorbimento dei neurotrasmettitori.

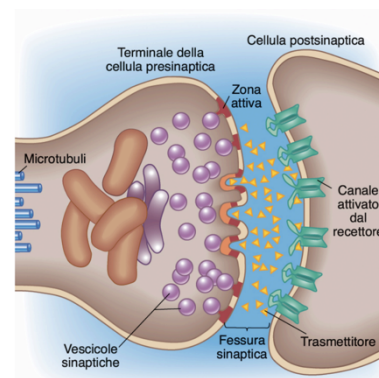


Figura 3 Sinapsi chimica [ii]

Sinapsi elettriche Sono collegamenti molto meno diffusi. Si basano sul collegamento diretto tra due cellule nervose mediante una giunzione detta **gap junction**. Questa è un canale ionico, che consente il rapporto tra cellule per passaggio diretto di correnti elettriche, quindi non presenta ritardi sinaptici e consente la conduzione in ambo le direzioni a differenza della precedente. Questo tipo di sinapsi è adatta per le azioni riflesse, in cui è necessaria una rapida trasmissione dell'informazione tra le cellule, ovvero quando è richiesta una risposta sincronica da parte di un numero elevato di neuroni, come ad esempio nelle risposte di attacco o di fuga.

1.1.3 Potenziali

I segnali elettrici trasmessi dai neuroni dipendono dal valore del potenziale di membrana. La membrana cellulare è costituita da un doppio strato fosfolipidico all'interno della quale sono immerse particolari proteine che fungono da canali ionici (figura 4) [1-3, iii]. Questi ultimi sono molto selettivi consentendo il passaggio solo a particolari specie ioniche. In generale, possiamo dividerli in due categorie:

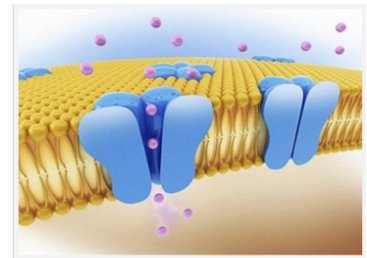


Figura 4 Esempio di canali ionici [iii]

Canali not gated: Sono canali normalmente aperti in condizioni di riposo e per questo sono importanti per determinare il potenziale di membrana a riposo.

Canali Gated: Sono canali che si aprono in funzione di uno stimolo che può essere elettrico o chimico (rilascio di neurotrasmettitori all'interno della fessura sinaptica). Nel primo caso si parla di canali **voltaggio-dipendenti**, nel secondo **ligando-dipendenti**.

In condizioni di riposo, ai lati della membrana cellulare si genera un doppio strato di cariche che producono una differenza di potenziale tra interno ed esterno pari a circa -60 e -70mV.

Questa differenza è dovuta a tre fattori:

1. Dalla distribuzione e dallo sbilanciamento delle concentrazioni di cariche elettriche (ioni) tra interno ed esterno: l'interno risulta essere più negativo dell'esterno, poiché vi è un maggiore accumulo di amminoacidi e proteine (caricati negativamente) rispetto a agli ioni sodio (Na^+) e potassio (K^+) (caricati positivamente).

2. alla presenza di canali ioni not gated che rendono la membrana altamente permeabile al potassio (K^+) e meno al sodio (Na^+). Vi è una differenza tra i canali deputati al passaggio di queste due specie ioniche: i canali per il potassio hanno un tempo di apertura e di chiusura più lungo rispetto a quelli del sodio. Questa caratteristica risulterà fondamentale per la generazione e la durata del potenziale d'azione.
3. alla presenza della pompa sodio-potassio: un meccanismo attivo che “sposta” ioni K^+ e Na^+ contro il gradiente elettrochimico. Questa produce l'ineguale distribuzione degli ioni positivi su ciascuno dei due lati della membrana “pommando” gli ioni sodio fuori dalla cellula e quelli di potassio al suo interno. In questo modo si mantiene bassa la concentrazione di sodio nella cellula ed elevata quella del potassio.

Questi tre fattori generano un potenziale costante definito **potenziale di riposo** che ha un valore molto vicino al potenziale di Nernst del potassio (-75mV).

In virtù di quest'ultimo, la membrana si definisce **polarizzata** e tale condizione diviene il riferimento per la misura dei segnali: quando si ha un aumento del potenziale, ossia il potenziale diviene meno negativo rispetto a quello di riposo, si dice che la membrana è **depolarizzata**, in caso contrario, si dice che è **iperpolarizzata**.

Come accennato nel primo paragrafo, esistono tre segnali che scaturiscono dalla variazione di potenziale della membrana:

Potenziale di recettore: variazione locale del potenziale elettrico della membrana dovuto ad uno stimolo (in genere si ha una depolarizzazione della membrana). A differenza del potenziale d'azione, decade velocemente dopo aver percorso un breve spazio ed è caratterizzato da ampiezza e durata limitate legate, a loro volta, proporzionalmente all'entità e alla durata dello stimolo. Esso condiziona fortemente la probabilità di ottenere un potenziale d'azione: quando viene superato un certo valore, induce un treno di potenziali d'azione nella fibra.

Potenziale d'azione: è una variazione transiente del potenziale di membrana che nasce in seguito ad una stimolazione sopra soglia, ossia il potenziale di membrana diviene instabile e supera un potenziale di soglia pari a -50mV. Se ciò avviene, si ha, quindi, una depolarizzazione della membrana con conseguente apertura dei canali voltaggio-dipendenti che permettono lo scambio ionico, il che determina un'iperpolarizzazione della membrana ed infine una ripolarizzazione della stessa. Grazie a questo meccanismo si genera il

potenziale d'azione, che si propaga in un'unica direzione lungo l'assone del neurone fino al bottone sinaptico.

Potenziale sinaptico: Costituisce un altro tipo di variazione locale del potenziale elettrico di membrana. Presenta le stesse caratteristiche del potenziale di recettore (passivo, di ampiezza limitata, durata variabile e attenuazione dopo aver percorso una breve distanza), ma a differenza del precedente si innesca nella cellula post-sinaptica ed è legato alle sinapsi di tipo chimico. Possiamo definirlo come una reazione al potenziale d'azione del neurone pre-sinaptico; quando sopraggiunge il potenziale d'azione in prossimità della fessura sinaptica, viene rilasciata una certa quantità di neurotrasmettitori che attivano i canali ioni del neurone post-sinaptico. Con l'apertura di questi si genera il potenziale sinaptico che ha una risposta di tipo graduato dipendente proporzionalmente dall'intensità e dalla frequenza dei potenziali d'azione presinaptici. A seconda del tipo di canali che si aprono nella membrana del neurone post-sinaptico, possiamo avere un **potenziale sinaptico eccitatorio**, se si aprono i canali del sodio con conseguente aumento del potenziale di membrana, o **inibitorio**, se si aprono i canali per il cloro con conseguente diminuzione. In entrambi i casi, il potenziale si propaga lungo i dendriti del neurone post-sinaptico fino al soma e si accumuleranno in prossimità del monticolo assonico affinché, sommandosi, genereranno uno stimolo che superi il valore di soglia in modo da generare il potenziale d'azione.

1.1.3.1 Generazione del potenziale d'azione

Il potenziale d'azione, come accennato in precedenza, rappresenta l'unico segnale in grado di trasportare l'informazione. Esso è caratterizzato da un'ampiezza relativamente ampia (circa 100mV) e una durata relativamente breve (circa 1-2 ms). Per avere una descrizione più chiara e semplificata del processo di generazione del potenziale d'azione, si riassume l'intero processo in sei fasi [1-3,iv]:

Fase 1: Condizione di riposo. La membrana cellulare è in condizione di riposo, quindi il valore del suo potenziale è pari a -70mV.

Fase 2: Arrivo dello stimolo. Sopraggiunge uno stimolo depolarizzante sopra soglia che porta all'apertura dei canali voltaggio-dipendenti con conseguente aumento della conducibilità della membrana. Si ha un apporto sempre maggiore di ioni sodio (Na^+)

all'interno della membrana grazie ad un gradiente elettrico e ad un gradiente di concentrazione.

Fase 3: Depolarizzazione della membrana. A causa dell'apertura dei canali del sodio, si ha un aumento del potenziale di membrana che addirittura assume valori positivi. È un meccanismo a feedback positivo instabile, in quanto all'aumentare della concentrazione del sodio all'interno corrisponde un aumento del numero di canali aperti per codesta specie ionica. Tale meccanismo continua finché il potenziale di membrana non raggiunge un valore prossimo al potenziale di Nernst del sodio.

Fase 4: Ripolarizzazione della membrana. È dovuta alla rapida chiusura dei canali sodio e all'apertura dei canali per il potassio. In questa fase si ha la fuoriuscita di ioni potassio per riportare il sistema in condizioni di riposo con conseguente diminuzione del potenziale di membrana.

Fase 5: Iperpolarizzazione della membrana. È dovuta al potenziale di membrana che assume un valore al di sotto del valore di riposo a causa dei lunghi tempi di chiusura dei canali per il potassio.

Fase 6: Condizione di riposo. Quando, finalmente, tutti i canali sono chiusi, si instaura il potenziale di membrana di riposo.

Riportando l'andamento del potenziale di membrana su un piano tensione-tempo, otteniamo il potenziale d'azione.

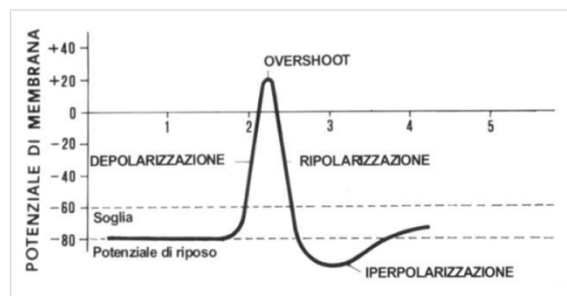


Figura 5 Andamento del potenziale d'azione con le varie fasi. [iv]

Una condizione fondamentale per cui si “scatena” il potenziale d'azione è che si superi un valore di soglia, per cui si dice che si ha una risposta del tipo **tutto o nulla**. Nel caso in cui il

potenziale d'azione riesca a generarsi, assumerà sempre la stessa forma e anche la durata risulterà uguale, in quanto, a differenza degli altri potenziali citati nel paragrafo precedente, è indipendente dall'intensità e dalla durata dello stimolo. Quando e se insorge, si ha un periodo durante il quale la cellula nervosa non è in grado di rispondere al sopraggiungere di nuovi stimoli. Tale periodo è indicato con il nome di *periodo refrattario*. Questo si divide, a sua volta, in due intervalli temporali distinti: un *periodo refrattario assoluto*, durante il quale la cellula nervosa non risponde ad alcun tipo di stimolo, ed un *periodo refrattario relativo*, durante il quale la cellula risponde solo a stimoli con un'intensità molto elevata. Ciò che discrimina i vari potenziali e, quindi, permette di trasmettere le varie informazioni, sono la frequenza con cui insorge e l'intensità dello stimolo. Dunque, dipende dalla durata del periodo refrattario.

1.1.3.2 Propagazione del potenziale d'azione

Il potenziale d'azione si propaga lungo l'assone del neurone e, a differenza dei precedenti segnali, non subisce né attenuazioni né distorsioni, ma è in grado di autorigenerarsi consentendo la trasmissione per distanze consistenti. A seconda del tipo di assone, amielinico o mielinico, possiamo distinguere la propagazione in continua o saltatoria rispettivamente [1].

Propagazione continua: Durante il picco del potenziale d'azione, l'interno della membrana è divenuto positivo a differenza dell'esterno in cui si sono accumulate cariche negative: si ha un'inversione di polarità che genera un flusso di corrente tra la sede di origine del potenziale d'azione, detta *regione attiva*, e le regioni adiacenti della membrana. Le regioni adiacenti si distinguono in regione *regolarizzata* (è la regione a monte che è stata appena ripolarizzata) e *regione a riposo* (è la regione a valle di quella attiva e che, come conferma il nome, è ancora in condizione di riposo).

Il flusso di corrente generato dall'inversione provoca due effetti differenti nelle regioni adiacenti a quella attiva: nella regione a riposo provocano l'apertura dei canali voltaggio-dipendenti per il sodio. L'entrata degli ioni sodio provoca il raggiungimento del valore soglia cosicché si verificano le condizioni necessarie per la generazione del potenziale d'azione. Nella regione regolarizzata, questo flusso di corrente non è in grado di depolarizzare ulteriormente la membrana in quanto essa si trova nel periodo refrattario.

Dal momento che il potenziale d'azione è un fenomeno tutto o nulla, la sua propagazione lungo la membrana non subisce decremento di intensità, ma si rigenera lungo tutto l'assone e prevede uno spostamento unidirezionale.

Propagazione saltatoria: Nelle fibre mieliniche, come accennato in precedenza, la guaina gode di proprietà isolanti che non consentono una propagazione continua dell'impulso, ma consentono le variazioni di potenziale elettrico della membrana in determinati punti, ovvero nei nodi di Ranvier. Si definisce saltatoria in quanto è come se il flusso di corrente “saltasse” da un nodo di Ranvier ad un altro e l'unidirezionalità della propagazione è garantita dalla presenza delle tre regioni citate precedentemente.

La vera differenza tra questi due meccanismi riguarda la velocità di propagazione: difatti il secondo risulta essere più veloce (circa 100m/s contro 1m/s del primo), poiché l'autorigenerazione del potenziale è circoscritto ai nodi di Ranvier, che possiamo approssimare ad amplificatori locali.

1.2 Il sistema nervoso centrale

Il sistema nervoso centrale è composto dal midollo spinale, posizionato dentro la colonna vertebrale ossea, e dall'encefalo, posto all'interno della scatola cranica, entrambi immersi in particolare fluido extracellulare, detto fluido cerebrospinale.

L'encefalo è composto da vari strati anatomicamente e funzionalmente distinti: tronco encefalico, cervelletto, diencefalo e cerebrum.

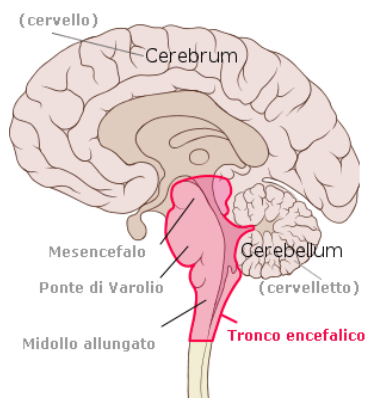


Figura 6 Struttura dell'encefalo [v]

Il **tronco encefalico** è un prolungamento del midollo spinale che si occupa di collegare la corteccia cerebrale, il midollo spinale e il cervelletto, di acquisire le informazioni sensoriali provenienti dalla testa, faccia e collo e di integrare alcune funzioni vitali autonome come il respiro, il battito cardiaco, la digestione, la termoregolazione, etc.

Il **cervelletto** si occupa del controllo motorio e coordina i movimenti.

Il **diencefalo** è composto da due unità, l'ipotalamo e il talamo; quest'ultimo, oltre al controllo superiore della tiroide e delle ghiandole, è addetto allo smistamento delle informazioni sensoriali

Infine, il *cerebrum*, composto da sistema limbico e neo corteccia, occupa la maggior parte [1,3, v]. La *neocorteccia* si divide in due emisferi, in collegamento tra loro attraverso il corpo calloso, ognuno dei quali controlla la parte opposta del corpo, cioè si ha un'organizzazione controlaterale. La parte più esterna è composta principalmente dal soma e da fibre nervose (assoni corti) ed assume un colore grigio, per questo è denominata *materia grigia* (o *corteccia cerebrale*), mentre quella sottostante, detta *materia bianca*, è costituita da assoni mielinici, che mettono in comunicazione le regioni della neo corteccia tra loro o con le strutture sottocorticali e corpi cellulati [1,3]. Ogni emisfero della corteccia si divide a sua volta in quattro lobi (frontale, parietale, occipitale e temporale) separati da tre solchi (centrale, laterale e scissura parieto-occipitale) ed ognuno è deputato ad una funzione specifica: ad esempio il lobo frontale è la sede del controllo motorio e della pianificazione delle azioni, quello temporale è la sede della memoria episodica, del linguaggio, etc [1].

1.2.1 Corteccia motoria

La *corteccia motoria* è quella parte del cervello coinvolta nei processi di pianificazione, controllo e esecuzione dei movimenti volontari del corpo. È situata nella parte posteriore del lobo frontale, nella regione caudale della circonvoluzione frontale ascendente, di fronte al solco centrale. Può essere suddivisa in:

Corteccia Motoria Primaria (M1): è l'area deputata all'esecuzione dei movimenti. L'area M1 corrisponde all'area 4 di Brodmann, che presenta una mappa funzionale (*homunculus*) ordinata del corpo in cui sono presenti le aree coinvolte nella pianificazione e nell'esecuzione del movimento. Nell'*homunculus* le diverse aree del corpo sono rappresentate in relazione all'estensione dell'area corticale dedicata e non alle reali dimensioni della parte, dando origine quindi a una rappresentazione distorta in cui le parti deputate all'elaborazione di movimenti complicati e complessi sono maggiormente rappresentate. I neuroni presenti in questa area cerebrale sono connessi direttamente e in maniera selettiva con l'attività dei motoneuroni del midollo spinale [6,8].

Corteccia motoria secondaria (M2) è a sua volta divisa in:

- **Corteccia premotoria**, situata lateralmente sulla superficie esterna del lobo frontale e anteriormente all'area M1. Essa organizza il movimento dei muscoli prossimali e del tronco e contribuisce alla creazione di schemi in base alla direzione degli stimoli

esterni. Essa agisce sulla corteccia motoria primaria o direttamente sugli organi effettori attraverso i motoneuroni [6,8].

- **Area motoria supplementare**, situata sulla faccia mediale del lobo frontale. Essa presiede la coordinazione e la pianificazione dei movimenti complessi o la coordinazione dei movimenti degli arti distali [6,8]. A livello di quest'area sono presenti i *neuroni specchio*, ossia quei neuroni la cui attivazione avviene quando si esegue un certo atto motorio o quando si osserva un gesto. Essi sono coinvolti nell'apprendimento per imitazione, in cui grazie all'osservazione, nel cervello si imprimono un repertorio di emozioni e di comportamenti sociali [7].

1.2.2 Colonna corticale

La parte funzionale del cervello è la neocorteccia organizzata in sei strati orizzontali. Per descrivere la varietà di popolazioni neuronali che sono in essa presenti, si considerano delle unità elementari denominate **colonne corticali**: queste sono dei piccoli cilindri ottenuti virtualmente penetrando verticalmente i vari strati [1,3,4]. Come riportato in figura 7, nella colonna corticale sono presenti diverse popolazioni di neuroni “impilati” e fortemente interconnessi gli uni agli altri. Quelle di particolare interesse per questo lavoro di tesi sono:

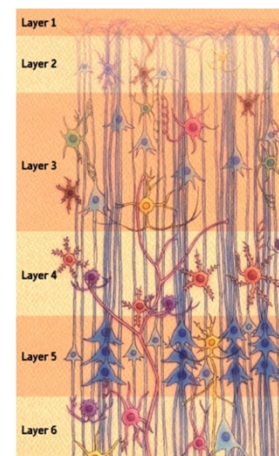


Figura 7 Schematizzazione della colonna corticale con la divisione in 6 strati

Neuroni piramidali o di proiezione: chiamati così in quanto il soma assume una forma triangolare con la base rivolta verso il basso e l'apice rivolto verso la superficie corticale. Sono caratterizzati da lunghi dendriti apicali, che ascendono verso il primo strato parallelamente gli uni agli altri e ove si ramificano in strutture terminali, e assoni abbastanza lunghi che si proiettano verso altre regioni corticali o subcorticali. Sono estremamente importanti perché, per la loro particolare collocazione spaziale, sono le principali sorgenti del segnale EEG rilevabile sullo scalpo e si occupano della trasmissione delle informazioni fra le colonne [1,3,4].

Interneuroni inibitori: Sono neuroni che utilizzano come neurotrasmettitore il GABA, che ha un effetto inibente. Poiché sono presenti diverse specie neuronali inibitorie con una dinamica sinaptica diversa, si suddividono in neuroni “slow” e “fast” [4]. Sono fondamentali nel corretto espletamento delle funzioni cerebrali in quanto evitano il sovraccitamento del cervello (scongiurando il rischio di una scossa parossistica) e controllano l’attività dei neuroni piramidali che, attraverso i propri assoni, possono eccitare (stimolando un neurone eccitatorio) e/o inibire una regione target (eccitando un inter-neurone inibitorio, il quale inibirà il neurone eccitatorio della regione target). Si realizza così una connessione bi-sinaptica.

Interneuroni eccitatori: Rappresentati principalmente dai neuroni stellati, sono neuroni che utilizzano come neurotrasmettitore il glutammato, e quindi hanno effetto eccitatorio [4].

A differenza dei piramidali, queste ultime due tipologie di cellule neuronali hanno un assone di dimensioni limitate: dunque, riescono a creare “connessioni” solo con altri neuroni presenti nella stessa colonna, per questo vengono indicati come interneuroni.

1.3 EEG

L’ elettroencefalografia è una tecnica che consente di registrare e visualizzare l’attività elettrica dei neuroni corticali attraverso l’uso di elettrodi. Tale metodica consente di valutare lo stato funzionale del sistema nervoso centrale. In base alle modalità di acquisizione e al tipo di elettrodi utilizzati, possiamo distinguere diversi tipi di EEG: **di superficie o standard**, in cui gli elettrodi sono distribuiti sullo scalpo, **elettrocorticografia**, in cui gli elettrodi sono disposti sulla corteccia cerebrale, e **stereolettroencefalografia**, in cui si utilizzano elettrodi ad ago che vengono inseriti in profondità nel tessuto cerebrale. Poiché le ultime due procedure sono molto invasive e dolorose, nell’ambito clinico la più utilizza è l’EEG di superficie a discapito di una migliore risoluzione [1,3].

Il segnale registrato dagli elettrodi non è il potenziale d’azione delle cellule nervose presenti nella corteccia, bensì i potenziali post-sinaptici (eccitatori o inibitori) dei neuroni piramidali corticali che, come descritto in precedenza, presentano dendriti apicali orientati perpendicolarmente alla superficie corticale e parallelamente gli uni agli altri. Quando sono eccitati o inibiti, si generano dei flussi di corrente perpendicolari a cui si accompagna la

formazione di campi elettrici dipolari. Data l'organizzazione spaziale dei dendriti e presentando queste cellule un'attività sincrona, i vari contributi generati si sommano in un unico campo complessivo che risulta essere sufficientemente ampio da poter essere rilevato, ma, dovendo attraversare diversi materiali, subisce una attenuazione tale da impedire una corretta localizzazione delle singole sorgenti.

1.3.1 Ritmi cerebrali

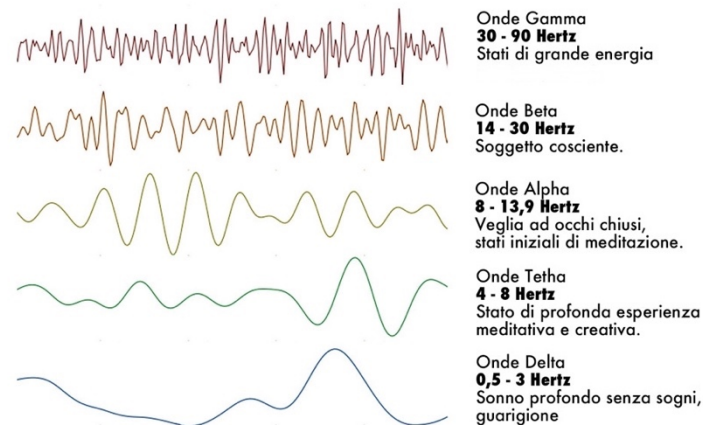


Figura 8 Ritmi cerebrali [vii]

Le onde registrate attraverso un EEG vengono classificate in cinque tipi di ritmi che variano in base alla frequenza con cui oscillano e in base all'attività cerebrale del soggetto esaminando [1,3,vii]:

Ritmo δ : il range di frequenze in cui variano le onde va da 0.5 a 3 Hz ed è caratteristico di soggetti che sono in una condizione di sonno profondo o in condizioni patologiche, ad esempio uno stato comatoso.

Ritmo θ : il range di frequenze in cui variano le onde va da 3 a 7 Hz. Si manifesta quando il soggetto è in uno stato di dormiveglia o durante la fase dell'addormentamento.

Ritmo α : le onde variano in un range di frequenze che vanno dagli 8 ai 13 Hz. È caratteristico di un soggetto rilassato in cui si ha un calo dell'attività cerebrale ed un distacco dalla realtà esterna.

Ritmo β : il range in cui variano le onde va dai 14 ai 30 Hz. Sono molto evidenti nel caso in cui il soggetto svolge un task o si trova in uno stato di stress.

Ritmo γ : le frequenze caratteristiche sono al di sopra dei 30 Hz; questo ritmo diviene evidente quando è in atto un processo di integrazioni di informazioni percettive che coinvolge varie aree della corteccia.

Tutti i ritmi sopracitati non devono essere considerati singolarmente, in quanto l'EEG mostra il risultato della coesione di questi. Sebbene sono generati in strutture specifiche e separate, la connettività esistente tra tutte le aree cerebrali produce un complesso insieme di ritmi.

1.4 Lesioni cerebrali

La lesione cerebrale o cerebrolesione è un danno localizzato a livello del sistema nervoso centrale e può coinvolgere una o più componenti. Essendo l'encefalo suddiviso in diverse aree, ognuna con una propria anatomia e funzionalità, è una condizione con esiti invalidanti legati soprattutto al sito della lesione che cagiona una sintomatologia differente: limitazioni fisiche, come incapacità di camminare o parlare normalmente, cambiamenti comportamentali, difficoltà cognitive [viii]. Le cause principali sono legate a malattie neurodegenerative (come la demenza, il Parkinson, l'Alzheimer, Corea di Huntington, etc), traumi cranici, ictus o tumori cerebrali [5, viii].

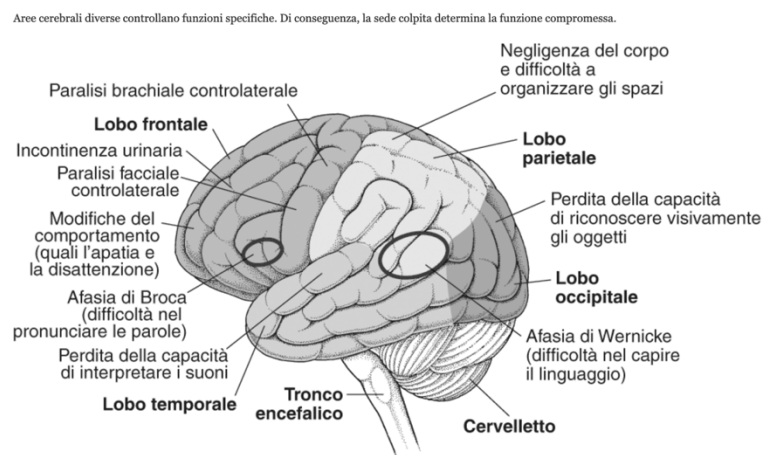


Figura 9 Aree cerebrali e possibili conseguenze legate alla lesione [iv]

Per la diagnosi, nella maggior parte dei casi, è fondamentale integrare le informazioni ottenute da diverse tecniche di imaging (come la Risonanza Magnetica, la TAC, l'EEG) con il risultato di test psicologici e colloqui con il soggetto stesso e i propri familiari.

1.4.1 Lesioni all'area motoria

In questo lavoro di tesi ci si concentra, in particolare, su tracciati EEG registrati dal Laboratorio di Imaging Neuroelettrico e BCI (NEILab) della Fondazione Santa Lucia IRCCS di Roma su soggetti che, in seguito ad un ictus, presentano una lesione unilaterale dell'area motoria. Se la lesione è monolaterale la parte del corpo affetta da paralisi è controlaterale alla sede della lesione e che porta all'assenza di movimento e attività volontaria. Di solito, la lesione non colpisce selettivamente l'area motoria, ma coinvolge anche le aree vicine (come quella premotoria). In questi casi i sintomi visibili sono dovuti alla compressione di più aree corticali ed è difficile separarli.

Gli EEG, forniti dalla Fondazione Santa Lucia IRCCS di Roma, sono stati registrati mentre il soggetto eseguiva un semplice task motorio, ossia gli veniva richiesto di muovere solo tre dita alternando la mano destra e sinistra. Da un'analisi visiva, l'esecuzione risulta corretta quando si testa la mano controllata dalla "parte sana", al contrario non è visibile alcun movimento delle dita quando viene testata quella controllata dalla parte "affetta" dalla lesione. I tracciati EEG, invece, presentano un'attività neuronale in ambo i casi.

Capitolo 2: Modelli matematici

In questo capitolo viene introdotto il concetto di modello matematico ed esposte brevemente le ragioni per cui si ricorre ad un modello a massa neurale per riprodurre le dinamiche neuronali descritte fisiologicamente nel precedente capitolo. Nell'ultima parte, vengono riportati alcuni modelli presenti in letteratura, che possono ritenersi le fondamenta del modello sviluppato da Ursino e altri [19].

2.1 Modello matematico

“Un modello matematico è una costruzione formale alla cui origine vi è un problema che ragionamenti e logica usuali non riescono a risolvere. Il problema viene allora di solito semplificato, decidendo di “puntare” su alcune variabili particolarmente significative e in questa forma “offerto” al matematico che ha il compito di studiarlo, tradurre in formule le relazioni che legano le principali variabili e giungere con il calcolo a una soluzione di cui poi si deve in ogni caso verificare la significatività (in quanto la soluzione trovata viene sempre a dipendere dalla semplificazione introdotta).” [x]. Da questa definizione emergono le potenzialità legate all'utilizzo di questo strumento: come accennato nella citazione precedente, un modello matematico è composto da un sistema di equazioni (algebriche o differenziali) che legano gli ingressi, ossia i dati noti, alle uscite, ovvero le grandezze incognite.

Come ogni operatore matematico, annovera innumerevoli vantaggi, ma altrettanti svantaggi: da un lato permette di predire l'evoluzione di un sistema reale variando semplicemente gli ingressi,

di formulare e validare un'ipotesi, di ricostruire un segnale, d'altro canto rappresenta una mera approssimazione della realtà che non sempre riesce a replicare fedelmente e, in alcuni casi, risulta oneroso in termini di costi computazionali.

Nonostante ciò, nel campo dei sistemi neurali, l'uso dei modelli computazionali ha riscontrato un buon successo: in letteratura sono presenti numerosi modelli in grado di emulare in maniera soddisfacente sia le attività elettriche che le strutture (canali ioni, dendriti, assoni) delle cellule nervose riuscendo anche a generare un segnale simile al tracciato EEG reale.

2.2 Modello a massa neurale

I modelli matematici usati per studiare le dinamiche neurali possono essere suddivisi in due classi: nella prima rientrano tutti quei modelli (Integra e Spara, Spiking Neurons o Firing rate) che si occupano del singolo neurone e nei quali vengono considerate tutte le sue proprietà morfologiche (canali ionici, assoni e dendriti) in quanto il neurone è già di per sé un sistema oscillante in grado di generare potenziali d'azione ritmicamente. Tali modelli riescono a descrivere in maniera dettagliata e fedele i meccanismi microscopici, ma sono spesso inadeguati per poter analizzare il comportamento di intere regioni corticali nelle quali coesistono diverse specie neuronali e vi è una fitta trama di connessioni che stabilisce relazioni temporali tra le risposte dei vari neuroni il che comporterebbe l'uso di un numero eccessivo di variabili e un costo computazionale elevato.

Nella seconda classe rientrano i modelli a massa neurale, introdotti negli anni settanta da Wilson e Cowan, Freeman e Lopes de Silva. Questi, a differenza dei precedenti, descrivono l'attività neuronale a livello macroscopico: sono adatti ad analizzare il comportamento di intere regioni corticali, per valutare le connessioni sinaptiche tra singole popolazioni della medesima area oppure tra regioni differenti. Sebbene risultino meno dettagliati dei precedenti, in quanto valutano l'attività media di una popolazione, godono di un enorme vantaggio: ricorrono a poche variabili di stato in quanto si basano sull'ipotesi cardine che i neuroni appartenenti ad una medesima popolazione condividano input simili ed abbiano, quindi, un'attività sincrona.

Le oscillazioni cerebrali riprodotte in un tracciato EEG sono dovute alla presenza di due popolazioni con caratteristiche opposte: una popolazione di neuroni eccitatori con connessioni in feedback con una popolazione di neuroni inibitori, secondo lo schema riportato in figura 10. A causa di queste forti connessioni, l'attività dei neuroni eccitatori condiziona quella dei

neuroni inibitori e viceversa, ricordando le dinamiche di un modello preda-predatore, dove i primi sono paragonabili alla preda e i secondi ai predatori.

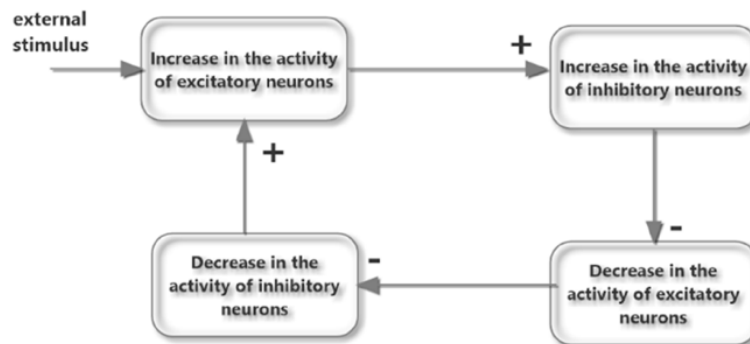


Figura 10 Schema del sistema a feedback che esplica le variazioni delle attività neuronali.

Le variabili di stato caratterizzanti tali modelli sono il potenziale di membrana medio e la frequenza di scarica media delle singole popolazioni, come avveniva per i modelli di tipo Firing Rates. Queste due grandezze sono legate da una caratteristica statica, ossia una funzione non lineare (sigmoide) che fornisce la risposta dei neuroni della popolazione in funzione di uno stimolo: il neurone è silente se lo stimolo è troppo basso, mentre giunge alla saturazione se è troppo elevato. Le connessioni sinaptiche, invece, sono descritte da una caratteristica dinamica, ossia un sistema di equazioni differenziali di diverso ordine.

Di seguito, sono riportati alcuni modelli a massa neurale per colonne corticali ritenuti fondamentali: in particolare saranno trattati i modelli di Wilson-Cowan, Jansen-Rit e Wendling.

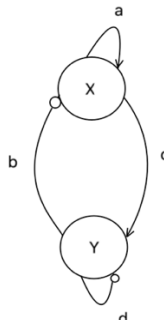
2.2.1 Oscillatore di Wilson-Cowan

Il modello introdotto da Wilson e Cowan nel 1972 [9] è tutt'oggi utilizzato per studiare l'evoluzione dell'attività eccitatoria e inibitoria in una rete neuronale accoppiata sinapticamente. Questo semplice modello considera solo due popolazioni, una eccitatoria (la cui attività è indicata con la lettera X), che ha il compito di autosostenere il sistema, ed una inibitoria (Y), indispensabile per assicurare la stabilità dello stesso, e dimostra che esiste una forte correlazione tra l'attività delle due popolazioni e l'attività dei neuroni appartenenti alla medesima.

In figura 11 è riportato uno schema semplificato, in cui le frecce indicano le sinapsi eccitatorie, e i cerchi indicano le sinapsi inibitorie. La presenza di un autoanello, che nei modelli a singolo neurone non ha un riscontro fisiologico, è lecita in questo caso poiché, supponendo

che i neuroni della stessa popolazione siano fortemente interconnessi, essi si eccitano o si inibiscono reciprocamente.

Dal punto di vista puramente matematico, l'evoluzione dinamica delle popolazioni è descritta dal seguente sistema di equazioni differenziali non lineare:



$$\begin{cases} \tau_x \frac{dx(t)}{dt} = -x(t) + S_x(ax(t) - by(t) + i \\ \tau_y \frac{dy(t)}{dt} = -y(t) + S_y(cx(t) - dy(t) \end{cases} \quad 2.2.1.1$$

Figura 11 Schema dell'oscillatore di Wilson-Cowan

dove le τ indicano le costanti di tempo che regolano la velocità di evoluzione delle due popolazioni, i coefficienti a , b , c e d indicano il numero medio di sinapsi eccitatorie e inibitorie, i un ingresso esterno applicato alla sola popolazione eccitatoria e le due S indicano le caratteristiche statiche (sigmoidali) delle due popolazioni.

Questo modello è sufficientemente complesso da simulare alcuni aspetti della cooperazione neuronale (quali l'isteresi, oscillazioni smorzate e cicli limite), ma risulta insufficiente per la simulazione di tracciati EEG reali. I limiti sono legati alla sua estrema semplicità per cui non risulta in grado di generare più ritmi contemporaneamente, oltre a trascurare i ritardi sinaptici ed all'uso di parametri che non hanno una corrispondenza fisiologica.

2.2.2 Modello di Jansen-Rit

Il modello introdotto da Jansen e Rit nel 1995 [10] riesce a superare i limiti dell'oscillatore di Wilson-Cowan introducendo una dinamica del secondo ordine per le sinapsi e aumentano il numero di popolazioni interconnesse all'interno della stessa colonna corticale: è composto da una popolazione di neuroni piramidali (indicata in seguito con il pedice p), una di interneuroni inibitori (indicata in seguito con il pedice i) e una di interneuroni eccitatori (indicata in seguito con il pedice e).

In figura 12 viene proposto lo schema a blocchi che riassume le dinamiche neuronali: i neuroni piramidali inviano la propria sinapsi eccitatoria a tutte le popolazioni inibitorie, che rispondono, a loro volta, inviando sinapsi eccitatorie e inibitorie ai primi. Poiché sia i neuroni piramidali che gli interneuroni eccitatori utilizzano come neurotrasmettitore il glutammato, la risposta

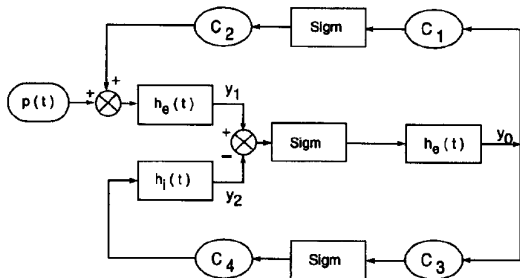


Figura 12 Schema del modello di Jansen-Rit ripreso dal loro articolo [10] che utilizza una notazione differente da quella introdotta in questo lavoro di tesi. Per una maggiore comprensione si chiarisce che con y_0 si indica l'uscita dei neuroni piramidali, y_1 quella dei neuroni inibitori e y_2 quella degli interneuroni eccitatori. Le costanti c indicano i pesi sinaptici e $p(t)$ è una funzione che include il rumore bianco.

all'impulso delle rispettive sinapsi è la stessa per cui viene indicata semplicemente con $h_e(t)$. Al contrario, gli interneuroni inibitori fanno uso del neurotrasmettitore GABA e la risposta all'impulso è indicata con $h_i(t)$. Jansen e Rit, nelle loro sperimentazioni, impongono che la colonna corticale sia stimolata dall'esterno attraverso rumore bianco ($p(t)$), filtrato dalla dinamica delle sinapsi eccitatorie, e che tale rumore vada a eccitare i soli neuroni piramidali. Il sistema di equazioni che descrive tali meccanismi consta di 12 equazioni differenziali con 8 variabili di stato, di cui riporteremo solo quelle riferite ad una j -esima popolazione con j che può variare tra p , i ed e .

Le prime due equazioni differenziali del primo ordine si ottengono dalla semplificazione dell'equazione differenziale del secondo ordine dovuta alle sinapsi, in cui y rappresenta l'uscita della j -esima popolazione e z è una variabile ausiliaria; il parametro r indica l'uscita e v l'ingresso della caratteristica statica. I termini scritti in parentesi sono da considerarsi in casi particolari: quello presente nella seconda equazione si considera nel caso degli interneuroni eccitatori dove ha senso aggiungere considerare l'input esterno $p(t)$, mentre quello dell'ultima equazione solo nel caso dei neuroni piramidali in quanto in essi convergono le sinapsi di entrambe le popolazioni di interneuroni. In tale sistema vengono enfatizzate le connessioni fra le tre popolazioni: si è usato il simbolo W_{ij} per indicare il peso complessivo delle connessioni che vanno dalla popolazione pre-sinaptica j alla popolazione post-sinaptica i .

$$\begin{cases} \frac{dy_j}{dt} = z_j \\ \frac{dz_j}{dt} = \frac{A_j}{\tau_j} r_j - \frac{2}{\tau_j} z_j - \frac{1}{\tau_j^2} y_j (+p(t)) & \text{con } j = i, e, p \\ r_j = S(v_j) \\ v_j = W_{ji} y_i (-W_{ij} y_j) \end{cases} \quad 2.2.2.1$$

Tale modello, come riportato nell'articolo [10], è in grado, dopo aver opportunamente assegnato i parametri (A_j , W_{ji}), di simulare diversi ritmi oscillatori nelle diverse bande con un andamento simile a quello di un tracciato EEG reale.

2.2.3 Modello di Wendling

Nel 2002 Wendling e altri [11] modificano il modello introdotto da Janssen-Rit aggiungendo una quarta popolazione di interneuroni inibitori con recettori di tipo GABA_A con una cinetica sinaptica più veloce delle altre due popolazioni presenti nel modello precedente. La necessità di introdurre questa quarta popolazione è derivata da un'attenta ricerca bibliografica che suggerisce la separazione di tale popolazione in due classi ("veloce" o "lenta") a seconda della velocità della risposta sinaptica e del sito in cui le sinapsi sono in contatto con il neurone piramidale: gli interneuroni inibitori veloci inviano le proprie sinapsi inibitorie al soma, quelli lenti ai dendriti. Dalla letteratura, inoltre, è emerso che gli interneuroni GABA_A veloci contribuiscono principalmente alla genesi dei ritmi gamma, mentre i lenti partecipano alla stabilità del sistema inibendo sia i piramidali che gli interneuroni veloci.

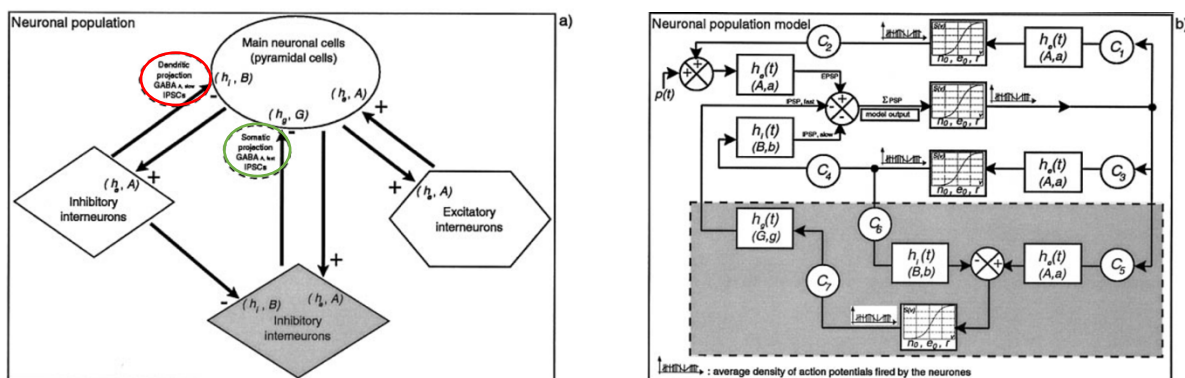


Figura 13 a) Schema a blocchi del modello introdotto da Wendling et al. [11] in cui è visibile l'organizzazione funzionale di sottoinsiemi interagenti di cellule principali e interneuroni. Gli interneuroni GABA_A lenti sono cerchiati in rosso, quelli veloci in verde. b) Rappresenta uno schema semplificato in cui vengono mostrate le interconnessioni sinaptiche.

Nella figura 13 si propone lo schema a sblocchi del modello ideato da Wendling e altri [11] che mostra in maniera semplificata le dinamiche e le interconnessioni esistenti tra le varie popolazioni: si nota che i neuroni piramidali, oltre ad eccitare le due popolazioni inibitorie introdotte da Jansen-Rit, inviano sinapsi eccitatorie alla quarta popolazione e dalla quale ricevono, al contrario, sinapsi inibitorie. Anche in questo caso viene considerato un generico input $p(t)$ (modellato dal rumore bianco gaussiano) che descrive globalmente la densità media dei potenziali d'azione afferenti. Ogni popolazione è caratterizzata da una funzione di trasferimento lineare del secondo ordine che trasforma la densità di impulsi presinaptici medi

in un potenziale di membrana postsinaptico medio che può essere eccitatorio, inibitorio lento o inibitorio rapido con rispettiva risposta all'impulso $he(t)$, $hi(t)$ o $hg(t)$. Vi è una funzione statica non lineare (sigmoide asimmetrica) e le interazioni tra le cellule principali e gli interneuroni sono riassunte da sette costanti di connettività C che rappresentano il numero medio di contatti sinaptici intracorticali. Il tutto può essere riassunto da 12 equazioni differenziali.

I risultati ottenuti mostrano che tale modello riesce a generare sei diversi tipi di ritmi dipendenti dai guadagni sinaptici eccitatori, inibitori lenti e inibitori rapidi, ma soprattutto a simulare le dinamiche che portano da una condizione fisiologica ad un attacco epilettico. Da questo studio emerge soprattutto l'importanza di interneuroni inibitori GABA_A veloci per ottenere un picco in banda γ .

2.2.4 Utilizzo dei modelli per la generazione dei ritmi cerebrali

I modelli presentati nei precedenti paragrafi includono macro colonne o anche aree corticali, utilizzando solo una o due variabili di stato per rappresentare l'attività media dell'intera popolazione. Questa procedura, a volte definita "approssimazione nel campo medio", è molto efficace per determinare il comportamento stazionario dei sistemi neuronali, ma la sua utilità in un contesto dinamico o non stazionario è meno consolidata. È stato dimostrato che quando si stimola un solo modello a massa neurale con rumore bianco, si sviluppa uno spettro che è pur essendo una buona approssimazione, risulta ancora lontano dal complesso spettro EEG reale. Per riuscire a superare questo limite, bisognerebbe variare le costanti di tempo sinaptiche ed imporre, per ottenere un picco in banda γ , dei valori molto bassi per interneuroni inibitori GABA_A veloci.

David e Friston [12], aumentando il numero di popolazioni da quattro a N e considerando diverse popolazioni neuronali non interagenti nell'area corticale, hanno riprodotto l'intero spettro dei segnali EEG variando i parametri relativi all'accoppiamento tra due aree corticali. Ispirandosi a tale studio e modificando il modello di Jansen, Sotero e altri [13] hanno sviluppato un modello che lega la generazione dei ritmi cerebrali all'interazione tra diverse popolazioni della stessa o di altre aree corticali con il talamo. Per le loro simulazioni, hanno utilizzato circa 71 regioni di interesse (ROI) e i parametri della forza di accoppiamento tra queste ROI sono stati definiti da dati anatomici empirici.

Riprendendo il modello di Wendling, Zavaglia e altri [14] e Ursino e altri [15] hanno condotto degli studi per valutare la connettività corticale effettiva, stimando la densità spettrale di

potenza durante semplici task motori come ad esempio muovere un dito o test in cui si sfrutta la memoria di lavoro. Inoltre, hanno dimostrato la possibilità di ottenere i diversi ritmi simultanei variando le costanti di tempo sinaptiche [14] o a condizione che alcuni di questi provengano da fonti esterne [16,17,18] e introducendo e sottolineando l'importanza della presenza degli interneuroni inibitori veloci per variare la posizione del picco della densità spettrale di potenza in banda γ [14,15,16].

Capitolo 3: Modello a massa neurale con sei ROI

In questo capitolo è riportata la descrizione dettagliata del modello sviluppato da Ursino e altri [19] che sarà utilizzato nel presente lavoro per simulare la generazione dei ritmi corticali e la correlazione in sei ROI, usando i dati forniti dalla Fondazione Santa Lucia.

3.1 Descrizione del modello

Il modello introdotto da Ursino ed altri [19] rappresenta un buon compromesso tra semplicità e compattezza contenendo gli elementi fondamentali per la generazione di ritmi α , β e γ e per la loro trasmissione tra regioni differenti. Si ispira al modello a quattro popolazioni sviluppato da Wendling, ma se ne differenzia in quanto viene aggiunto un'autoinibizione degli interneuroni inibitori GABA_A veloci (che divengono così responsabili, anche isolati, della generazione del ritmo γ) ed un ingresso a livello dei neuroni piramidali che riporta le sinapsi eccitatorie o inibitorie di altre aree corticali. Questa modifica ha prodotto una densità spettrale di potenza (PSD) di una singola ROI caratterizzata da due picchi distinti: un ritmo γ dovuto al nuovo ciclo di feedback ed uno più basso (α o β) dovuto alle interazioni esistenti tra i neuroni piramidali, gli interneuroni eccitatori e gli interneuroni inibitori GABA_A lenti. Attraverso questo semplice modello, è possibile studiare il ruolo dei parametri per la generazione di ritmi all'interno di una regione corticale e per la loro trasmissione ad altre ROI.

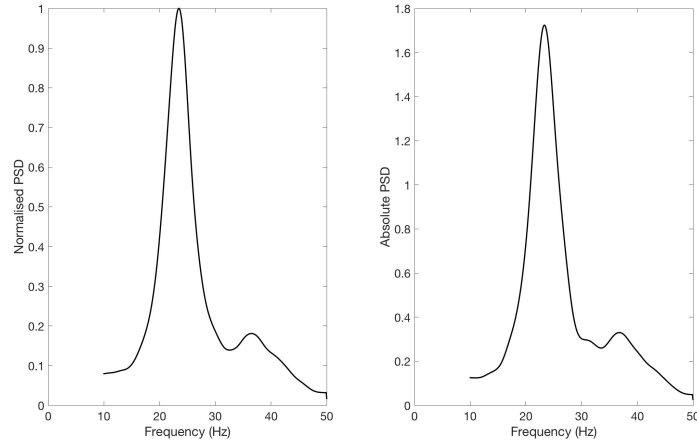


Figura 14 Densità spettrale di potenza caratterizzata da due ritmi (β e γ) ottenuta da simulazione effettuate in ambiente MATLAB considerando l'interazione tra due sole ROI e utilizzando i parametri riportati nell'articolo [19] ad eccezione di C_{pf} che stato impostato pari a 100.

La descrizione del modello viene suddivisa in varie parti: nella prima viene introdotto un **modello a singola popolazione**, in cui vengono riportate le equazioni che valgono per tutte popolazioni eccetto gli interneuroni inibitori GABA_A veloci, segue un **modello ridotto** che tiene conto delle dinamiche dei soli interneuroni inibitori GABA_A veloci, in seguito viene illustrato un **modello completo** in cui si considerano anche interneuroni inibitori GABA_A lenti ed infine un **modello completo accoppiato** in cui viene considerata la connettività tra due o tre regioni corticali.

3.1.1 Modello a singola popolazione

Come accennato nei capitoli precedenti, il modello di una regione corticale è composto da quattro popolazioni neuronali (neuroni piramidali, interneuroni eccitatori, interneuroni inibitori GABA_A veloci e lenti) i cui neuroni condividono lo stesso potenziale di membrana e per questo posso essere raggruppate come mostrato in figura 15.

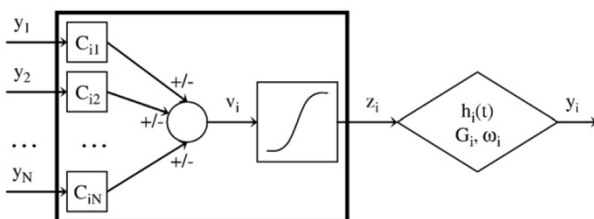


Figura 15 Schema semplificato di un modello a singola popolazione [19]

Ogni popolazione riceve un **potenziale postsinaptico medio** dalle altre (y_j con $j=1,2, \dots, N$) pesato attraverso le **costanti di connettività** (C_{ij}) che si traduce in un **potenziale di membrana medio** (v_i). I pesi C_{ij} rappresentano il numero medio di connessioni sinaptiche che partono dalla j -esima popolazione e giungono alla i -esima e per questo devono essere non negativi.

Per le caratteristiche che contraddistinguono il potenziale d'azione, il potenziale di membrana medio genera un segnale (z_i) che si simula con una funzione sigmoideale, la quale tiene conto sia dell'inibizione (di quanto v_i è inferiore ad una data soglia) sia della saturazione (di quanto v_i è maggiore rispetto alla soglia) e che, a sua volta, genererà un potenziale post-sinaptico attraverso una caratteristica dinamica con una risposta all'impulso $h_i(t)$.

Il sistema di equazioni che riassume quanto detto è il seguente:

$$\begin{cases} v_i = \sum_j C_{ij} y_j \\ z_i = S(v_i) = \frac{2e_0}{1 + e^{-rv_i}} - e_0 \quad i = p, e, s, f \\ \dot{y}_i = G_i \omega_i z_i - 2\omega_i \dot{y}_i - \omega_i^2 y_i \end{cases} \quad (3.1.1.1)$$

dove p indica i neuroni piramidali, e gli interneuroni eccitatori, s gli interneuroni inibitori GABA_A lenti e f interneuroni inibitori GABA_A veloci. Con e_0 e r si indicano rispettivamente la **saturazione massima** e la **pendenza** della sigmoide, mentre G_i e ω_i rappresentano rispettivamente la **forza** e la **costante temporale** delle singole sinapsi. Dall'ultima equazione è possibile ricavare la risposta impulsiva ricorrendo all'uso della trasformata di Laplace:

$$h_i(t) = G_i \omega_i t e^{-\omega_i t} \quad i = e, s, f \quad (3.1.1.2)$$

e si suppone che la risposta impulsiva dei piramidali coincida con quella degli interneuroni eccitatori.

Per semplificare il problema, si ipotizza di essere in presenza di un **modello variazionale**, ossia tutte le variabili in gioco sono riferite ad un valore basale preso nel punto centrale della funzione sigmoideale così da garantire, in condizioni di riposo, un valor medio nullo, centrato in zero, e quindi da avere la certezza di lavorare nella zona lineare. Questo, però, comporta che si trascurino eventuali legami a riposo tra punto di lavoro, coefficiente della sigmoide e parametri di connettività.

3.1.2 Modello ridotto

I modelli descritti nel capitolo precedente presuppongono che ogni popolazione neurale riceva input sinaptici da altre popolazioni appartenenti alla stessa regione o da neuroni piramidali di altre ROI. La dinamica, a causa di un equilibrio tra eccitazione e inibizioni, esibisce diversi ritmi. Altri risultati sperimentali, però, evidenziano che una rete composta da interneuroni inibitori veloci può produrre autonomamente ritmi γ senza la partecipazione di altre popolazioni neurali grazie ad una fitta rete di interconnessioni tra di esse: questo ha portato ad un ampliamento del modello di Wendling introducendo una retroazione negativa all'interno di tale popolazione.

Il modello risultante, mostrato in figura, della popolazione degli inibitori veloci (denominato modello ridotto) consiste in una variazione del modello della singola regione esaminato nel paragrafo precedente in cui si assume, oltre alla retroazione negativa, la presenza di un **ingresso esterno** (u_f , un rumore bianco con valor medio nullo, per l'ipotesi di modello variazionale, e varianza assegnata), considerato generato da sinapsi eccitatorie.

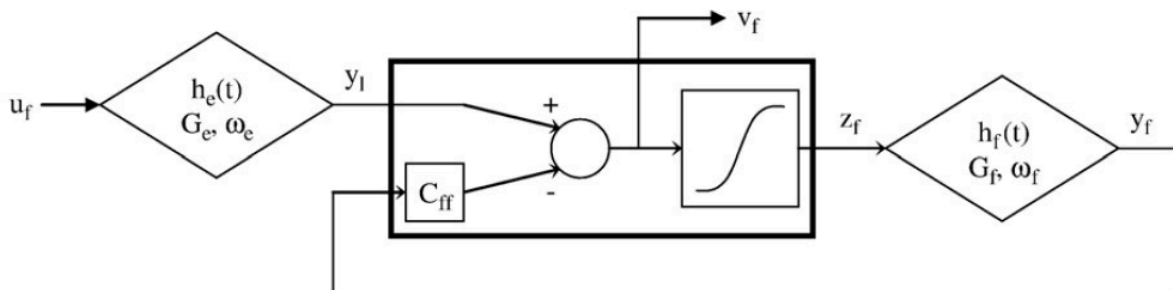


Figura 16 Modello ridotto [19]

Per studiare in maniera approfondita i meccanismi che portano alla generazione dei ritmi γ , è utile ricorrere ad un *modello linearizzato intorno ai punti critici*, ossia intorno ai punti in cui la derivata del vettore di stato $Y_f = (y_f, y_f')$ si annulla e il valor medio dell'input è nullo ($u_f = 0$).

Il sistema di equazioni che si ottiene da tali considerazioni è il seguente:

$$\begin{cases} v_f = -C_{ff}y_f \\ z_f = S(v_f) = \frac{2e_0}{1 + e^{-rv_f}} - e_0 \\ \dot{y}_f = 0 \\ \ddot{y}_f = G_f\omega_f z_f - 2\omega_f\dot{y}_f - \omega_f^2 y_f = 0 \end{cases} \quad (3.1.2.1)$$

dove la retroazione è pesata attraverso la forza C_{ff} . Operando le dovute sostituzioni si ottiene

$$\ddot{y}_f = G_f\omega_f \left(\frac{2}{1 + e^{rC_{ff}y_f}} - e_0 \right) - \omega_f^2 y_f = 0 \quad (3.1.2.2)$$

da cui l'unica soluzione plausibile è nell'origine dello spazio delle fasi, ossia $Y_f = (0,0)$, quindi si ha che $v_f = 0$. Nel sistema riportato, tutte le relazioni sono lineari ad eccezione della funzione sigmoideale: sostituendo l'espressione con lo sviluppo in serie di Taylor del primo ordine nel punto critico

$$z_f = \left. \frac{dS(v_f)}{dv_f} \right|_{v_f=0} v_f = \frac{e_0 r}{2} v_f \quad (3.1.2.3)$$

si ottiene la funzione di trasferimento del modello linearizzato nel dominio delle frequenze con un guadagno del loop pari a K :

$$H(j\omega) = \frac{G_e \omega_e (\omega_f + j\omega)^2}{(\omega_e + j\omega)^2 [\omega_f (K + \omega_f) + 2\omega_f j\omega + (j\omega)^2]} \quad (3.1.2.4)$$

La risposta in frequenza ottenuta è equivalente al prodotto di due funzioni $H_1(j\omega)$ e $H_2(j\omega)$:

$$H_1(j\omega) = \frac{G_e \omega_e (\omega_f + j\omega)^2}{(\omega_e + j\omega)^2} \quad (3.1.2.5)$$

$$H_2(j\omega) = \frac{1}{[\omega_f (K + \omega_f) + 2\omega_f j\omega + (j\omega)^2]} \quad (3.1.2.6)$$

dove la prima rappresenta la funzione di trasferimento di un filtro passa-passo che attenua le alte frequenze se $\omega_e < \omega_f$, mentre la seconda è ancora una volta la funzione di trasferimento di un filtro passa-basso ma del secondo ordine caratterizzato da una frequenza naturale ω_n e da un fattore di smorzamento δ . Scegliendo in maniera opportuna i parametri fisiologici, si ha che per $\delta < \frac{1}{\sqrt{2}}$ si verifica il fenomeno della risonanza con un picco in banda γ .

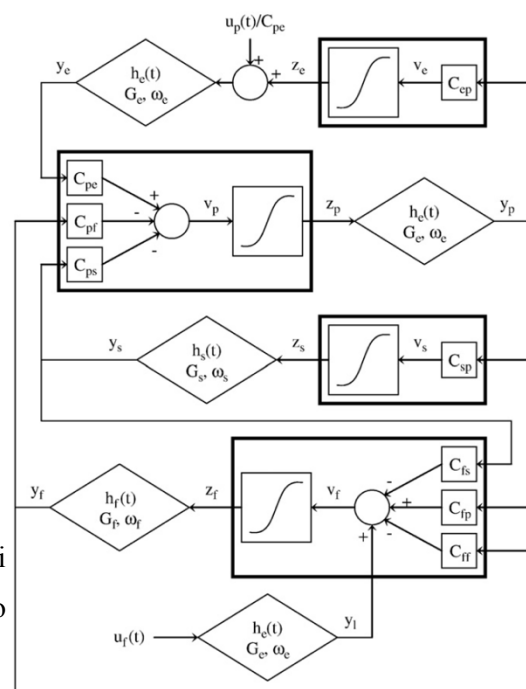
Inoltre, si può dimostrare che il sistema è asintoticamente stabile in quanto i poli di $H(j\omega)$ sono a parte reale negativa avendo sia $H_1(j\omega)$ che $H_2(j\omega)$ dei poli a parte reale negativa e ipotizzando che tutti i parametri del modello siano positivi. Questo ci consente di sfruttare il teorema di linearizzazione e di concludere che lo zero è un punto di equilibrio asintoticamente stabile anche per il modello originario.

3.1.3 Modello completo

Nel paragrafo precedente, è stata considerata la sola popolazione degli interneuroni inibitori GABA_A veloci per la generazione di ritmi in banda γ . Come accennato in precedenza, un tracciato EEG reale è il risultato della combinazione dei vari ritmi, per questo si rende necessario considerare l'interazione tra tutte le popolazioni neuronali presenti in un'area corticale. In figura 17, viene riportato il modello completo con tutte e quattro le popolazioni presenti già nel modello di Wendling et al., con l'aggiunta del summenzionato coefficiente di retroazione C_{ff} nel caso dei neuroni inibitori veloci. Inoltre, sono aggiunti ingressi esterni: i neuroni piramidali delle diverse aree corticali (i cui potenziali post-sinaptici rappresentano i segnali di input) possono, da un punto di vista fisiologico, inviare le proprie sinapsi verso qualsiasi popolazione neuronale. Tuttavia, per semplicità, si assume che tali ingressi giungano esclusivamente ai neuroni piramidali e agli inibitori veloci e che, poiché i neuroni deputati all'invio di tale ingresso sono quelli piramidali, ad agire siano le sole sinapsi eccitatorie con risposta $h_e(t)$.

Come mostrato in figura, tutte le popolazioni della medesima area corticale sono interconnesse tra loro attraverso sinapsi eccitatorie ed inibitorie con risposte all'impulso $h_e(t)$ (che coincide anche con quella dei neuroni piramidali), $h_s(t)$ e $h_f(t)$. Il numero medio di contatti sinaptici è rappresentato dagli otto parametri C_{ij} , in cui il primo pedice rappresenta la popolazione post-sinaptica, il secondo quella pre-sinaptica.

Figura 17 Modello completo di una singola ROI in cui sono presenti le quattro popolazioni connesse tra loro attraverso sinapsi eccitatorie ed inibitorie [19].



Il sistema di equazioni che corrisponde al modello riportato in figura è composto da 18 equazioni che sono divise in base alla popolazione a cui si riferiscono:

$$\text{Neuroni piramidali} \quad \left\{ \begin{array}{l} \frac{dy_p(t)}{dt} = x_p(t) \\ \frac{dx_p(t)}{dt} = G_e \omega_e z_p(t) - 2\omega_e x_p(t) - \omega_e^2 y_p(t) \\ z_p(t) = \frac{2}{1 + e^{-rv_p}} - e_0 \\ v_p(t) = C_{pe} y_e(t) - C_{ps} y_s(t) - C_{pf} y_f(t) \end{array} \right. \quad 3.1.3.1$$

$$\text{Interneuroni eccitatori} \quad \left\{ \begin{array}{l} \frac{dy_e(t)}{dt} = x_e(t) \\ \frac{dx_e(t)}{dt} = G_e \omega_e (z_e(t) + \frac{u_p(t)}{C_{pe}}) - 2\omega_e x_e(t) - \omega_e^2 y_e(t) \\ z_e(t) = \frac{2}{1 + e^{-rv_e}} - e_0 \\ v_e(t) = C_{ep} y_p(t) \end{array} \right. \quad 3.1.3.2$$

$$\text{Interneuroni inibitori lenti} \quad \left\{ \begin{array}{l} \frac{dy_s(t)}{dt} = x_s(t) \\ \frac{dx_s(t)}{dt} = G_s \omega_s z_s(t) - 2\omega_s x_s(t) - \omega_s^2 y_s(t) \\ z_s(t) = \frac{2}{1 + e^{-rv_s}} - e_0 \\ v_s(t) = C_{sp} y_s(t) \end{array} \right. \quad 3.1.3.3$$

$$\text{Interneuroni inibitori veloci} \quad \left\{ \begin{array}{l} \frac{dy_f(t)}{dt} = x_f(t) \\ \frac{dx_f(t)}{dt} = G_f \omega_f z_f(t) - 2\omega_f x_f(t) - \omega_f^2 y_f(t) \\ \frac{dy_l(t)}{dt} = x_l(t) \\ \frac{dx_l(t)}{dt} = G_e \omega_e u_f(t) - 2\omega_e x_l(t) - \omega_e^2 y_l(t) \\ z_f(t) = \frac{2}{1 + e^{-rv_f}} - e_0 \\ v_f(t) = C_{fp} y_p(t) - C_{fs} y_s(t) - C_{ff} y_f(t) + y_l(t) \end{array} \right. \quad 3.1.3.4$$

3.1.4 Modello completo accoppiato

Per modellare la connettività a lungo raggio tra le diverse ROI, che avviene attraverso connessioni eccitatorie, il potenziale postsinaptico dei neuroni piramidali nella regione sorgente può essere inviato ai neuroni piramidali o gli interneuroni eccitatori veloci della ROI target. Si è ipotizzato che la densità media dei potenziali d'azione dei neuroni piramidali dell'area presinaptica influenzi la regione target attraverso un peso sinaptico W_f^{hk} che possiede un ritardo temporale (T). L'apice h indica la regione postsinaptica e k quella presinaptica, mentre il pedice

j indica il neurone bersaglio, che può essere una popolazione piramidale (quindi pari a p) o inibitoria veloce (f). La relazione che riassume tali connessioni è la seguente:

$$u_j^h(t) = n_j^h(t) + W_j^{hk} z_p^k(t - T) \quad \text{con } j=p, f \quad (3.1.4.1)$$

dove $n_j^h(t)$ rappresenta un rumore gaussiano bianco a media zero (in assenza di connessioni, come nella sezione precedente, esso costituisce l'unico input).

3.2 Modello completo accoppiato con sei ROI

Una lesione cerebrale è una condizione invalidante causata da un funzionamento anomalo che riguarda una o più regioni corticali: a causa di un trauma o di una condizione patologica, si ha un danneggiamento del tessuto cerebrale dell'area interessata che non riesce a recuperare la sua funzionalità. L'encefalo, a differenza di altri organi, gode di una particolare proprietà denominata *plasticità cerebrale* o *neuronale*: esso è in grado di innescare un meccanismo di riorganizzazione strutturale e funzionale che, a seconda dell'attività dei neuroni che permette alle altre parti di "imparare" a svolgere una parte dei compiti dell'area danneggiata. Questo meccanismo coinvolge principalmente le connessioni intercorticali che possono rinforzarsi o indebolirsi, come ipotizzato da Hebb ("*Neurons that fire together wire together*"): quando un soggetto subisce un ictus che provoca un danno alla corteccia motoria primaria, ad esempio, si modifica l'intensità delle relazioni interneuronali esistenti indebolendo o eliminando quelle reputate "inutili" (in quanto coinvolgono l'area "danneggiata") e instaurandone di nuove. Avendo un funzionamento controlaterale, è naturale ipotizzare che sia l'area "sana" a sostituire o coadiuvare quella "malata" rinforzando le connessioni. Tale ipotesi sembrano trovare una conferma dal calcolo della correlazione tra l'attività delle sei regioni corticali prese in esame i cui spettri sono stati ottenuti sfruttando i dati forniti dalla Fondazione Santa Lucia IRCCS di Roma.

Le considerazioni appena esposte hanno portato alla creazione di un modello di tipo feedforward composto da sei ROI connesse attraverso pesi sinaptici W_{ij} (in cui il primo pedice indica la regione target, il secondo la regione presinaptica) come mostrato in figura 18. Nel seguito, si indicheranno con i numeri dispari le aree affette dalla lesione, mentre con quelli pari le aree non compromesse. Le prime due ROI (1,2) rappresentano l'area motoria primaria, 3 e 4 indicano l'area motoria supplementare, mentre 5 e 6 l'area pre-motoria. Sfruttando i risultati

della correlazione, si è ipotizzato che le coppie di ROI 3-4 e 5-6 siano fortemente interconnesse attraverso sinapsi eccitatorie ed inibitorie; questo non risulta vero per le popolazioni 1 e 2 che, invece, non sembrano essere connesse tra loro in nessun modo.

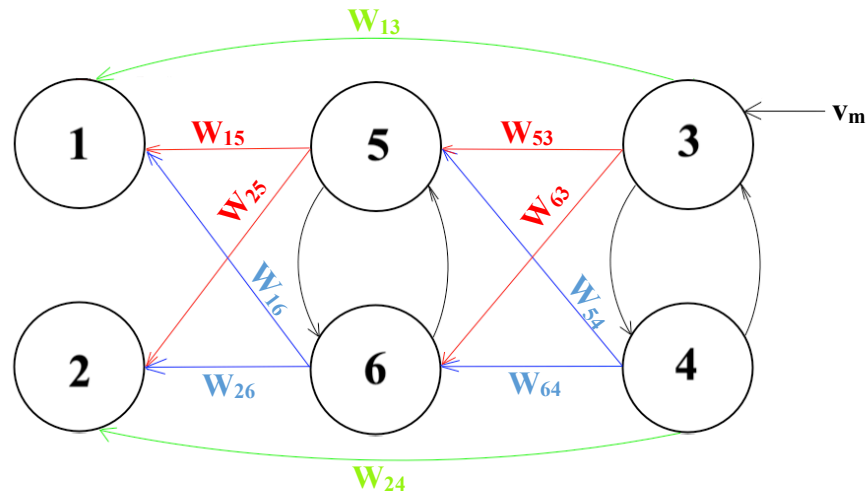


Figura 18 Schema delle sei ROI connesse attraverso connessioni sinaptiche eccitatorie

Per semplificare il problema, è stato ipotizzato che gli input esterni (v_m) provenienti da altre aree cerebrali siano ricevuti dalla sola area motoria supplementare e da questa trasmesso alle altre ROI sfruttando i collegamenti sinaptici.

Uno degli obiettivi che si vuole raggiungere con il presente lavoro è di riuscire a riprodurre tale modello in Matlab stimando i valori dei parametri (quali l'input in ingresso alla ROI 3-4 e i pesi sinaptici intercorticali) fittando i dati reali forniti.

Per fare ciò, si è preferito suddividere la sperimentazione in varie fasi: in una fase preliminare è stata eseguita un'analisi di sensitività per studiare l'influenza di alcuni parametri (quali le costanti di connettività e i pesi sinaptici) nella generazione di spettri unimodali e bimodali utilizzando come valori di primo tentativo quelli presentati nello studio di Ursino e altri [19] (tabella 1, fa eccezione il parametro C_{pf} che è stato scelto pari a 100). Nella seconda fase, sono state eseguite diverse simulazioni per la stima dei parametri fittando i dati reali posseduti inizialmente ipotizzando di essere in condizioni basali e imponendo che l'ingresso sia nullo, in seguito, invece, sono state eliminate tali ipotesi e si è agito sugli input esterni per valutare la risposta delle singole ROI 3-4. Infine si è cercato di connettere le ROI 3-4 e 5-6 tentando di stimare i valori dei pesi sinaptici intercorticali.

3.2.1 Algoritmo del modello completo in Matlab per la generazione dei ritmi

Per poter eseguire l'analisi di sensitività e studiare l'influenza dei parametri è stato necessario implementare un algoritmo in ambiente Matlab in grado di simulare i ritmi cerebrali sfruttando le equazioni del modello completo proposto da Ursino e descritto nel paragrafo 3.1.3. Per semplificare il problema, sono state valutate le dinamiche riguardanti due sole ROI connesse attraverso pesi sinaptici W_j con $j = p, f$, dove p indica la sinapsi eccitatoria ed f quella inibitoria veloce.

<i>Parametri</i>	<i>Simboli</i>	<i>Valori</i>	<i>Unità di misura</i>
<i>Valore di saturazione della sigmoide</i>	e_0	2,5	Hz
<i>Pendenza della sigmoide</i>	r	0,56	mV^{-1}
<i>Guadagno delle sinapsi dei neuroni eccitatori</i>	G_e	5,17	mV
<i>Guadagno delle sinapsi degli interneuroni GABA_A inibitori lenti</i>	G_s	4,45	mV
<i>Guadagno delle sinapsi degli interneuroni GABA_A inibitori veloci</i>	G_f	57,1	mV
<i>Costante di connettività tra eccitatori e piramidali</i>	C_{ep}	54	-
<i>Costante di connettività tra piramidali e eccitatori</i>	C_{pe}	54	-
<i>Costante di connettività tra inibitori lenti e piramidali</i>	C_{sp}	54	-
<i>Costante di connettività tra piramidali e inibitori lenti</i>	C_{ps}	67,5	-
<i>Costante di connettività tra inibitori veloci e piramidali</i>	C_{fp}	54	-
<i>Costante di connettività tra inibitori veloci e lenti</i>	C_{fs}	27	-
<i>Costante di connettività tra piramidali e inibitori veloci</i>	C_{pf}	540	-
<i>Costante di connettività tra due inibitori veloci</i>	C_{ff}	27	-
<i>Ritardo sinaptico</i>	D	10	ms
<i>Reciproci delle costanti di tempo delle sinapsi dei piramidali</i>	a_p	75	s^{-1}
<i>Reciproci delle costanti di tempo delle sinapsi dei neuroni inibitori lenti</i>	a_s	30	s^{-1}
<i>Reciproci delle costanti di tempo delle sinapsi dei neuroni inibitori veloci</i>	a_f	75	s^{-1}

Tabella 1 Parametri basali del modello [19]

L'architettura del programma è molto semplice e comprende due elementi: uno script principale e una function contenente le equazioni del modello all'interno di un ciclo for. Dato un set di parametri iniziali noti, la function calcola i valori dei potenziali di membrana post-sinaptici delle singole popolazioni corticali, che vengono utilizzati per ricavare la densità spettrale di

potenza sfruttando il metodo di Welch e la tecnica dello zero padding. Infine vengono plottate sia la densità spettrale reale che una sua versione normalizzata che consentono di trarre le opportune conclusioni.

I risultati ottenuti saranno presentati e commentati nel successivo capitolo.

3.2.2 Algoritmo del modello completo in Matlab per il fitting dei dati reali

Con il termine fitting si intende *il processo di costruzione di una curva sperimentale o di una funzione matematica che abbia la migliore corrispondenza con una serie di punti assegnati, per cui risulti difficile trovare un'espressione matematica esatta*. Questo strumento risulta fondamentale quando si devono affrontare problemi complessi in cui è difficile e oneroso riuscire a trovare una relazione analitica avendo a disposizione solo un set di dati come nel nostro caso. Nel presente lavoro, è stato implementato un algoritmo in Matlab che, sfruttando tale tecnica, è in grado di stimare i parametri e di simulare le dinamiche corticali.

L'architettura è molto complessa e comprende due programmi separati: uno per la stima dei parametri ed uno per la simulazione che sfrutta i parametri calcolati in precedenza.

Il primo ha una struttura annidata ed è composto da uno script principale e due function, che contengono rispettivamente le equazioni del modello completo e una funzione costo da minimizzare.

La funzione costo scelta, che equivale all'errore commesso nella stima dei parametri, a seconda del valore massimo della coerenza tra gli spettri simulati, è data dalla somma pesata del quadrato delle differenze tra la densità spettrale normalizzata simulata e quella reale a cui viene sommata la differenza tra i quadrati delle coerenze tra gli spettri simulati e quella inerente agli spettri reali:

$$costo_{PSD} = \sum (PSD_{simulata} - PSD_{reale})^2 \quad (3.2.2.1)$$

$$costo_{coerenza} = \sum (Coerenza_{spettri\ simulati} - Coerenza_{spettri\ reali})^2 \quad (3.2.2.2)$$

Il funzionamento è simile a quello descritto in precedenza: nello script principale vengono forniti i parametri di primo tentativo e viene minimizzata la funzione costo attraverso una function già implementata in Matlab (fminsearch), che restituisce in output il set di parametri ottimale in corrispondenza di un minimo locale della funzione. Questa funzione consente di fissare una tolleranza di arresto, che nel nostro caso è stata impostata pari a 1. Tale funzione

costo viene calcolata nella relativa function e utilizza i potenziali post-sinaptici calcolati dal modello. Il modello, infatti, calcola tali potenziali utilizzando i parametri che gli vengono forniti dallo script che a sua volta li aggiorna in funzione al valore di minimizzazione della funzione costo. Al termine di questi processi di calcolo, vengono memorizzati i valori dei parametri che hanno minimizzato la funzione e vengono plottati gli spettri finali e salvati i parametri trovati. Il secondo programma è meno complesso del precedente in quanto comprende una function contenente il modello e uno script, in cui vengono caricati i parametri precedentemente stimati e fornisce in uscita le densità spettrali delle popolazioni analizzate, la coerenza tra essi e i valori dei potenziali di membrana post-sinaptici, che serviranno in seguito per legare le varie ROI e stimare i pesi W_{ij} .

Questi programmi sono stati modificati all'occorrenza in base alle finalità della sperimentazione: ad esempio, per verificare se il modello proposto sia corretto, che equivale alla stima di parametri (quali i pesi sinaptici intercorticali e un ingresso non nullo) presenti nel modello proposto (figura 18), sono state introdotte nuove variabili (v_m e W_j^{hk}) e sono state apportate delle modifiche alla funzione costo.

Capitolo 4: Risultati ottenuti

In questo capitolo vengono presentati i risultati ottenuti dalla sperimentazione: nella prima parte vengono riportati e analizzati quelli ottenuti dall'analisi di sensitività, segue la stima dei parametri in condizioni basali e in assenza di ingressi esterni ed infine, sono stimati valori dell'ingresso costante applicato alle singole ROI.

4.1 Analisi di sensitività

L'analisi di sensitività è definita come *“un metodo per determinare la robustezza di una valutazione esaminando quanta parte dei risultati può essere influenzata da cambiamenti nei metodi, modelli, valori di variabili non misurati”* [20]. In sostanza, essa permette di verificare non solo la robustezza del modello proposto ma anche di capire quanto le singole variabili introdotte possano influenzare i risultati. Nel presente lavoro è stata eseguita per valutare l'influenza delle singole costanti di connettività (C_{ep} , C_{pe} , C_{sp} , C_{ps} , C_{fp} , C_{pf} , C_{fs} , C_{ff}) e dei pesi sinaptici degli interneuroni inibitori GABAA veloci (W_f) e dei neuroni piramidali (W_p) nella generazione di spettri unimodali o bimodali nei vari range (α , β e γ). Questa ci ha fornito un'idea su quali valori di primo tentativo usare nel caso delle sei ROI.

4.1.1 Costanti di connettività nel caso di due popolazioni uguali

Le costanti di connettività rappresentano il numero medio di connessioni tra le popolazioni intracorticali ed è stato dimostrato da sperimentazioni computazionali [9-19] che esse

contribuiscono in maniera significativa alle dinamiche corticali e, quindi, alla generazione di spettri con picchi nelle varie bande.

Dalle prime analisi condotte, in cui sono state annullate singolarmente, è emerso che

- è possibile generare uno spettro bimodale in cui il ritmo γ prevale su quello β annullando i parametri C_{ep} e C_{fs} ;
- è possibile generare un ritmo α annullando C_{ff} e C_{pf} ;
- negli altri casi si ottengono spettri in cui si incorre nella saturazione, ossia gli spettri presentano andamenti esponenziali.

Consci di ciò, in seconda analisi, sono state eseguite delle simulazioni in cui sono stati creati sei vettori ottenuti calcolando una percentuale pari al 25%, 50%, 100%, 125%, 150% e 175 del valore nominale. Tale scelta è stata dettata dalla necessità di ricoprire una casistica ampia e dall'assenza in letteratura direttive o norme da poter seguire.

La durata temporale complessiva di ogni simulazione è stata fissata a 57 secondi con un passo di integrazione pari a 0.001 s. È noto che quando si effettuano acquisizioni, i dati sono affetti da rumore dovuto ad artefatti, alla strumentazione, ad altre sorgenti esterne e ad ulteriori input incogniti non inclusi nel modello, indi per cui si è ritenuto opportuno considerare questa ulteriore variabile generando un rumore random di tipo gaussiano per entrambe le popolazioni con una deviazione standard pari a 300 e media nulla.

I valori utilizzati per la seguente analisi sono riportati in tabella 2, in quanto differiscono da quelli di Ursino e altri [19] sia per il valore assunto da C_{pf} sia per i pesi sinaptici (W_f e W_p). Nelle prime prove effettuate è stato ipotizzato che le due popolazioni avessero parametri uguali: essi si comportano come se fossero un'unica popolazione con eventuali sinapsi autoinibitorie o autoeccitatorie. Ma sono state utili per studiare come ogni singola variabile influenzi la generazione degli spettri.

I risultati degni di nota, di cui sono riportati le densità spettrali di potenza (normalizzata e non) della popolazione 1 (avendo supposto che i coefficienti siano uguali per entrambe), sono quelli ottenuti cambiando le variabili C_{ep} , C_{ps} e C_{ff} .

La figura 19 mostra lo spettro delle densità di potenza relativo alle variazioni del coefficiente C_{ep} : per valori molto bassi (prossimi a 27) si ha uno spettro bimodale con un picco sia in banda β che γ , mentre, per valori via via crescenti, si ha un picco prevalente in banda β , il cui andamento ricalca lo spettro rappresentato in figura 14. In figura 20, invece, sono rappresentati gli spettri relativi alla variabile C_{ps} , in cui si riscontrano tre situazioni differenti: in un range di

valori che va da 33.75 a 50.635, vi sono picchi trascurabili in quanto cadono in un range di frequenze che non sono utili per il fine di questo lavoro di tesi, mentre compare uno spettro bimodale con picchi sia in banda β che γ per valori prossimi a 67.5 e per valori superiori a quello basale si ha un ritmo γ che prevale su tutti gli altri.

<i>Parametri utilizzati durante l'analisi di sensitività</i>	<i>Simboli</i>	<i>Valori</i>	<i>Unità di misura</i>
<i>Valore di saturazione della sigmoide</i>	e_0	2,5	Hz
<i>Pendenza della sigmoide</i>	r	0,56	mV^{-1}
<i>Guadagno delle sinapsi dei neuroni eccitatori</i>	G_e	5,17	mV
<i>Guadagno delle sinapsi degli interneuroni GABA_A inibitori lenti</i>	G_s	4,45	mV
<i>Guadagno delle sinapsi degli interneuroni GABA_A inibitori veloci</i>	G_f	57,1	mV
<i>Costante di connettività tra eccitatori e piramidali</i>	C_{ep}	54	-
<i>Costante di connettività tra piramidali e eccitatori</i>	C_{pe}	54	-
<i>Costante di connettività tra inibitori lenti e piramidali</i>	C_{sp}	54	-
<i>Costante di connettività tra piramidali e inibitori lenti</i>	C_{ps}	67,5	-
<i>Costante di connettività tra inibitori veloci e piramidali</i>	C_{fp}	54	-
<i>Costante di connettività tra inibitori veloci e lenti</i>	C_{fs}	27	-
<i>Costante di connettività tra piramidali e inibitori veloci</i>	C_{pf}	100	-
<i>Costante di connettività tra due inibitori veloci</i>	C_{ff}	27	-
<i>Peso sinaptico tra inibitori veloci e piramidali</i>	W_f	20	-
<i>Peso sinaptico tra neuroni piramidali</i>	W_p	0	-
<i>Ritardo sinaptico</i>	D	0.0166	s
<i>Reciproci delle costanti di tempo delle sinapsi dei piramidali</i>	a_p	75	s^{-1}
<i>Reciproci delle costanti di tempo delle sinapsi dei neuroni inibitori lenti</i>	a_s	30	s^{-1}
<i>Reciproci delle costanti di tempo delle sinapsi dei neuroni inibitori veloci</i>	a_f	300	s^{-1}

Tabella 2 Parametri basali per l'analisi di sensitività

Il parametro C_{ff} è il più particolare, in quanto non solo, come già dimostrato da Wendling e Ursino, è responsabile della generazione del ritmo γ , ma variandolo è possibile avere picchi nelle diverse bande (figura 21): per valori molto bassi, prossimi allo zero, e come riportato anche da Ursino e altri [19], compare un ritmo α , man mano che aumenta la sua intensità troviamo dapprima picchi unimodali in banda β a cui seguono spettro bimodale.

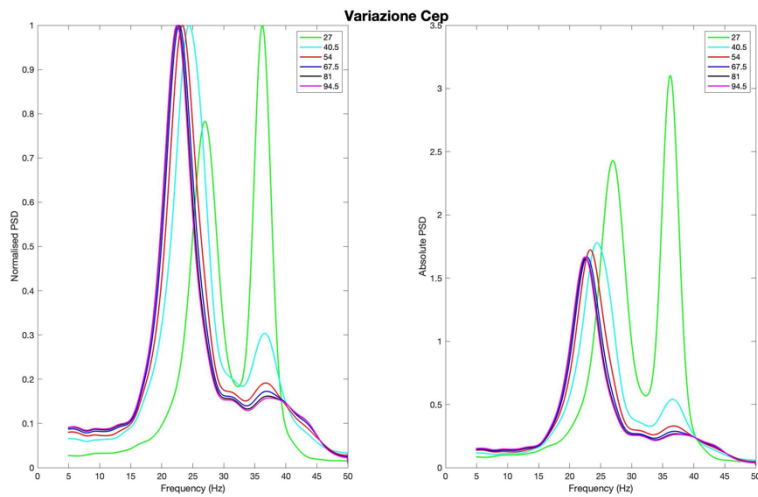


Figura 19 Il diagramma a sinistra rappresenta la densità spettrale di potenza normalizzata della popolazione 1 al variare del parametro C_{ep} . Il diagramma a destra rappresenta la densità spettrale di potenza reale.

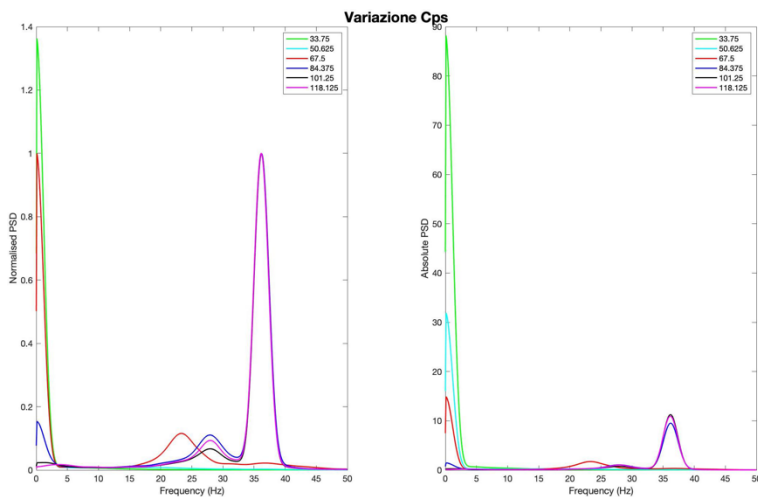


Figura 20 Il diagramma a sinistra rappresenta la densità spettrale di potenza normalizzata della popolazione 1 al variare del parametro C_{ps} . Il diagramma a destra rappresenta la densità spettrale di potenza reale.

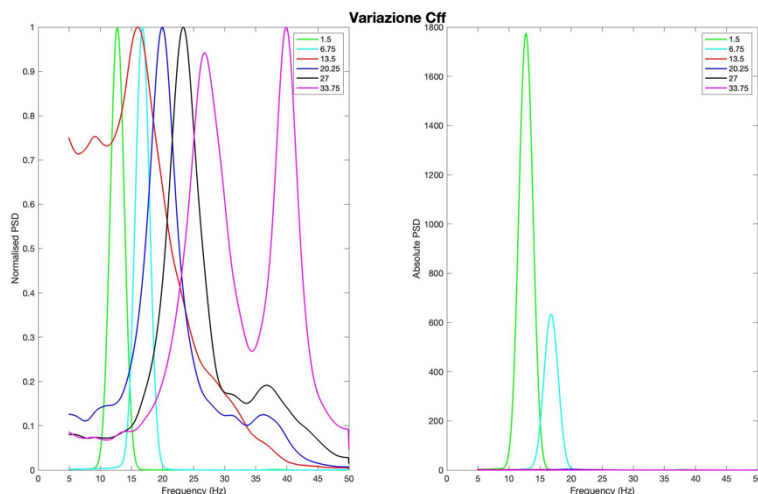


Figura 21 Il diagramma a sinistra rappresenta la densità spettrale di potenza normalizzata della popolazione 1 al variare del parametro C_{ff} . Il diagramma a destra rappresenta la densità spettrale di potenza reale.

Tra i parametri analizzati sono stati scelti quelli il cui spettro presenta uno o più picchi nelle bande di interesse e sono state condotte ulteriori analisi che comprendono un confronto tra le

densità spettrali di potenza delle due ROI (che ci aspettiamo siano coincidenti in quanto abbiamo considerato uguali per entrambe le popolazioni), un'analisi di coerenza ed la simulazione dell'attività delle popolazioni intracorticali (neuroni piramidali, interneuroni eccitatori, interneuroni inibitori veloci e lenti).

Dagli spettri presentati, si nota che per ottenere un picco in banda β è sufficiente attribuire al parametro C_{ep} valori superiori a 40.5 o al parametro C_{ff} valori compresi tra 20,25 e 27; consideriamo il caso in cui C_{ep} sia pari a 81 e in quello in cui C_{ff} è pari a 20,25. Gli andamenti degli spettri sono molto simili (come dimostrano i diagrammi contenenti il confronto, figura 22, e quello con la coerenza, figura 23), anche se il valore massimo dei picchi è differenti (tabella 3): lo spettro generato variando il coefficiente C_{ff} ha un'intensità maggiore. Per quanto concerne l'attività delle singole popolazioni corticali (figura 24), il range in cui variano i potenziali di membrana post-sinaptico sono ± 2.5 mV in ambo i casi. Tutte le popolazioni sembrano avere un'attività in controfase: gli interneuroni eccitatori e gli inibitori lenti delle due popolazioni sono in saturazione: la prima popolazione si porta al valore di saturazione alto, la seconda a quello basso, il che fa supporre che i primi siano molto attivi, mentre i secondi risultano dormienti. Gli interneuroni inibitori veloci lavorano nella zona di linearità e non raggiungono mai la saturazione a differenza dei neuroni piramidali. Operando uno zoom sull'attività dei neuroni piramidali (figura 25) emerge, in contrasto a quanto appena affermato, che le popolazioni lavorino in fase per brevi intervalli temporali.

<i>Massimo della PSD</i>	<i>Popolazione 1</i>	<i>Popolazione 2</i>
$C_{ep}=81$	1,66	1,667
$C_{ff}=20.25$	3,22	3,32

Tabella 3 Valori massimi dei picchi

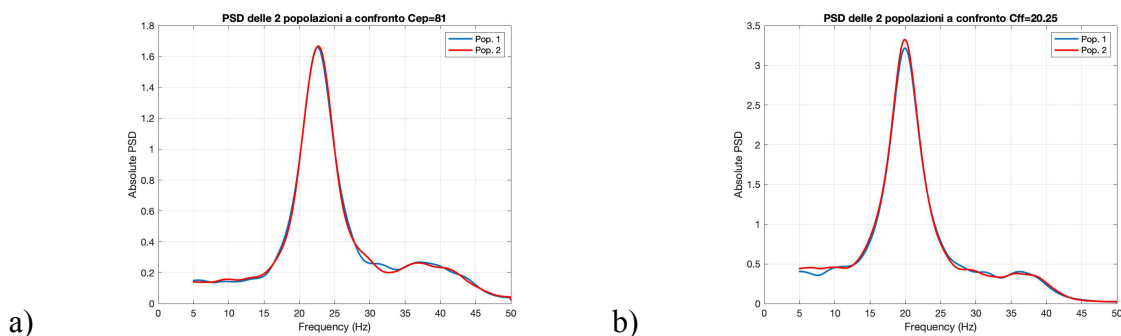


Figura 22 In figura è riportato il confronto tra le densità spettrali di potenza delle due popolazioni. Nella prima immagine vi è lo spettro ottenuto per il parametro C_{ep} , nella seconda quello del parametro C_{ff} .

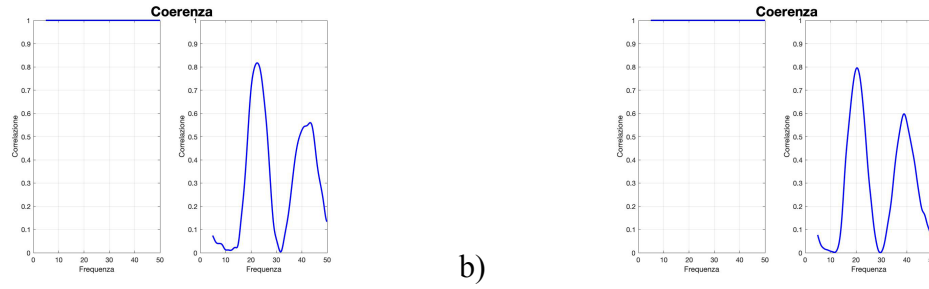


Figura 23 a) Coerenza valutata tra gli spettri delle due popolazioni con $C_{ep}=81$; b) Coerenza valutata tra gli spettri delle due popolazioni con $C_n=20,25$.

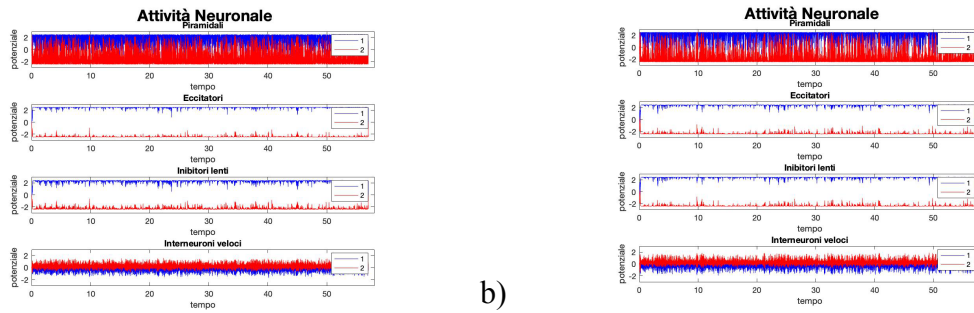


Figura 24 Nelle due immagini viene riportato l'andamento dei potenziali di membrana post-sinaptici delle diverse popolazioni corticali: a) mostra l'attività nel caso di $C_{ep}=81$ e in b) mostra l'attività nel caso di $C_n=20,25$.

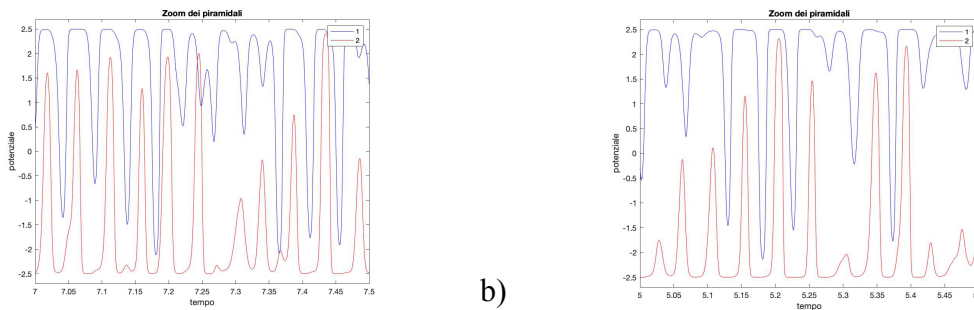


Figura 25 Zoom dell'attività dei neuroni piramidali a) si riferisce al caso in cui $C_{ep}=81$ b) si riferisce al caso in cui $C_n=20,25$

Per ottenere un ritmo in banda γ è sufficiente variare il parametro C_{ps} attribuendogli un valore superiore al suo valore basale: in questo caso è stato scelto 118,125 che corrisponde ad un incremento del 175%. Dal confronto tra le densità spettrali di potenza delle due popolazioni (figura 26 a), dal risultato dell'analisi di coerenza (figura 26 b) e dai valori dei picchi massimi (tabella 4) è evidente che gli spettri delle due popolazioni sono quasi coincidenti. A differenza del caso precedente, è molto difficile fare delle osservazioni congrue sull'attività neuronale, in quanto gli andamenti delle due popolazioni sono sovrapposti, ma si ritiene che abbiano

un'attività asincrona (come conferma lo zoom eseguito sui neuroni piramidali riportato in figura 27 b) e vari in un range compreso tra $\pm 2,5mV$. Mentre i potenziali degli interneuroni non raggiungono i valori di saturazione, questo si verifica per i neuroni piramidali (come dimostra anche la figura 27b)

<i>Massimo della PSD</i>	<i>Popolazione 1</i>	<i>Popolazione 2</i>
$C_{ps}=118.125$	10,936	10,732

Tabella 4 Valori massimi dei picchi

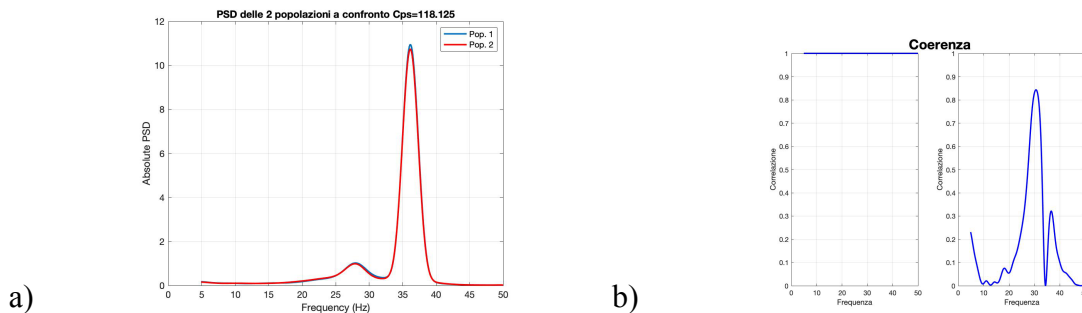


Figura 26 a) Rappresenta il confronto tra le densità spettrali di potenza delle due popolazioni. b) Coerenza tra i due spettri precedenti.

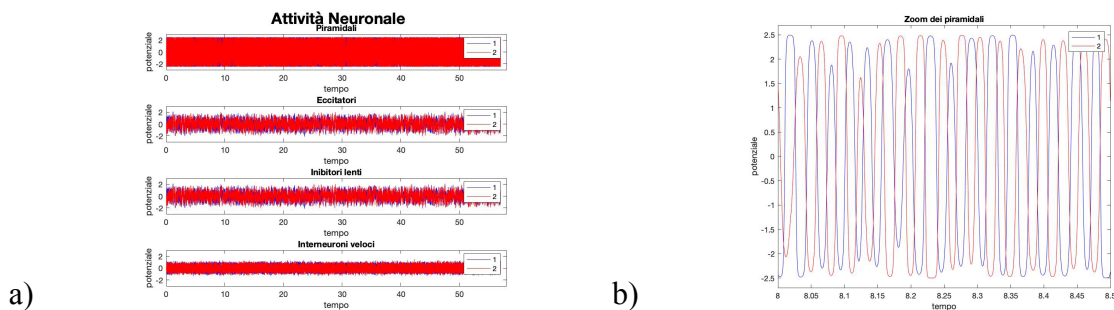


Figura 27 Nella prima immagine è rappresentata l'attività di tutte le popolazioni corticali. Nella seconda lo zoom dei soli neuroni piramidali.

Infine, come già anticipato, per ottenere un ritmo α bisogna variare il coefficiente C_{ff} all'interno di un range che va da 0 a 6.75 (valore ottenuto dalle precedenti sperimentazioni).

Come nei casi precedenti, anche in questo caso gli spettri delle due popolazioni risultano quasi perfettamente sovrapposti il che è dimostrato dal confronto tra le densità spettrali di potenza (figura 28 a), i valori massimi dei picchi (tabella 5) e l'analisi della coerenza tra questi (figura 28 b). Come nel caso precedente, risulta difficile una valutazione dell'attività delle popolazioni intracorticali in quanto si sovrappongono (figura 29 a). Ma dallo zoom effettuato sulle sole

popolazioni piramidali è evidente che ci sia un certo sincronismo e che i neuroni lavorino nelle zone di saturazione sia alta che bassa.

<i>Massimo della PSD</i>	<i>Popolazione 1</i>	<i>Popolazione 2</i>
$C_{ff} = 1.5$	1775,49	1780,71

Tabella 5 Valori massimi dei picchi

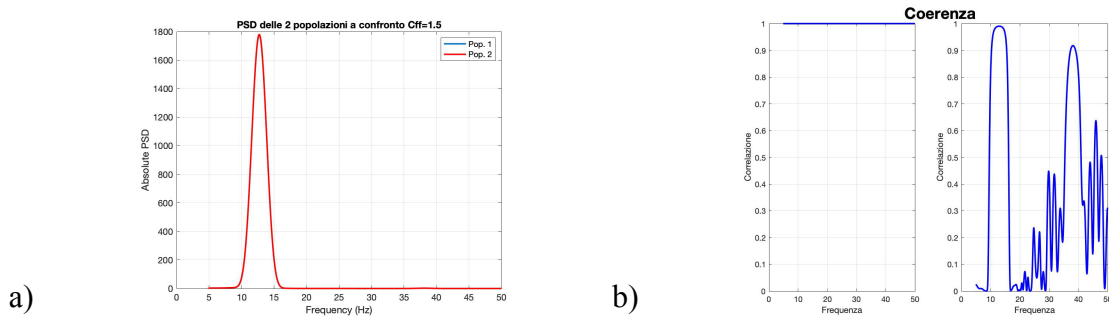


Figura 28 Nella prima figura a sinistra è riportato il confronto tra le densità spettrali di potenza delle due popolazioni. Nella seconda a destra vi è la coerenza tra i due spettri precedenti.

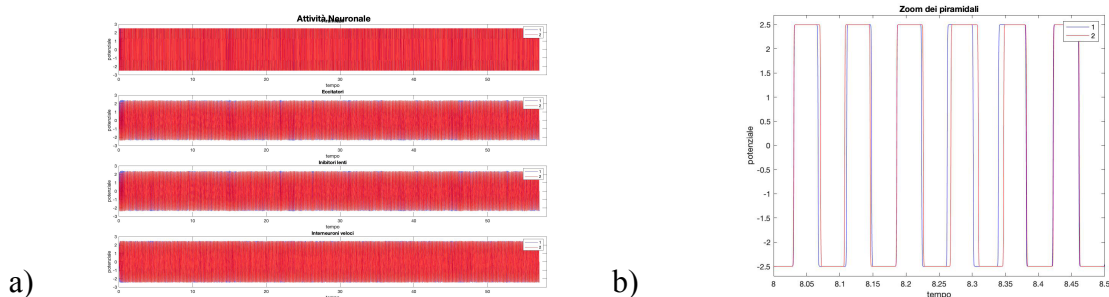


Figura 29 Nella prima immagine è rappresentata l'attività di tutte le popolazioni corticali. Nella seconda lo zoom dei soli neuroni piramidali.

Oltre agli spettri unimodali, è possibile generare anche degli spettri caratterizzati dalla presenza di picchi sia in banda β che in γ . Questo particolare andamento si verifica per particolari valori assegnati a C_{ep} e C_{ff} , di cui riportiamo i risultati ottenuti nelle prime due immagine della figura 30. Anche in questo caso gli spettri sono molto simili il che è evidente dal confronto (figura 30 prima riga), dai valori assunti dai picchi massimi (ossia quelli in banda γ , tabella 6) e dai risultati dell'analisi di coerenza (figura 30 seconda riga). Dai diagrammi riguardanti l'attività neuronale di tutte le popolazioni intracorticali (terza riga della figura 30) appare, in ambo i casi, una certa asincronia. Da un'osservazione più accurata dei neuroni piramidali (ultima riga della figura 30) vi è una netta differenza: nel caso in cui in cui viene variato C_{ep} , la popolazione 2 lavora nella

zona di saturazione alta (2.5 mV), al contrario di quelli della prima che tendono a lavorare in quella bassa. Quando si considera l'attività legata al parametro C_{ff} accade l'esatto opposto.

<i>Massimo della PSD</i>	<i>Popolazione 1</i>	<i>Popolazione 2</i>
$C_{ep}=27$	3,104	2,991
$C_{ff}= 33.75$	0,58	0,59

Tabella 6 Valori massimi dei picchi in banda γ

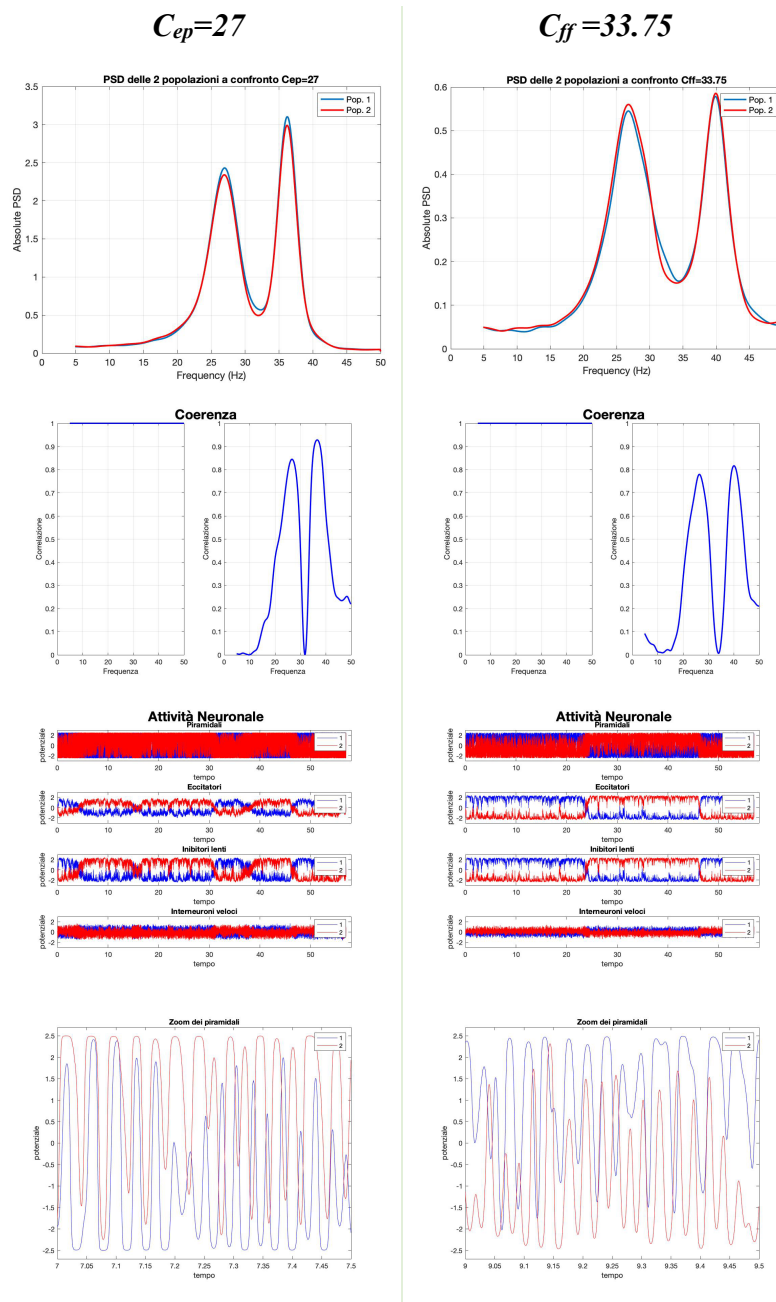


Figura 30 Nella colonna di sinistra sono riportati tutti i risultati riguardanti il parametro C_{ep} , mentre a destra quelli riguardanti C_{ff} .

4.1.2 Pesì sinaptici nel caso di due popolazioni uguali

Finora abbiamo considerato la sola influenza delle costanti di connettività sulla generazione di spettri unimodali o bimodali, escludendo altre variabili come i pesi sinaptici che connettono le popolazioni delle due regioni, che però sono stati presi in esame in una seconda fase sperimentale. In questa fase, sono state condotte nuove simulazioni in cui, oltre a variare i coefficienti C_{ij} secondo le modalità esposte e che abbiamo impostato uguali per ambo le popolazioni, sono stati attribuiti valori differenti ai pesi sinaptici W_j con $j = p, f$. I risultati ottenuti sono, in alcuni casi, diametralmente opposti a quelli descritti in precedenza: si è visto che, innalzando il valore della sinapsi degli interneuroni inibitori veloci e variando i coefficienti, si verifica la saturazione degli spettri nella maggior parte dei casi. Quando, invece, è stato aumentato il valore della sinapsi dei neuroni piramidali, nella maggioranza dei casi si sono avuti spettri unimodali, con poche eccezioni in cui si verifica la saturazione. Ancora una volta, i valori basali utilizzati sono da riferirsi alla tabella 2.

Dai risultati ottenuti aumentando il valore del peso sinaptico degli interneuroni inibitori veloci ($W_f=60$) e lasciando invariato quello dei neuroni piramidali ($W_p=0$), è emerso che:

- si può generare un ritmo in banda β attribuendo a C_{ps} valori inferiori a quello basale, a C_{fs} valori superiori, a C_{fp} il valore 81 e a C_{pf} il valore 50;
- si ottiene un ritmo γ solo quando viene fissato il valore di C_{fp} pari a 94.5;
- si può ottenere un ritmo α , come verificato in precedenza, imponendo un valore di C_{ff} molto basso (al di sotto di 6.75).

Di questi casi sono stati scelti solo alcuni, su cui è stata eseguita un'ulteriore analisi con il confronto degli spettri delle due ROI, un'analisi di coerenza e una simulazione dell'attività delle popolazioni corticali.

Nel caso del ritmo β , è stato imposto C_{fp} pari a 81 e dal confronto tra le densità spettrali di potenza delle due regioni corticali (figura 31a) si verifica che sono perfettamente coincidenti: questo è confermato ulteriormente sia dall'analisi di coerenza tra gli spettri (figura 31b) che dai valori massimi del picco in banda β (tabella 7). Dalla simulazione delle attività neuronali emerge che per gli interneuroni è evidente una forte asincronia (figura 32 a), per i piramidali è necessario zoomare per poter fare delle considerazioni opportune (figura 32 b): osservandola sembra molto simile a quella descritta nel paragrafo precedente per la generazione di un ritmo α ottenuto variando la costante C_{ff} (figura 29). Si ha un'attività sincrona ed una variazione dei potenziali concentrata nelle zone di saturazione massima e minima.

<i>Massimo della PSD</i>	<i>Popolazione 1</i>	<i>Popolazione 2</i>
$C_{fp}=81$	73,284	73,821

Tabella 7 Valori massimi dei picchi

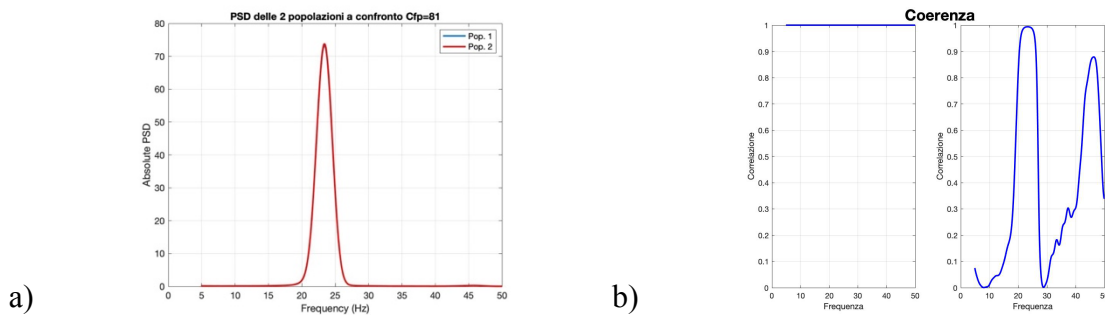


Figura 31 Nella prima figura a sinistra è riportato il confronto tra le densità spettrali di potenza delle due popolazioni. Nella seconda a destra vi è la coerenza tra i due spettri precedenti.

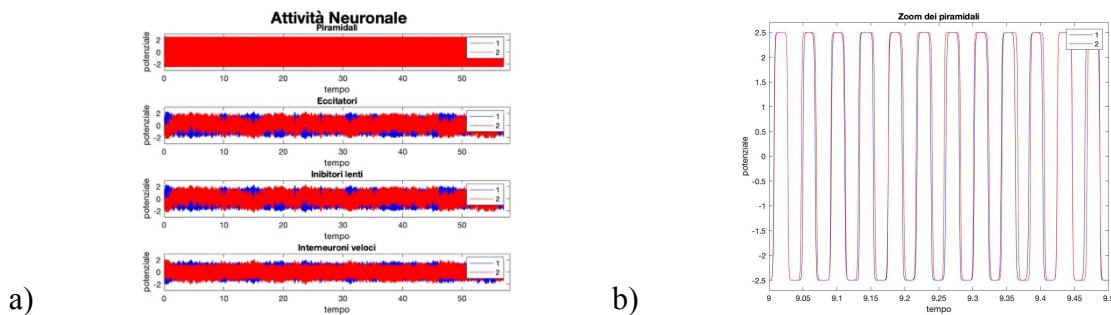


Figura 32 Nella prima immagine è rappresentata l'attività di tutte le popolazioni corticali. Nella seconda lo zoom dei soli neuroni piramidali.

Per il ritmo γ è stato impostato C_{fp} pari a 94.5: dal confronto tra gli spettri delle due ROI (figura 33 a), dall'analisi di coerenza di questi (figura 33 b) e dal valore assunto dai picchi (tabella 8), si verifica che questi sono coincidenti poiché abbiamo considerato che le popolazioni abbiano le stesse caratteristiche. Per quanto concerne l'attività delle popolazioni neuronali, essa appare fortemente asincrona e ciò viene confermato osservando l'ingrandimento dei neuroni piramidali (figura 34). Mentre tutte le popolazioni hanno un potenziale di membrana che non raggiunga mai i valori di saturazione, nel caso dei piramidali, al contrario, si osserva che lavorano principalmente in questa zona.

<i>Massimo della PSD</i>	<i>Popolazione 1</i>	<i>Popolazione 2</i>
$C_{ff}=94.5$	63,439	63,496

Tabella 8 Valori massimi dei picchi

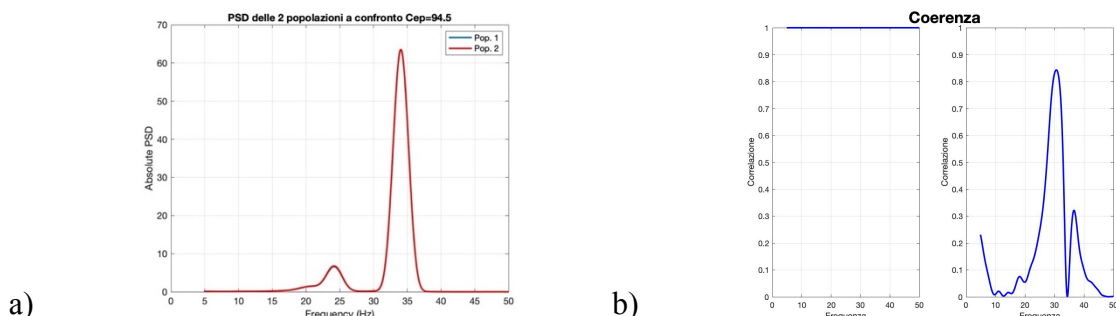


Figura 33. Nella prima figura a sinistra è riportato il confronto tra le densità spettrali di potenza delle due popolazioni. Nella seconda a destra vi è la coerenza tra i due spettri precedenti.

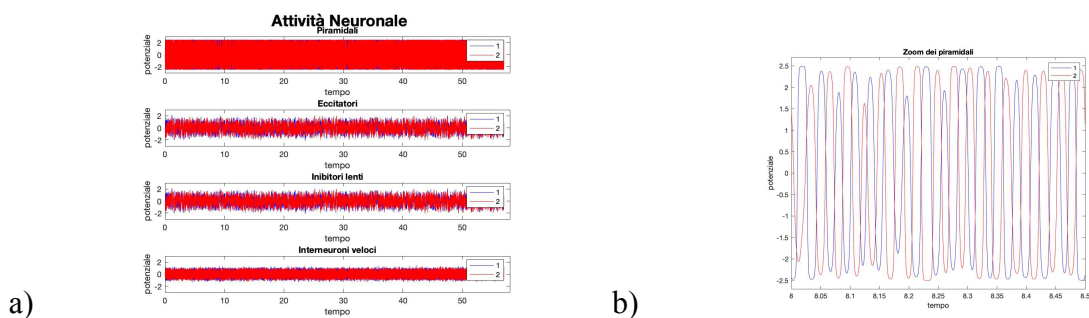


Figura 34 Nella prima immagine è rappresentata l'attività di tutte le popolazioni corticali. Nella seconda lo zoom dei soli neuroni piramidali.

Infine, per il ritmo α è stato imposto C_{ff} pari a 1.5: anche in questo caso è facile verificare che gli spettri delle due regioni si sovrappongono quasi perfettamente (figura 35, tabella 9). Dalla simulazione dell'attività neuronale (figura 36), si ottengono risultati simili riportati in figura 29 ottenuti con il medesimo valore di C_{ff} , ma peso sinaptico differente ($W_f=20$) per cui valgono considerazioni analoghe.

<i>Massimo della PSD</i>	<i>Popolazione 1</i>	<i>Popolazione 2</i>
$C_{ff}= 1.5$	2603,204	2600,201

Tabella 9 Valori massimi dei picchi

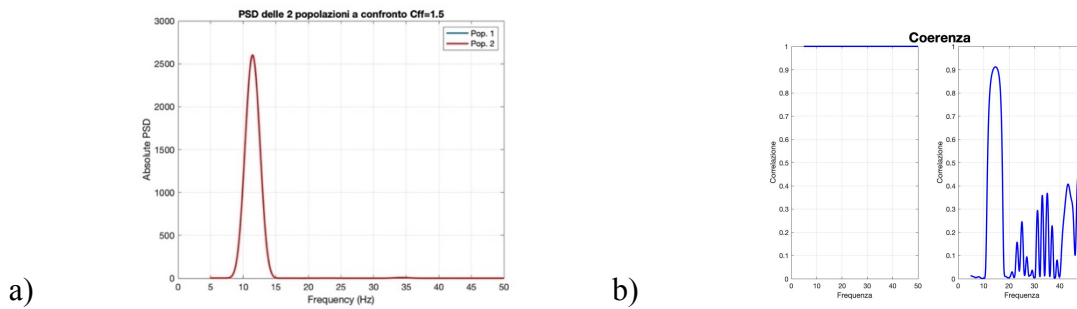


Figura 35 Nella prima figura a sinistra è riportato il confronto tra le densità spettrali di potenza delle due popolazioni. Nella seconda a destra vi è la coerenza tra i due spettri precedenti.

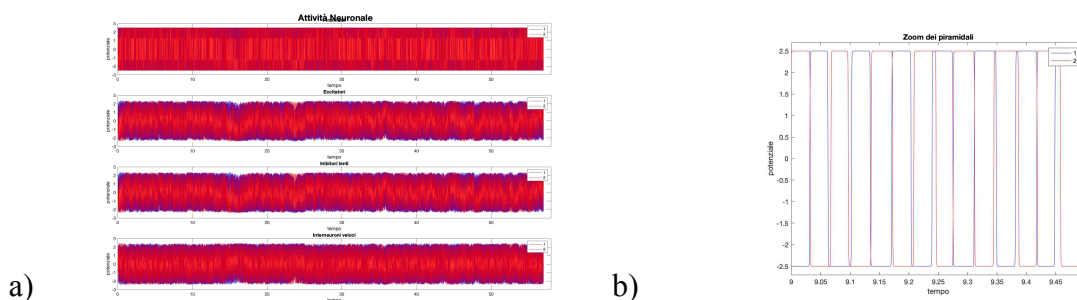


Figura 36 Nella prima immagine è rappresentata l'attività di tutte le popolazioni corticali. Nella seconda lo zoom dei soli neuroni piramidali.

Dai risultati ottenuti, invece, aumentando il valore del peso sinaptico dei neuroni piramidali ($\mathbf{W}_p=60$) e azzerando quello degli interneuroni inibitori veloci ($\mathbf{W}_f=0$), è emerso che:

- si può generare un ritmo in banda β attribuendo a C_{ep} , C_{pe} e C_{sp} valori superiori o uguali a quello basale, a C_{ps} il suo valore basale, a C_{fs} il valore 27, a C_{fp} il valore 54, a C_{pf} il valore 25 e a C_{ff} valori compresi tra 6.75 e 27;
- si ottiene un ritmo γ attribuendo a C_{ep} , C_{pe} e C_{sp} valori compresi tra 27 e 40.5, a C_{ps} , C_{fp} e C_{ff} valori superiori al suo valore basale, a C_{fs} valori al di sotto del valore basale;
- si può ottenere un ritmo α imponendo un valore di C_{ff} al di sotto di 6.75.

Di questi casi sono stati scelti solo alcuni, su cui è stata eseguita un'ulteriore analisi con il confronto degli spettri delle due ROI, un'analisi di coerenza e una simulazione dell'attività delle popolazioni corticali.

Per ritmo β , è stato imposto C_{ep} pari a 94.5 e dal confronto tra le densità spettrali di potenza delle due regioni corticali (figura 37a) si verifica che gli spettri sono molto simili: questo è confermato ulteriormente sia dall'analisi di coerenza tra gli spettri (figura 37b) che dai valori massimi del picco in banda β (tabella 10).

<i>Massimo della PSD</i>	<i>Popolazione 1</i>	<i>Popolazione 2</i>
$C_{ep}=94.5$	0,889	0,866

Tabella 10 Valori massimi dei picchi

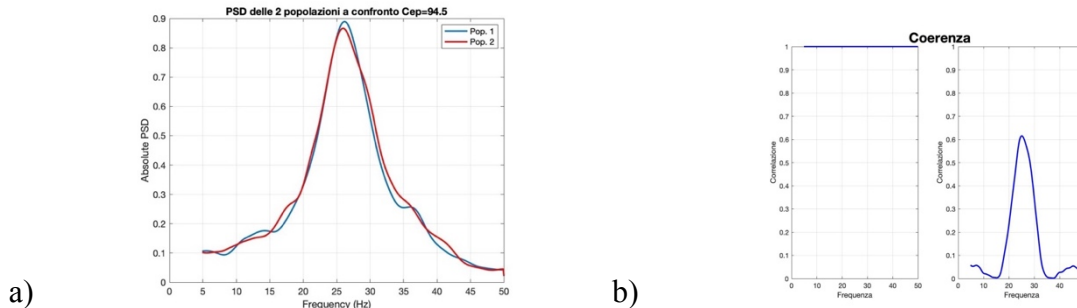


Figura 37 Nella prima figura a sinistra è riportato il confronto tra le densità spettrali di potenza delle due popolazioni. Nella seconda a destra vi è la coerenza tra i due spettri precedenti.

Dalle simulazioni riguardanti l'attività delle popolazioni neuronali (figura 38), si vede che è fortemente asincrona e tendono a lavorare nella zona di saturazione bassa (-2.5 mV) ad eccezione degli interneuroni inibitori veloci la cui attività si concentra intorno allo zero.

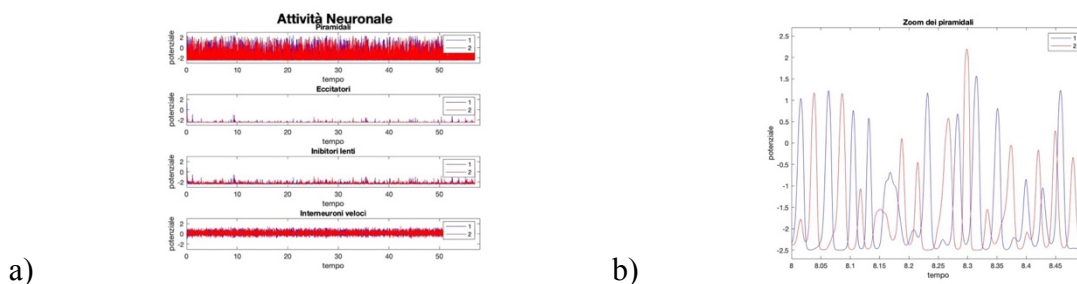


Figura 38 Nella prima immagine è rappresentata l'attività di tutte le popolazioni corticali. Nella seconda lo zoom dei soli neuroni piramidali.

Per il ritmo γ è stato impostato C_{ps} pari a 118.125: dal confronto tra gli spettri delle due ROI (figura 39 a), dall'analisi di coerenza di questi (figura 39 b) e dal valore assunto dai picchi (tabella 11), si verifica che questi sono coincidenti. Per quanto concerne l'attività delle popolazioni neuronali, essa appare fortemente asincrona e ciò viene confermato osservando l'ingrandimento dei neuroni piramidali (figura 40 b). Mentre tutte le popolazioni hanno un potenziale di membrana che non raggiunga mai i valori di saturazione, nel caso dei piramidali, al contrario, si osserva che lavorano principalmente in questa zona.

<i>Massimo della PSD</i>	<i>Popolazione 1</i>	<i>Popolazione 2</i>
$C_{ps}=118.125$	7,095	7,212

Tabella 11 Valori massimi dei picchi

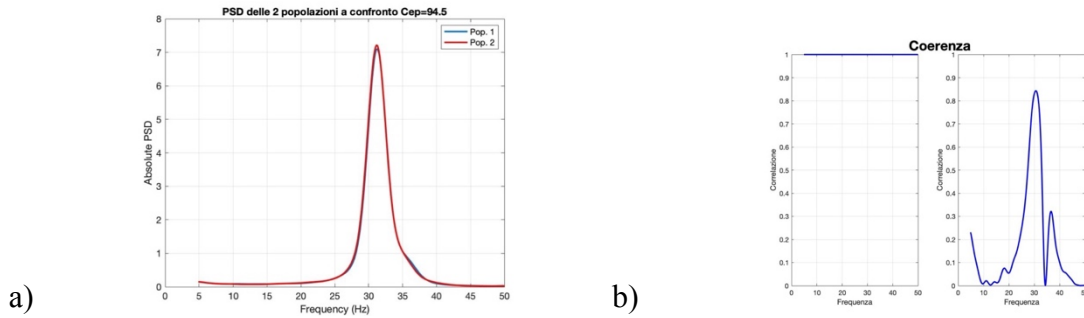


Figura 39 Nella prima figura a sinistra è riportato il confronto tra le densità spettrali di potenza delle due popolazioni. Nella seconda a destra vi è la coerenza tra i due spettri precedenti.

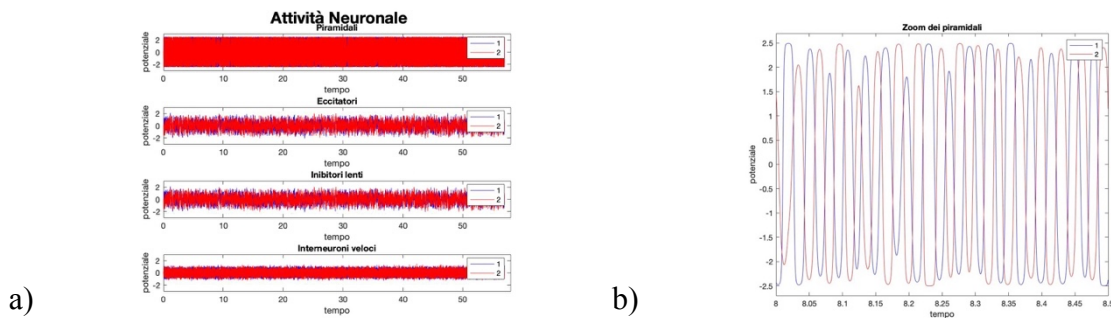


Figura 40 Nella prima immagine è rappresentata l'attività di tutte le popolazioni corticali. Nella seconda lo zoom dei soli neuroni piramidali.

Infine, per il ritmo α è stato imposto C_{ff} pari a 1.5: anche in questo caso è facile verificare che gli spettri delle due regioni sono sovrapposti (figura 41, tabella 12). Dalla simulazione dell'attività neuronale (figura 41), si ottengono risultati simili riportati in figura 29 e 36 ottenuti con il medesimo valore di C_{ff} , ma peso sinaptico differente ($W_f=20$ e $W_f=60$) per cui valgono considerazioni analoghe.

<i>Massimo della PSD</i>	<i>Popolazione 1</i>	<i>Popolazione 2</i>
$C_{ff}= 1.5$	1234,101	1218,431

Tabella 12 Valori massimi dei picchi

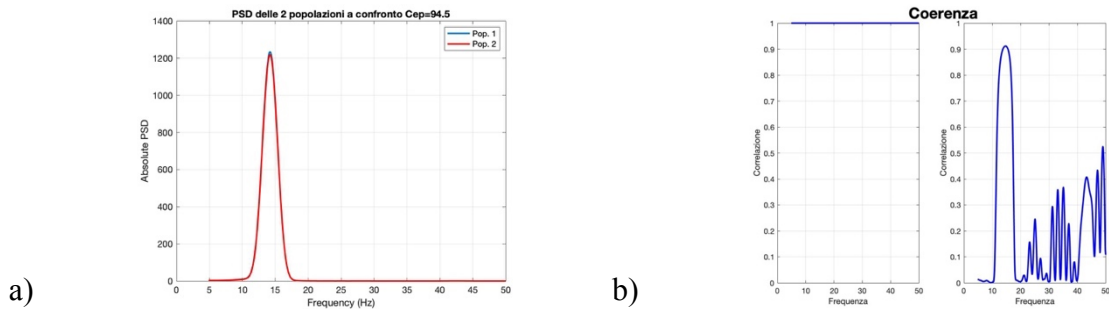


Figura 41 Nella prima figura a sinistra è riportato il confronto tra le densità spettrali di potenza delle due popolazioni. Nella seconda a destra vi è la coerenza tra i due spettri precedenti.

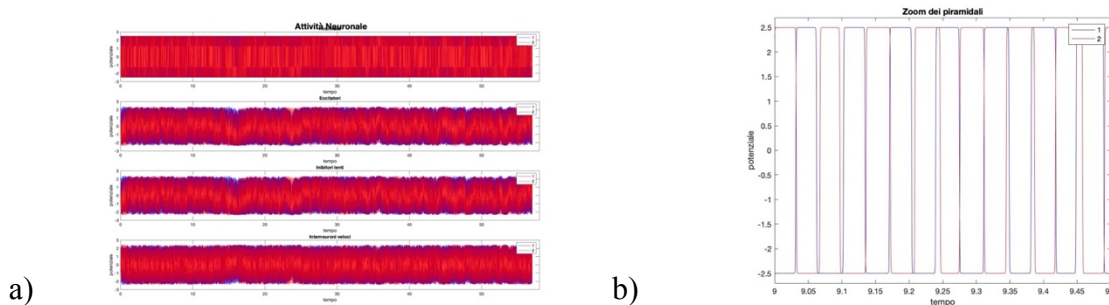


Figura 42 Nella prima immagine è rappresentata l'attività di tutte le popolazioni corticali. Nella seconda lo zoom dei soli neuroni piramidali.

4.1.3 Costanti di connettività e pesi sinaptici nel caso due popolazioni diverse

Consci dei risultati ottenuti, sono state eseguite nuove simulazioni per studiare la generazione dei ritmi nel caso di due popolazioni caratterizzate da costanti di connettività differenti. Per la prima popolazioni sono stati mantenuti i valori riportati nella tabella 2, mentre per la seconda sono stati sostituiti dai vettori costruiti in precedenza.

Per avere un riscontro, riportiamo nelle figure 43, 44 e 45 i risultati ottenuti variando i soli coefficienti C_{ep} , C_{sp} e C_{ff} ed ipotizzando che le due popolazioni si inibiscano a vicenda ($W_{f-}=20$, $W_p=0$). Emerge una prima differenza rispetto agli spettri riportati nel primo paragrafo: mentre prima variando i parametri era possibile generare picchi nelle varie bande, ora si ottengono principalmente spettri bimodali o unimodali nelle sole bande β e γ . Osservando la figura 43, in cui viene variato il parametro C_{ep} , ritroviamo andamenti molto simili tra loro e a quello presentato in figura 14: questo è in contrasto con i commenti riguardanti la figura 19, in cui per si ha uno spettro bimodale con un picco prevalente in banda β solo nel caso in cui attribuiamo al parametro valori superiori a 27.

In figura 44 sono rappresentati gli spettri relativi alla variabile C_{ps} , in cui si riscontrano situazioni differenti rispetto ai rispettivi rappresentati in figura 20: mentre nel caso precedente compare uno spettro bimodale con picchi sia in banda β che γ per valori prossimi a 67.5 e per valori superiori a quello basale si ha un ritmo γ che prevale su tutti gli altri, in questo caso abbiamo spettri che per valori inferiori ad 84.37 hanno un ritmo β che prevale, per valori superiori a prevalere è il ritmo γ .

Infine confrontando gli spettri in cui viene valutato il coefficiente C_{ff} (figura 21 e 45) si nota una netta differenza. Nel paragrafo precedente abbiamo affermato che è possibile generare un ritmo α imponendo valori molto bassi, in questo caso, invece, questo non accade. Infatti gli spettri sono presenti principalmente in banda β .

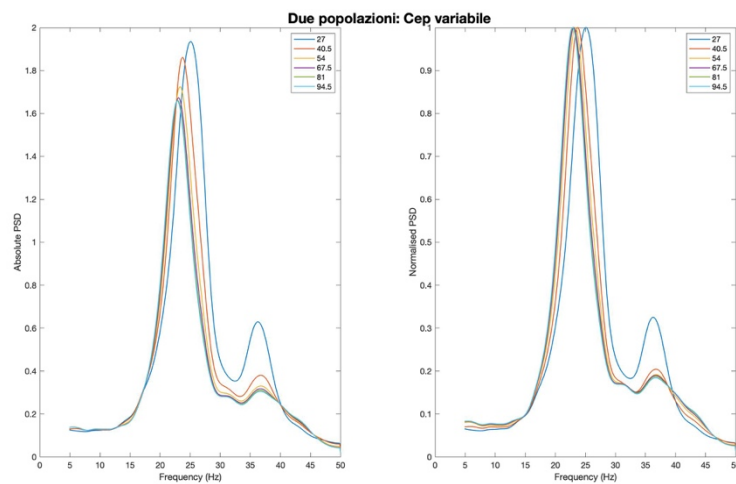


Figura 43 Spettri generati variando il coefficiente C_{ep} della popolazione 2.

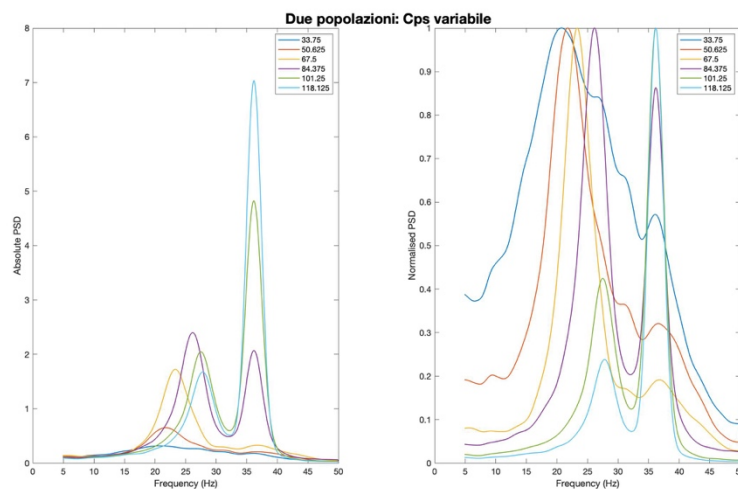


Figura 44 Spettri generati variando il coefficiente C_{ps} della popolazione 2.

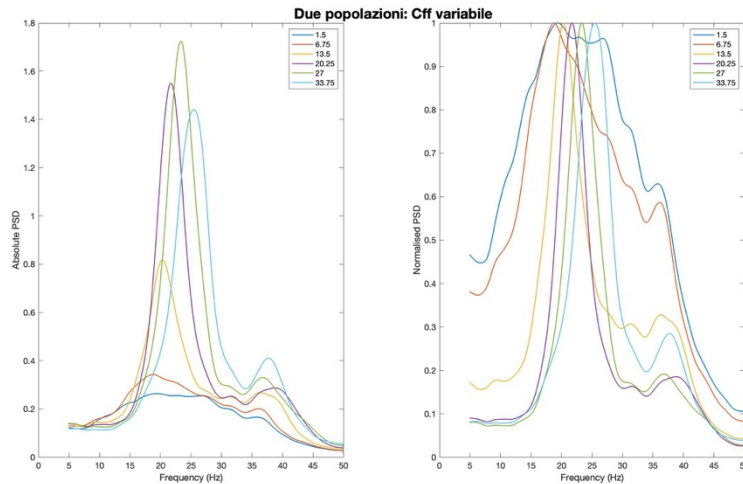


Figura 45 Spettri generati variando il coefficiente C_{ff} della popolazione 2.

Aumentando il valore del peso sinaptico degli interneuroni inibitori veloci ($\mathbf{W}_f=60$) e lasciando invariato quello dei neuroni piramidali ($\mathbf{W}_p=0$), è emerso che:

- si può generare un ritmo in banda β attribuendo a C_{fs} valori al di sotto di 6.75 (figura 46), a C_{fp} pari a 94.5 (figura 47) e a C_{pf} il valore 25 (figura 48);
- negli altri casi si ottiene la saturazione, ossia un andamento esponenziale.

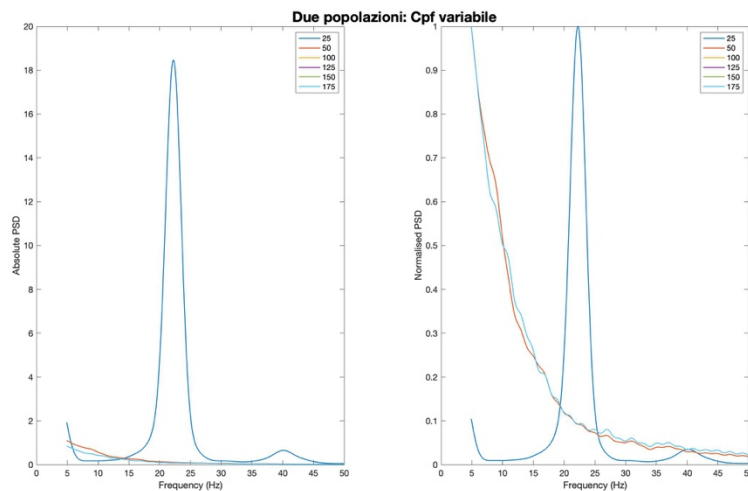


Figura 46 Spettro ottenuto al variare di C_{pf} nella popolazione 2.

Aumentando il valore del peso sinaptico dei neuroni piramidali ($\mathbf{W}_p=60$) e lasciando invariato quello degli interneuroni inibitori veloci ($\mathbf{W}_f=0$), è possibile generare ritmi in tutte le bande, nello specifico:

- si può generare un ritmo in banda β attribuendo a C_{ep} , C_{pe} , C_{sp} e C_{pf} valori al di sopra del proprio valore basale, a C_{ps} valori al di sotto del proprio valore basale, a C_{ff} i valori al di sopra di 1.5, a C_{ff} i valori al di sopra di 87.5 e a C_{fs} i valori al di sotto di 20.25;

- si può generare un ritmo in banda γ attribuendo a C_{ep} , C_{pe} , C_{sp} e C_{pf} valori inferiori al proprio valore basale, a C_{ps} valori superiori al proprio valore basale, a C_{fs} i valori superiori a 20.25;
- per C_{ff} pari a 1.5 si ha uno spettro bimodale con picchi sia in banda α che in γ .

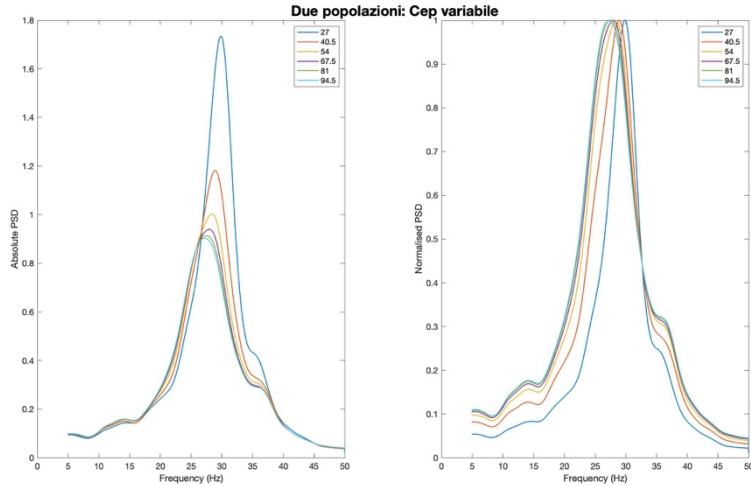


Figura 47 Spettro ottenuto al variare di C_{ep} nella popolazione 2.

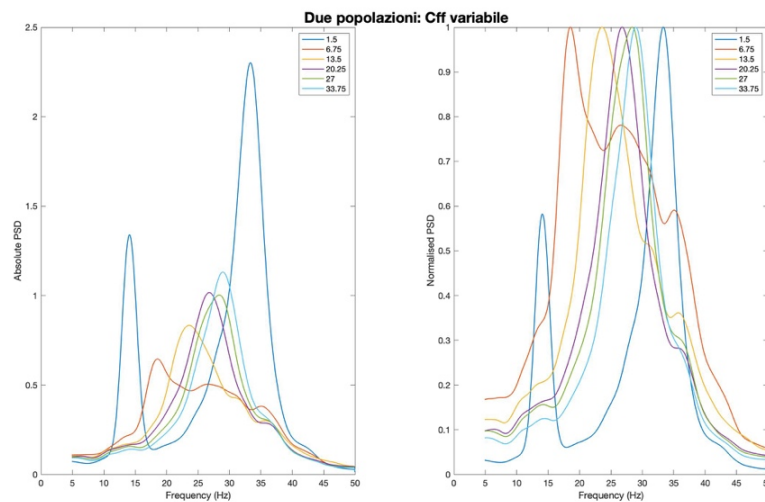


Figura 48 Spettro ottenuto al variare di C_{ff} nella popolazione 2.

Per capire come sono cambiate le dinamiche neurali nel caso di due popolazioni differenti, abbiamo operato un confronto tra gli spettri generati delle due popolazioni, analizzato la coerenza e rappresentato graficamente l'attività neuronali considerando i valori dei parametri per cui questa analisi è stata condotta anche nel caso di due popolazioni uguali.

Nel caso in cui le due popolazioni si scambiano un'inibizione moderata, ossia $W_f=20$ e $W_p=0$, abbiamo considerato:

- il caso in cui $C_{ep}=81$. Quando le due popolazioni hanno gli stessi coefficienti C_{ij} , gli spettri delle due popolazioni sono coincidenti e l'attività di tutte le popolazioni è in controfase ad eccezione dei neuroni piramidali e concentrata nelle regioni di saturazione. Possiamo constatare che questo continua ad essere vero anche nel caso

delle due popolazioni differenti come dimostrato dalle figure 49-52. La differenza principale riguarda i neuroni piramidali: infatti mentre nel caso precedente ambo le popolazione lavoravano nelle zone di saturazione, in questo secondo caso l'attività dei neuroni della popolazione 2 si concentra principalmente nella regione di saturazione inferiore.

- il caso in cui attribuiamo a Cps il valore 118.125, continuano a valere le osservazioni fatte per il caso di due popolazioni uguali: gli spettri simulati sono quasi coincidenti (figura 53 e 54); l'attività delle popolazioni neuronali appare, ancora una volta, fortemente asincrona (figura 55) e ciò viene confermato osservando l'ingrandimento dei neuroni piramidali (figura 56), che a differenza delle altre popolazioni lavorano principalmente nella zona di saturazione.

Non riportiamo i risultati riguardanti il coefficiente C_{ff} pari 1.5, perché, a differenza del caso precedente in cui compare un ritmo α , vi è la saturazione, ossia un andamento parabolico nella seconda popolazione che prevale sulla prima.

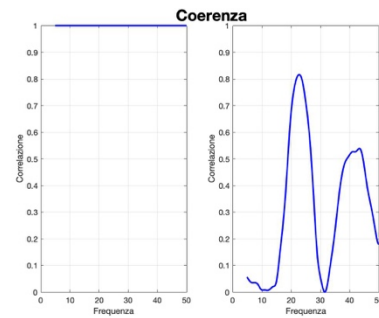
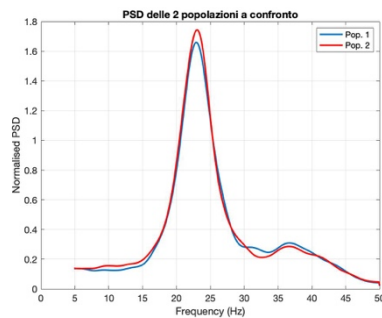


Figura 49 Confronto tra le densità spettrali di potenza delle due popolazioni. **Figura 50** Coerenza tra gli spettri simulati.

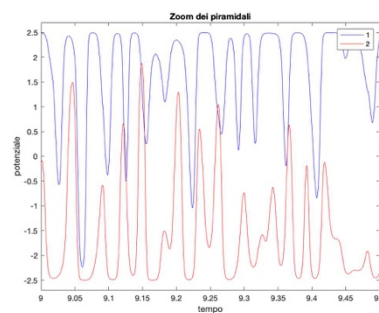
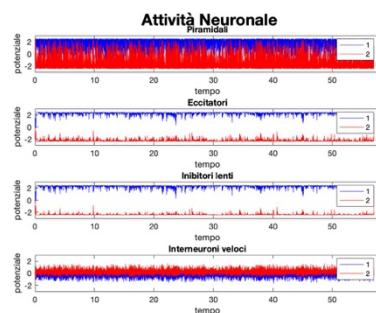


Figura 51 Attività di tutte le popolazioni corticali. **Figura 52** Zoom dell'attività dei neuroni piramidali delle due popolazioni

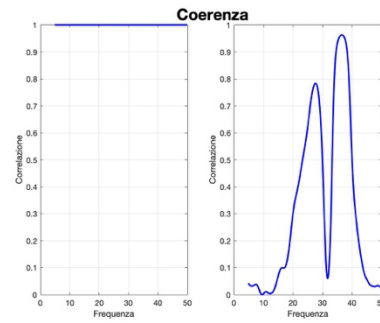
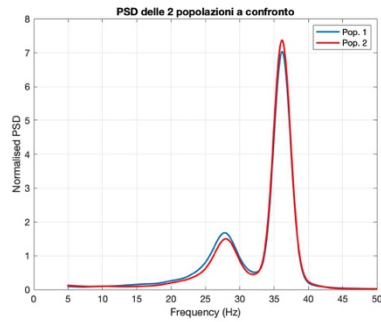


Figura 53 Confronto tra le densità spettrali di **Figura 54** Coerenza tra gli spettri simulati. potenza delle due popolazioni.

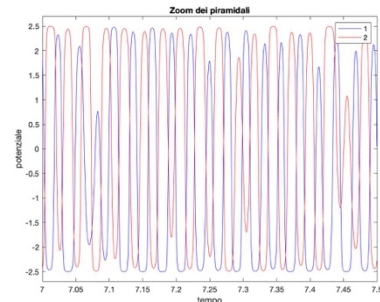
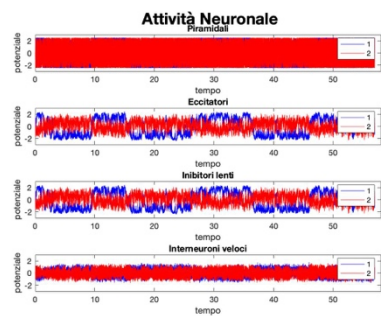


Figura 55 Attività di tutte le popolazioni corticali **Figura 56** Zoom dell'attività dei neuroni piramidali delle due popolazioni

Nel caso in cui aumentiamo questa inibizione, abbiamo considerato solo il caso in cui il parametro C_{pf} assume un valore pari ad 94.5 in quanto, come accennato in precedenza, è l'unico caso in cui si ottiene un ritmo, negli altri si ha un andamento esponenziale. Osservando gli spettri ottenuti si evince che essi hanno intensità differenti e non risultano coincidenti come nel caso precedente: quello generato dalla seconda popolazione prevale sul primo. Mentre l'attività delle popolazioni corticali resta nettamente asincrona come nel caso precedente.

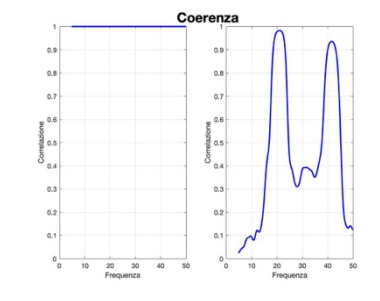
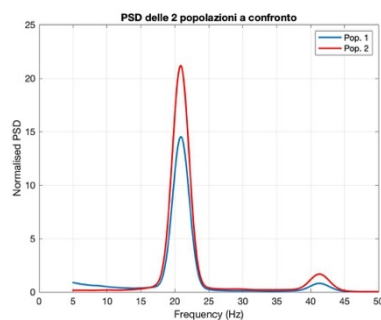


Figura 57 Confronto tra le densità spettrali di **Figura 58** Coerenza tra gli spettri simulati. potenza delle due popolazioni.

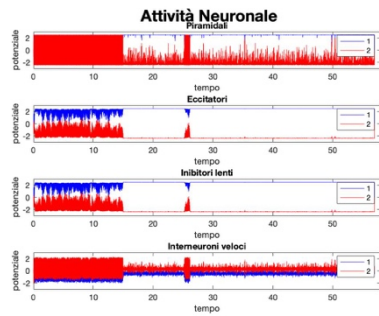


Figura 59 Attivita' di tutte le popolazioni corticali

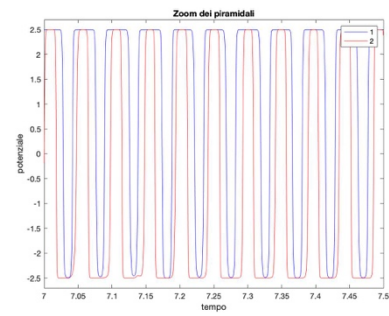


Figura 60 Zoom dell'attivita' dei neuroni piramidali delle due popolazioni

Infine nel caso in cui si ha una forte eccitazione ($W_f=0$, $W_p=60$) sono stati analizzati i casi in cui attribuiamo a:

- C_{ep} un valore pari a 94.5. Valgono le stesse considerazioni fatte in precedenza nel caso di popolazioni uguali: le densita' spettrali di potenza delle due regioni corticali (figura 61) sono molto simili, seppure l'andamento degli spettri e' completamente differente da quelli trovati in precedenza. L'attivita' delle popolazioni neuronali (figura 63) e' asincrona e concentrata nella zona di saturazione bassa (-2.5 mV) ad eccezione degli interneuroni inibitori veloci la cui attivita' si concentra intorno allo zero.

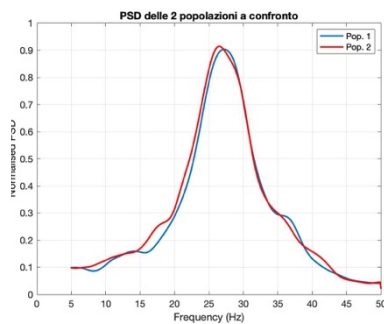


Figura 61 Confronto tra le densita' spettrali di potenza delle due popolazioni.

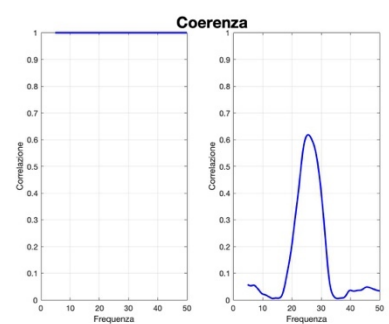


Figura 62 Coerenza tra gli spettri simulati.

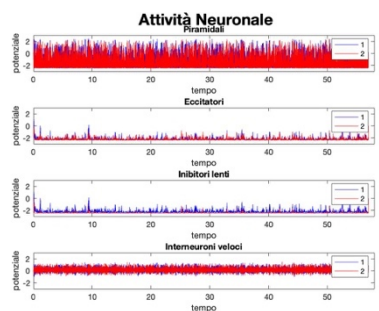


Figura 63 Attivita' di tutte le popolazioni corticali

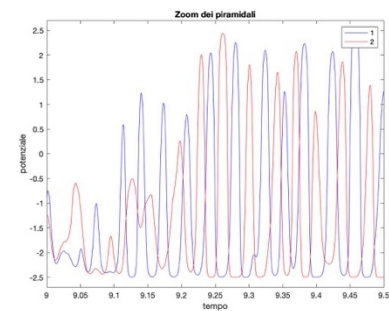


Figura 64 Zoom dell'attivita' dei neuroni piramidali delle due popolazioni

- C_{ps} un valore pari a 118.125. Anche in questo caso valgono le considerazioni fatte in precedenza anche se gli spettri delle due ROI (figura 65) non sono perfettamente coincidenti in quanto la seconda ha un picco molto più alto. L'attività delle popolazioni neuronali risulta fortemente asincrona (confermato anche dall'ingrandimento dei neuroni piramidali, figura 66) e non raggiunge mai i valori di saturazione ad eccezione dei piramidali che lavorano principalmente in questa zona.

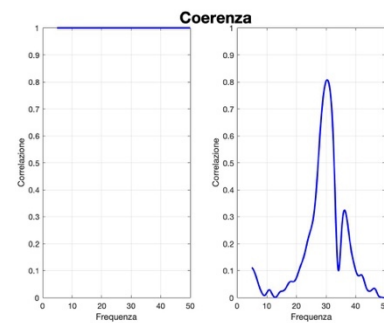
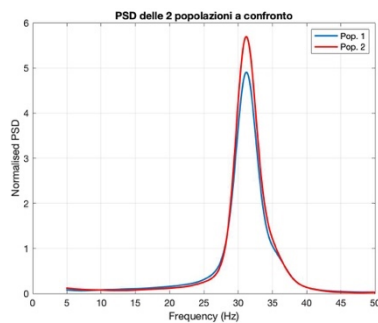


Figura 65 Confronto tra le densità spettrali di **Figura 66** Coerenza tra gli spettri simulati. potenza delle due popolazioni.

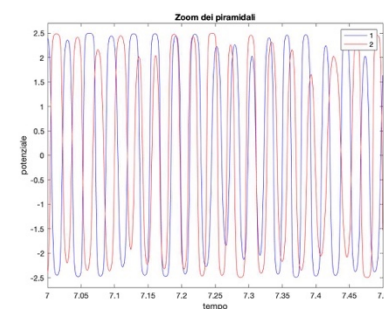
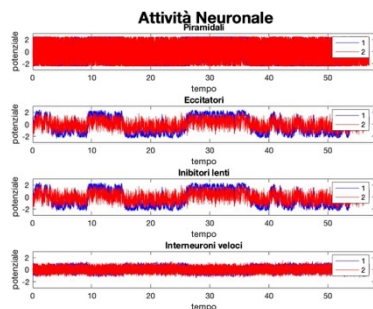


Figura 67 Attività di tutte le popolazioni corticali **Figura 68** Zoom dell'attività dei neuroni piramidali delle due popolazioni

- C_{ff} un valore pari a 1.5. In questo caso gli spettri delle due regioni sono molto diversi: la seconda ha un picco in banda α che schiaccia quello bimodale della prima (figura 69), questo fa sì che anche nel considerare l'attività neuronale (figura 71), si ha che i neuroni della popolazione 2 sovrastano quelli della popolazione 1 e per entrambe si ha una forte asincronia testimoniata dall'ingrandimento operato sulla sola popolazione dei piramidali (figura 72).

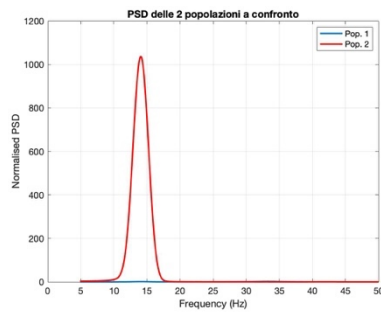


Figura 69 Confronto tra le densità spettrali di potenza delle due popolazioni.

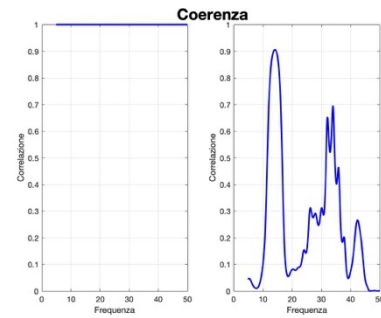


Figura 70 Coerenza tra gli spettri simulati.

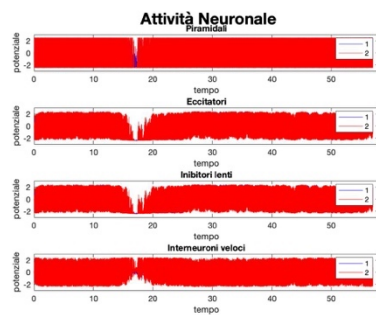


Figura 71 Attività di tutte le popolazioni corticali

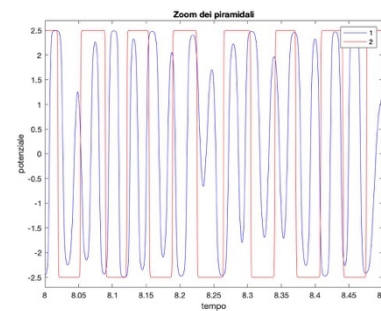


Figura 72 Zoom dell'attività dei neuroni piramidali delle due popolazioni

Questi confronti ci consentono di concludere che quando si lavora con due popolazioni differenti, si ottengono spettri molto differenti rispetto al caso in cui le due popolazioni sono simili, ma in alcuni casi si conservano i medesimi andamenti e le medesime caratteristiche (come nel caso di una forte eccitazione reciproca e di C_{ep} pari a 94.5). Queste considerazioni sono rilevanti quando, nel seguito, si dovranno scegliere i valori di primo tentativo da attribuire ai parametri.

4.2 Stima dei parametri con fitting dei dati

I dati forniti dalla Fondazione Santa Lucia IRCCS di Roma sono stati utilizzati per valutare, attraverso gli algoritmi descritti nel capitolo precedente, le connessioni fra le regioni corticali e stimarne approssimativamente il valore.

Tale analisi ha previsto, come accennato, l'introduzione di un ingresso costante eccitatorio che simulasse il task motorio o i potenziali post-sinaptici provenienti da altre regioni corticali; è stata definita una funzione costo (che permetta di stimare l'errore commesso dal modello rispetto ai segnali reali) minimizzata ricorrendo alla function `fminsearch`, già implementata in Matlab.

I parametri utilizzati per la minimizzazione sono le costanti di connettività C_{ij} , i pesi sinaptici intracorticali W_j e intercorticali W_{ij} e l'ampiezza dello stimolo d'ingresso (v_m) di cui è ignota l'intensità.

Se si volesse fare il fitting dell'intera rete neurale, utilizzando un unico algoritmo e considerando tutte e sei le regioni corticali prese in esame e le diverse risposte dovute ai compiti motori, sarebbe necessaria l'introduzione di un numero eccessivo di parametri e il costo computazionale risulterebbe troppo elevato. Per questo si è ritenuto opportuno eseguire dei fitting preliminari delle singole aree in condizioni basali e con ingresso nullo così da riutilizzare i parametri ottenuti per le successive simulazioni in cui verranno considerati l'ingresso e si cercherà di connettere le ROI 3-4 con le ROI 5-6 saranno connesse le sei ROI. Si lascerà a lavori futuri il compito di ottimizzare le connessioni tra queste quattro popolazioni e la possibile connessione con le ROI 1-2.

4.2.1 Fitting in condizioni basali

In questo paragrafo vengono presentati i risultati ottenuti dal fitting preliminare delle singole aree corticali in condizioni basali, ossia quando il soggetto è a riposo, e con ingresso nullo. Da questi emerge che il modello riesce a riprodurre bene gli spettri dei tracciati reali, rispettando le frequenze in cui è centrato il picco. Si è cercata la soluzione ottimale impostando come parametri liberi, tutti i parametri di connessione C_{ij} , i pesi sinaptici W_j e i reciproci delle costanti di tempo a . I valori di partenza utilizzati per tali parametri variano a seconda delle ROI considerate e saranno contenuti in apposite tabelle. Successivamente, sono stati analizzati accuratamente i valori ottenuti dal processo di minimizzazione della funzione errore che sono stati utilizzati come parametri di primo tentativo per le simulazioni finali.

Per le regioni della corteccia primaria, è stato molto difficile riuscire ad ottenere un buon fitting, in quanto essa non prevede connessioni eccitatorie o inibitorie tra le due ROI, per questo è stato usato un approccio differente: sono stati condotti dei fitting preliminari in cui si è supposto che queste connessioni esistano e una volta ottenuti risultati soddisfacenti, sono stati utilizzati i parametri ottenuti per eseguire nuove prove nelle quali sono stati annullati sia W_f sia W_p . Purtroppo i risultati di queste ultime sperimentazioni non hanno avuto un esito positivo indi per cui sono stati presentati e si rimanda a lavori futuri il compito di ottenere una stima utilizzando i parametri ottenuti in queste sperimentazioni preliminari.

I parametri utilizzati (tabella 13) per queste simulazioni sono stati scelti considerando i risultati ottenuti dall'analisi di sensibilità per la generazione dei ritmi ed in particolare considerando che gli spettri reali in condizioni basali e con ingresso nullo presentano un picco in banda β .

Supponendo che le costanti di connettività siano le stesse per entrambe le ROI e che i pesi sinaptici che collegano i neuroni piramidali delle due aree siano nettamente superiori a quelli degli interneuroni inibitori, gli spettri simulati dal modello (rappresentati dalla curva in rosa, figura 74) ricalcano in maniera ottimale quelli reali (rappresentati in verde, figura 74), infatti l'errore di stima commesso è molto basso (1.65) e dai risultati ottenuti calcolando la coerenza (figura 75 b).

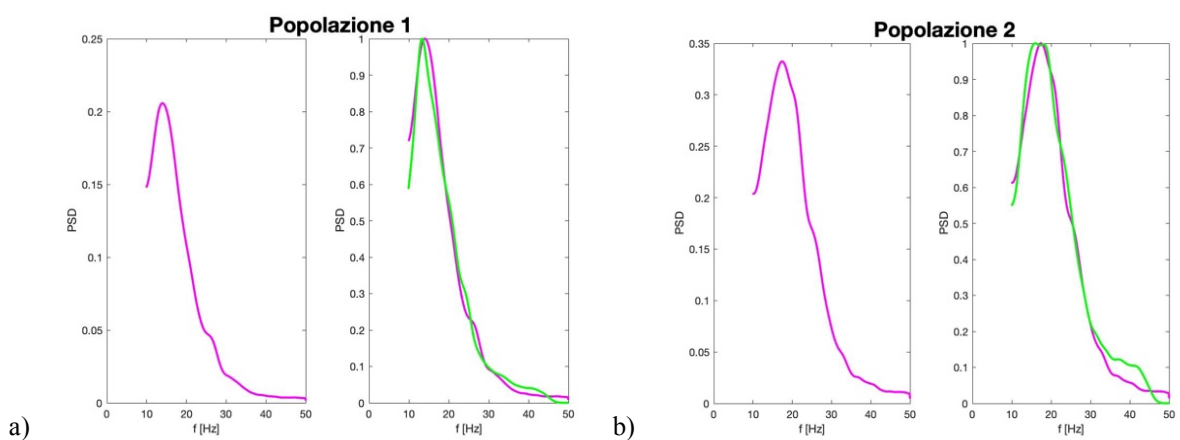


Figura 73 a) Rappresenta gli spettri della ROI 1. **b)** Rappresenta gli spettri della ROI 2. In rosa sono rappresentati gli spettri simulati dal modello, in verde quelli reali.

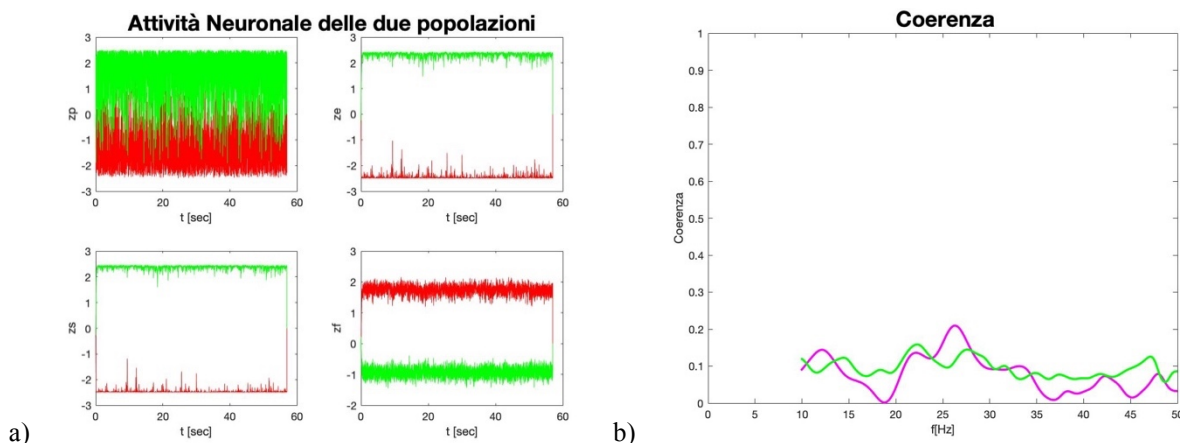


Figura 74 a) Simulazione delle attività delle popolazioni neuronali delle due ROI. In rosso sono rappresentati gli andamenti dei neuroni della ROI 1, in verde quelli della ROI 2. **b)** Coerenza tra gli spettri simulati delle ROI 1 e 2.

Osservando i risultati ottenuti sull'attività delle popolazioni corticale delle due ROI (figura 74 a) emerge che è fortemente asincrona e concentrata nelle zone di saturazione: in particolare la ROI 1 lavora nella zona a saturazione negativa, al contrario la ROI 2 nella zona a saturazione alta. Fanno eccezione gli interneuroni inibitori veloci in cui si verifica un capovolgimento. Pur essendo molto soddisfacenti, tali risultati non sono pertinenti con il modello proposto, in quanto prevedono l'esistenza di connessioni tra le due ROI il che è in contrasto con quanto emerso dall'analisi di coerenza eseguita. I parametri trovati (tabella 14), ad eccezione dei pesi sinaptici, potranno essere utilizzati in futuro come valori di primo tentativo.

<i>Parametri di primo tentativo</i>	<i>Valori ROI 1-2</i>	<i>Unità di misura</i>
C_{ep}	50	-
C_{pe}	50	-
C_{sp}	50	-
C_{ps}	67,5	-
C_{fp}	27	-
C_{fs}	50	-
C_{pf}	100	-
C_{ff}	27	-
W_f	20	-
W_p	60	-
a_p	75	s^{-1}
a_s	30	s^{-1}
a_f	300	s^{-1}

Tabella 13 Tabella contenente i valori di primo tentativo per le ROI 1-2 utilizzati per il fitting.

<i>Parametri stimati</i>	<i>ROI 1</i>	<i>ROI 2</i>	<i>Unità di misura</i>
C_{ep}	65,8	32.75	-
C_{pe}	52.25	54.46	-
C_{sp}	77.15	37.09	-
C_{ps}	78.8	68.13	-
C_{fp}	27.82	28.67	-
C_{fs}	31.83	48.19	-
C_{pf}	103.12	138.13	-
C_{ff}	22.79	23.7	-
W_f	20.44	22.91	-
W_p	52.78	78.24	-
a_p	50.53	50.53	s^{-1}
a_s	25.15	25.15	s^{-1}
a_f	266.49	266.49	s^{-1}

Tabella 14 Parametri stimati per le ROI 1-2

La stima dei parametri riguardanti le ROI 3-4 e 5-6 può ritenersi definitiva e soddisfacente in quanto queste aree sono fortemente interconnesse indi per cui i valori dei pesi sinaptici sono non nulli.

Per il fitting delle ROI 3-4, il cui spettro reale è bimodale e si trova principalmente in banda α e β , si è ipotizzato che i valori delle costanti di connettività siano diversi per le due aree, mentre i valori dei pesi sinaptici che collegano le popolazioni delle due aree siano uguali (tabella 15).

Gli spettri simulati dal modello (figura 75) ricalcano in maniera abbastanza fedele quelli reali come dimostrato anche dal basso valore dell'errore commesso durante la stima (1.53) e la coerenza (figura 77).

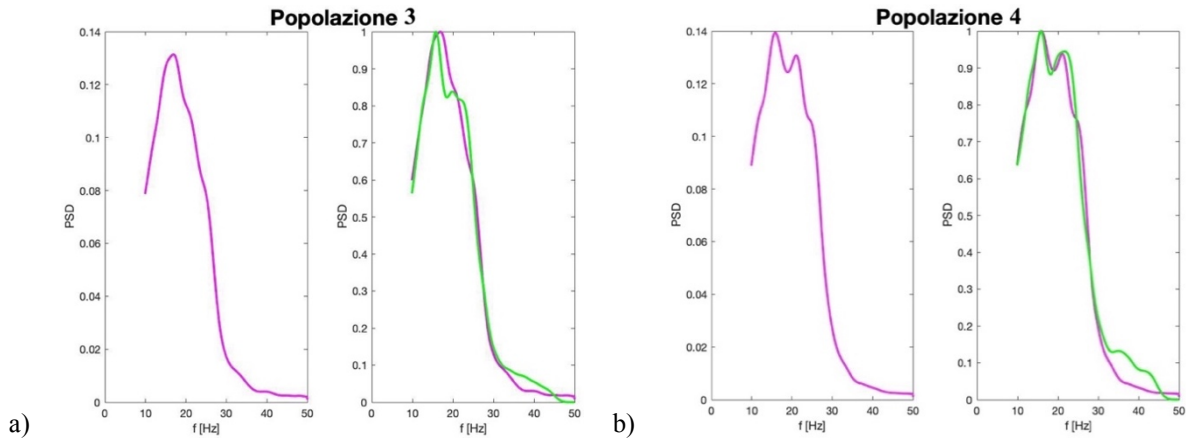


Figura 75 a) Spettri della ROI 3. **b)** Spettri della ROI 4. In rosa sono rappresentati gli spettri simulati dal modello, in verde quelli reali.

Se si osservano le simulazioni ottenute valutando l'attività delle popolazioni corticali delle ROI (figura 76), si nota che i potenziali dei neuroni piramidali e degli interneuroni inibitori lenti variano all'interno del range ± 2.5 mV, mentre le altre popolazioni non raggiungono mai tali valori: i potenziali degli interneuroni eccitatori della ROI 4 e quelli degli interneuroni inibitori lenti, addirittura, risultano confinanti intorno allo zero.

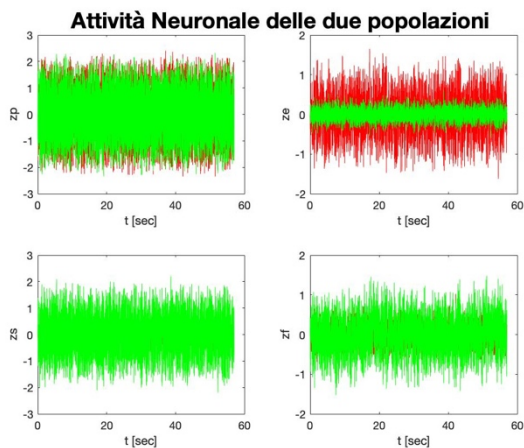


Figura 76 Simulazione delle attività delle popolazioni neuronali delle due ROI. In rosso sono rappresentati gli andamenti dei neuroni della ROI 3, in verde quelli della ROI 4.

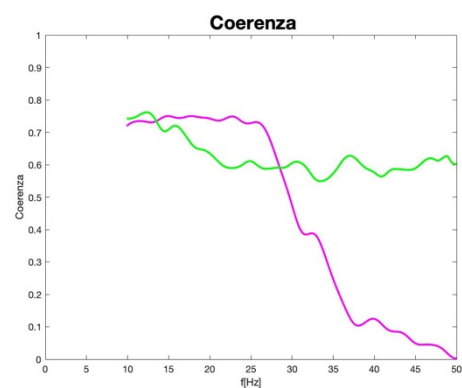


Figura 77 Coerenza tra gli spettri simulati delle ROI 3 e 4.

Calcolando il valori medio dei potenziali tutte le popolazioni neuronali risultano tutti negativi e prossimi allo zero:

Media	z_p	z_e	z_s	z_f
ROI 3	-0.0099	-0.0148	-0.0066	-0.0030
ROI 4	-0.0013	-0.0003	-0.0035	-0.0072

Tabella 14 Valori medi dei potenziali

Tenendo conto dei valori parametri stimati (ponendo maggiore attenzione ai pesi sinaptici) e dell'attività delle singole popolazioni corticali (figura 76), si può affermare che l'area "sana" è molto più attiva di quella affetta e che rinforza le proprie sinapsi: da un confronto diretto tra i parametri di primo tentativo (tabella 15) e quelli stimati (tabella 16), si nota che sono notevolmente variati, in particolare i pesi sinaptici degli interneuroni inibitori veloci della ROI 3 diminuiscono mentre quelli della ROI 4 aumentano, per i pesi sinaptici dei neuroni piramidali accade l'esatto opposto. Questo ci permette di affermare che la regione sana (ROI 4) invia una forte inibizione a quella affetta (ROI 3) che, invece, le invia una forte eccitazione.

<i>Parametri di primo tentativo</i>	<i>Valori ROI 3</i>	<i>Valori ROI 4</i>	<i>Unità di misura</i>
C_{ep}	50	25	-
C_{pe}	50	25	-
C_{sp}	50	25	-
C_{ps}	70	35	-
C_{fp}	20	10	-
C_{fs}	50	25	-
C_{pf}	60	30	-
C_{ff}	10	10	-
W_f	20	20	-
W_p	20	20	-
a_p	75	75	s^{-1}
a_s	30	30	s^{-1}
a_f	300	300	s^{-1}

Tabella 15 Tabella contenente i valori di primo tentativo per le ROI 3-4 utilizzati per il fitting.

<i>Parametri stimati</i>	<i>ROI 3</i>	<i>ROI 4</i>	<i>Unità di misura</i>
C_{ep}	32.83	5.72	-
C_{pe}	11.9	5.69	-
C_{sp}	13.56	53.55	-
C_{ps}	6.94	58.76	-
C_{fp}	10.19	5.45	-
C_{fs}	43.85	40.55	-
C_{pf}	40.57	27.6	-
C_{ff}	23.88	5.82	-
W_f	5.05	52.07	-
W_p	18	5.96	-
a_p	73.01	73.01	s^{-1}
a_s	27.9	27.9	s^{-1}
a_f	293.57	293.57	s^{-1}

Tabella 16 Parametri stimati per le ROI 3-4

Anche per le ROI 5-6, che presentano uno spettro reale unimodale che si sviluppa in banda β , si sono stati imposti che i valori di primo tentativo abbiano costanti di connettività diversi per le due aree e che i pesi sinaptici degli interneuroni inibitori veloci siano non nulli a differenza dei piramidali (tabella 18).

<i>Parametri di primo tentativo</i>	<i>Valori ROI 5</i>	<i>Valori ROI 6</i>	<i>Unità di misura</i>
C_{ep}	5	6	-
C_{pe}	30	50	-
C_{sp}	80	210	-
C_{ps}	50	70	-
C_{fp}	10	30	-
C_{fs}	50	50	-
C_{pf}	35	50	-
C_{ff}	10	20	-
W_f	20	20	-
W_p	0	0	-
a_p	75	75	s^{-1}
a_s	30	30	s^{-1}
a_f	300	300	s^{-1}

Tabella 17 Tabella contenente i valori di primo tentativo per le ROI 5-6 utilizzati per il fitting.

<i>Parametri stimati</i>	<i>ROI 5</i>	<i>ROI 6</i>	<i>Unità di misura</i>
C_{ep}	34.11	1.02	-
C_{pe}	49.58	99.4	-
C_{sp}	35.13	2183.25	-
C_{ps}	157.06	90.88	-
C_{fp}	77.74	36.29	-
C_{fs}	80.16	59.5	-
C_{pf}	34.07	83.94	-
C_{ff}	22.3	36.56	-
W_f	4	184.87	-
W_p	14.04	163.95	-
a_p	57.77	57.55	s^{-1}
a_s	27.72	27.72	s^{-1}
a_f	362.2	362.2	s^{-1}

Tabella 18 Parametri stimati delle ROI 5-6

Gli spettri simulati dal modello (figura 78) sono molto simili a quelli reali come dimostrato anche dal basso valore dell'errore commesso durante la stima (2.54). Osservando i valori dei parametri stimati, riportati in tabella 19, si nota che sono notevolmente variati, in particolare i pesi sinaptici della ROI 6 sono molto alti il che, ancora una volta, convalida l'idea iniziale secondo la quale l'area "sana" soccorre quella affetta nello svolgere le proprie funzioni. Questo viene ulteriormente confermato dalle simulazioni ottenute valutando l'attività delle popolazioni corticali delle ROI. Esse variano all'interno del range di ± 2.5 mV e presentano un'attività asincrona (non si può affermare lo stesso per gli interneuroni inibitori lenti). Il dato interessante è che il valore del potenziale dei neuroni eccitatori della ROI 6 è praticamente nullo, mentre quelli dei neuroni piramidali e degli interneuroni lenti sovrasta i potenziali della ROI 5. Questo dimostra che l'area sana è molto più attiva di quella affetta ad eccezione delle popolazioni di interneuroni inibitori veloci e di interneuroni eccitatori.

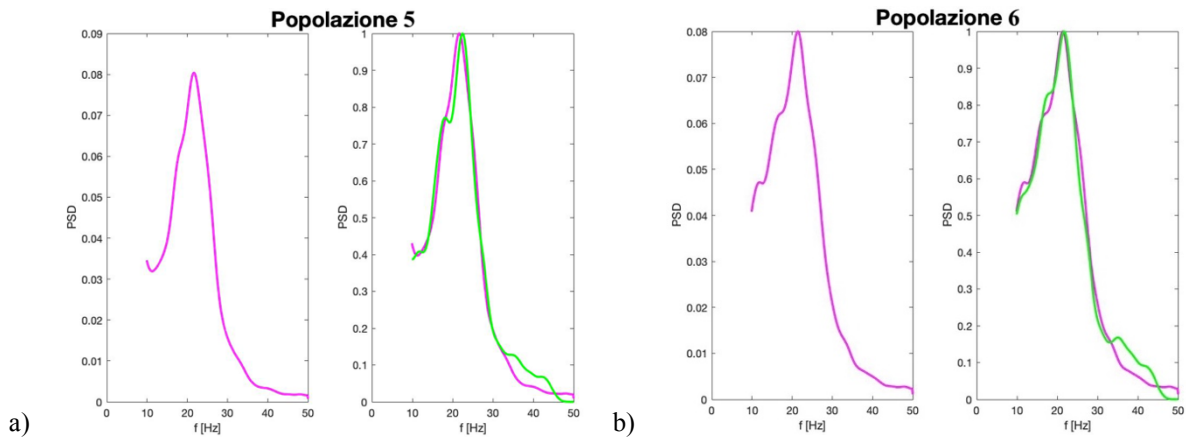


Figura 78 a) Spettri della ROI 5. b) Spettri della ROI 6. In rosa sono rappresentati gli spettri simulati dal modello, in verde quelli reali.

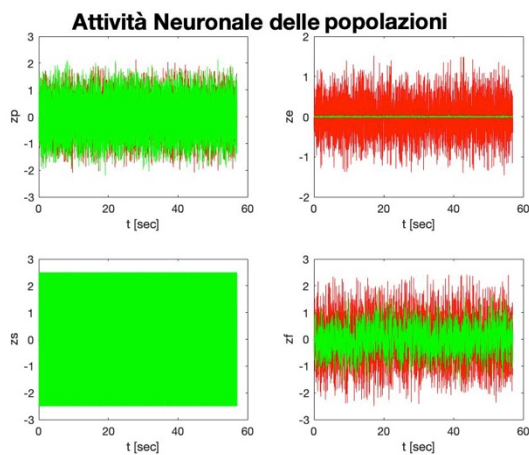


Figura 79 Simulazione delle attività delle popolazioni neuronali delle due ROI. In rosso sono rappresentati gli andamenti dei neuroni della ROI 5, in verde quelli della ROI 6.

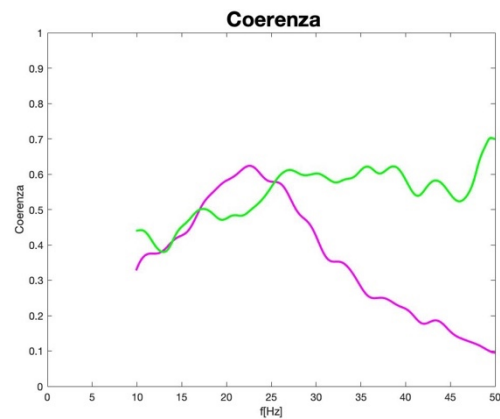


Figura 80 Coerenza tra gli spettri simulati delle ROI 5 e 6.

Calcolando il valori medio dei potenziali tutte le popolazioni neuronali risultano prossimi allo zero:

Media	z_p	z_e	z_s	z_f
ROI 5	-0.0018	-0.0039	-0.0040	0.0066
ROI 6	-0.0004	0	-0.0107	0.0048

Tabella 19 Valori medi dei potenziali

4.2.2 Fitting dei dati durante task motorio e connessione delle sei ROI

I risultati delle sperimentazioni precedenti sono stati ottenuti ipotizzando che il soggetto sia in condizioni di riposo e che gli ingressi, ossia stimoli provenienti da altre regioni corticali non comprese nel modello, siano nulli. Queste due ipotesi sono molto restrittive e hanno semplificato in modo significativo la problematica. In questa ultima fase sperimentale, al fine di simulare la risposta motoria, sono state aggiunte ulteriori variabili, quali le connessioni intercorticali tra le varie regioni d'interesse e un ingresso non nullo. Gli spettri (reali e simulati) indicano, in termini di densità spettrale di potenza, la risposta delle regioni attive quando al soggetto viene chiesto di svolgere un semplice compito motorio, come ad esempio muovere tre dita della mano.

Come parametri di primo tentativo sono stati utilizzati quelli stimati nelle precedenti analisi. Gli esiti non sono stati così performanti, soprattutto quelli riguardanti i pesi sinaptici intercorticali che collegano le ROI 3-4 e le ROI 5-6: questo è amputabile alla complessità del problema, all'eccessiva durata delle singole prove (il che comporta un numero di simulazioni inferiore) e al fatto che non esistano in letteratura studi che forniscano valori indicativi da cui partire.

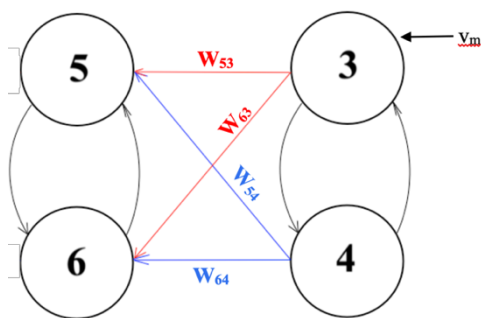


Figura 81 Schema che rappresenta le connessioni considerate in queste simulazioni.

Il modello proposto in figura 18, ipotizza che gli eventuali input motori interessino le aree della corteccia premotoria (ROI 3 e 4) che a loro volta lo trasmettano alle altre aree. Dunque, è necessario stimare non solo i pesi sinaptici ma anche i potenziali di membrana post-sinaptici delle ROI 3-4 in quanto rappresentano l'ingresso alle ROI 5-6.

Come parametri di primo tentativo (costanti di connettività C_{ij} , i pesi sinaptici W_j e i reciproci delle costanti di tempo a) sono stati usati quelli riportati in

tabella 16, mentre come ingresso è stato scelto il seguente vettore 2×3 :

$$v_m = \begin{bmatrix} 0 & 200 & 10 \\ 0 & 10 & 200 \end{bmatrix}$$

È stato simulato il task motorio assegnando un valore di input elevato alla ROI che sembra coinvolta: la prima colonna rappresentano gli input nel caso in cui a muoversi è la mano affetta, la seconda quelli dovuti al movimento dell'area sana.

Dopo diverse iterazioni gli spettri ottenuti (figura 82) non ricalcano completamente quelli reali, ma presentano diversi punti in comune: le densità spettrali di potenza durante lo svolgimento dei task diminuiscono molto rispetto alla condizione basale ed in particolare l'area affetta ha un'intensità minore rispetto alla sana. Questo rispetta quanto ipotizzato in precedenza e per tanto è da ritenersi un buon esito.

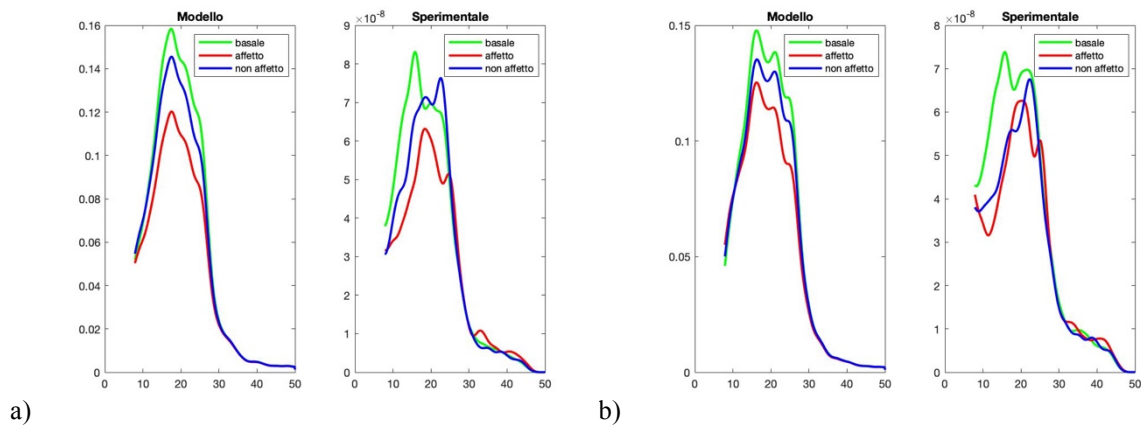


Figura 492 a) Spettri della ROI 3: a sinistra vi sono gli spettri simulati dal modello, a destra i reali. **b)** Spettri della ROI 4: a sinistra vi sono gli spettri simulati dal modello, a destra i reali.

In figura 83, viene proposto un confronto diretto tra gli spettri simulati dal modello e quelli reali, mentre in figura 84 viene calcolata la loro coerenza tra gli spettri delle due ROI: è evidente che siamo ancora lontani da un fitting ottimale (il valore della funzione costo minimizzata è pari a 14.42), ma continuando nelle sperimentazioni, probabilmente è possibile ottenere risultati più performanti.

Sono stati memorizzati i valori dei potenziali post-sinaptici dei neuroni piramidali in un apposito vettore di cui è stata calcolata la media (tabella 20).

<i>Media di z_p</i>	<i>Basale</i>	<i>Affetta</i>	<i>Non Affetta</i>
ROI 3	-0.0087	0.1826	-0.5193
ROI4	-0.0015	0.7155	0.4329

Tabella 20 Valori medi di z_p

Tali valori ci indicano che la ROI 4 ha valori più alti rispetto alla ROI 3, il che conferma che l'attività dell'area affetta è supportata da quella sana durante lo svolgimento del compito motorio.

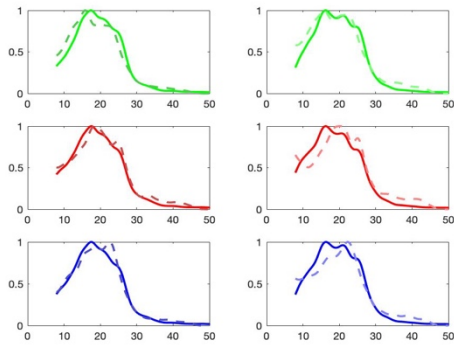


Figura 83 Confronti tra le densità spettrali normalizzate simulate e reali. A destra sono relativi alla ROI 3, a sinistra alla ROI 4. Sull'asse delle ascisse consideriamo le frequenze, mentre sulle ordinate le intensità normalizzate.

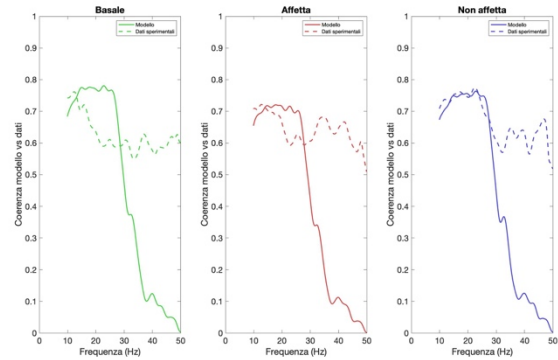


Figura 84 Coerenza tra gli spettri delle ROI 3-4.

<i>Parametri stimati</i>	<i>ROI 3</i>	<i>ROI 4</i>	<i>Unità di misura</i>
C_{ep}	34.89	5.55	-
C_{pe}	12.01	5.46	-
C_{sp}	13.94	53.58	-
C_{ps}	6.92	53.97	-
C_{fp}	10.38	5.25	-
C_{fs}	45.03	40.91	-
C_{pf}	44.06	28.35	-
C_{ff}	22.82	5.67	-
W_f	5.02	52.47	-
W_p	18	5.96	-
a_p	71.45	71.45	s^{-1}
a_s	32.83	32.83	s^{-1}
a_f	293.44	293.44	s^{-1}

Tabella 21 Parametri stimati delle ROI 3-4

$$v_m = \begin{bmatrix} 0 & 61,6 - 2,45 \\ 0 & 199,13 & 131,38 \end{bmatrix}$$

I parametri stimati sono leggermente variati: in particolare si sono rafforzate le connessione degli interneuroni inibitori veloci della ROI 4 e diminuite quelle della ROI 3: possiamo concludere che l'area sana inibisce maggiormente quella affetta da cui riceve una forte eccitazione.

I parametri riportati in tabella 18 e il vettore contenente i potenziali post-sinaptici trovati nella precedente simulazione sono stati utilizzati come parametri di primo tentativo per la stima dei pesi intercorticali W_{ij} (che legano le ROI 3-4 con le ROI 5-6). Come valori di partenza dei pesi sinaptici sono stati impostati:

<i>Pesi sinaptici</i>	<i>Valori</i>
W_{53}	100
W_{63}	100
W_{54}	100
W_{64}	100

Come accennato più volte, anche in questo caso non si sono avuti risultati soddisfacenti, ma nel caso degli spettri simulati della ROI 6 (figura 85 b) si ritrovano caratteristiche simili a quelle riscontrate in quelli reali: l'area affetta ha una potenza che, nonostante sia minore di quella basale, è superiore a quella dell'area sana. Il fitting non è stato perfetto ed anche l'errore risulta sensibilmente alto (60.63) che è evidente maggiormente negli spettri simulati della ROI 5. Si osserva che la potenza dell'area non affetta è maggiore di quella affetta, il che è in contraddizione con gli spettri reali. Questo, probabilmente, è imputabile alla minimizzazione della funzione costo o ai parametri sperimentali ottenuti dalle precedenti analisi. Infatti, agli errori accumulati in precedenza si aggiungono quelli legati al fitting attuale.

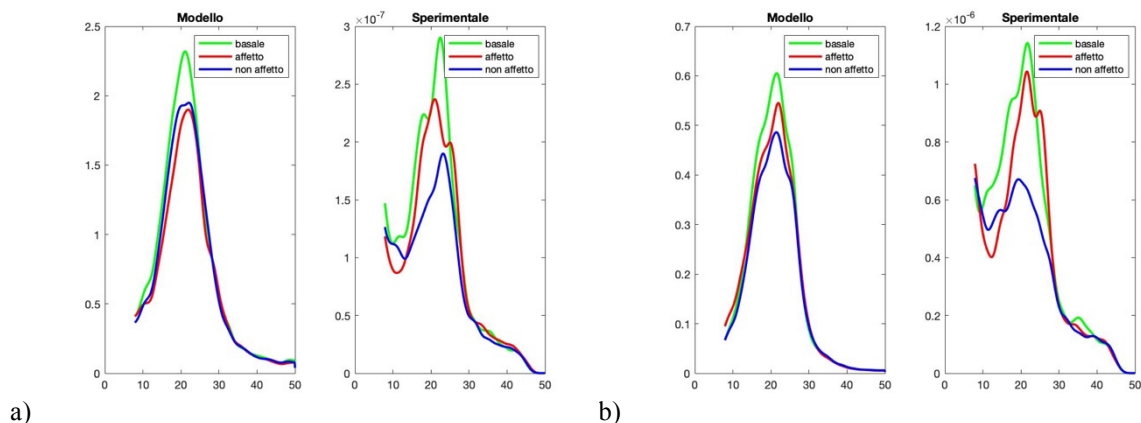


Figura 85 a) Spettri della ROI 5: a sinistra vi sono gli spettri simulati dal modello, a destra i reali. **b)** Spettri della ROI 6: a sinistra vi sono gli spettri simulati dal modello, a destra i reali.

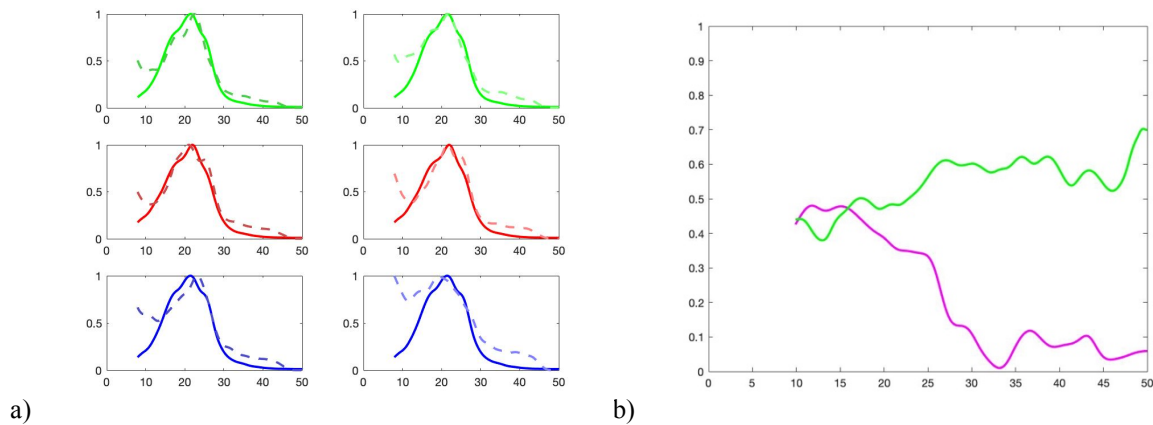


Figura 86 a) Confronti tra le densità spettrali normalizzate simulate e reali. A destra sono relativi alla ROI 5, a sinistra alla ROI 6 Sull'asse delle ascisse consideriamo le frequenze, mentre sulle ordinate le intensità normalizzate. **b)** Coerenza tra gli spettri.

Dal confronto delle densità spettrali di potenza normalizzate (figura 86 a) viene confermato quanto appena affermato: si ha un fitting accettabile per gli spettri in condizioni basali e per quelli riguardanti le ROI affette, mentre devono essere ottimizzati quelli riguardanti l'area sana. I valori dei parametri ottenuti alla fine delle simulazioni sono riportati in tabella:

<i>Parametri stimati</i>	<i>ROI 5</i>	<i>ROI 6</i>	<i>Unità di misura</i>
C_{ep}	39.1	1.2	-
C_{pe}	53.9	107.4	-
C_{sp}	36	2685.9	-
C_{ps}	155.6	104.7	-
C_{fp}	72.3	36.7	-
C_{fs}	127.8	78.3	-
C_{pf}	42.7	95.5	-
C_{ff}	10.2	30.4	-
W_f	4.22	158.68	-
W_p	19.09	169.1	-
a_p	59.73	59.73	s^{-1}
a_s	26.3	26.3	s^{-1}
a_f	419.8	419.8	s^{-1}

Tabella 22 Parametri stimati per le ROI 5-6.

<i>Pesi sinaptici stimati</i>	<i>Valori</i>
W_{53}	50.88
W_{63}	94.01
W_{54}	98.43
W_{64}	80.2

Tabella 23 Pesi intercorticali tra le ROI 3-4 e 5-

6

Capitolo 5: Conclusione

5.1 Obiettivi raggiunti

Lo scopo di questo lavoro di tesi è di simulare l'attività neuroelettrica di sei regioni corticali in soggetti con lesione unilaterale sfruttando le caratteristiche e i vantaggi di un modello a massa neuronale. È stato un lavoro abbastanza arduo non esistendo in letteratura studi affini che potessero fornire dati sperimentali o direttive precise. Nonostante le difficoltà incontrate molti degli obiettivi prefissati sono stati raggiunti, in alcuni casi, con esiti abbastanza soddisfacenti. Il modello implementato da Ursino e altri [19] ha permesso lo studio della generazione di spettri unimodali e bimodali nelle varie bande permettendo di valutare l'influenza dei parametri di modello, quali le costanti di connettività e i pesi sinaptici intracorticali sia quando si lavora con due popolazioni uguali (che equivalgono ad un'unica popolazione in cui sono presenti sinapsi autoninibitorie ed autoeccitatorie) sia con due popolazioni che differiscono per un parametro. Ciò ha permesso di acquisire maggiori competenze nella scelta dei parametri di primo tentativo per il fitting dei dati reali e le successive simulazioni.

Le tecniche di fitting e di stima hanno permesso di simulare gli spettri reali in condizioni basali e con ingresso nullo commettendo errori al di sotto del 2%. Queste sperimentazioni hanno permesso in parte di convalidare l'ipotesi secondo la quale l'area sana, rinforzando le proprie connessioni nella maggior parte delle ROI, aiuta quella affetta nella trasmissione delle informazioni.

Infine, si è cercato di connettere quattro regioni, riuscendo a fittare in maniera soddisfacente gli spettri reali dell'area premotoria e ricavare i valori dei potenziali di membrana post-sinaptici da esse generati e che in studi futuri possono essere utilizzati come ingresso alle altre regioni. Sono stati ricavati dei valori dei pesi sinaptici intercorticali, che seppur lontani da quelli ottimali, possono essere utilizzati come valori di primo tentativo in lavori futuri.

5.2 Limiti del modello

Un modello matematico è un'approssimazione della realtà, per questo non riesce sempre a riprodurla perfettamente. Questo limite si è manifestato maggiormente nelle ultime sperimentazioni condotte, ossia quando sono state connesse le quattro regioni d'interesse (ROI 3-4 e 5-6) e sono stati eseguiti i processi di stima dell'intensità dell'input d'ingresso e delle interconnessioni tra le ROI. I risultati ottenuti non hanno soddisfatto le aspettative: questo è sicuramente amputabile al gran numero di variabili incognite introdotte che ha aumentato il costo computazionale e la durata delle simulazioni. La durata rappresenta uno maggiori impedimenti al conseguimento degli obiettivi prefissati: la complessità degli algoritmi e delle operazioni da eseguire rallenta la compilazione e ha permesso di condurre un numero insufficiente di sperimentazioni.

Altro limite da tenere in considerazione è legato alla tecnica di minimizzazione o alla funzione costo implementata: seppur molto efficienti nei fitting preliminari in cui venivano utilizzate le singole aree e imposto ingresso nullo, non si può riaffermare lo stesso per le sperimentazioni finali. Il problema è amputabile al fatto che l'algoritmo non è in grado di valutare i minimi globali, quando incorre in un minimo locale, vi rimane intrappolato.

Infine, non avendo studi simili, la scelta dei valori da attribuire ai parametri di primo tentativo è completamente aleatoria, il che si traduce in un maggior numero di simulazioni e stime possibili.

5.3 Sviluppi futuri

Gli sviluppi futuri riguardano, in primo luogo, il superamento delle problematiche presentate nel paragrafo precedente. In un futuro lavoro, si dovrebbe pensare di ottimizzare il fitting delle ROI 5-6, calcolarne i potenziali post-sinaptici e valutare le connessioni con le ROI 1-2 per la validazione del modello proposto.

Per quanto concerne il problema legato al fitting dei dati, si potrebbero ricorrere a strumenti matematici più complessi, come ad esempio funzione costo più sofisticata della semplice stima dei quadrati delle differenze tra il segnale simulato e il segnale reale che riesca a superare il limite legato ai minimi locali

Una volta superati questi ostacoli, si otterrebbe un modello in grado di stimare correttamente i parametri di un paziente fittando i suoi dati reali, che potrebbe aiutare, integrando tale informazioni con altre tecniche di imaging, ad individuare le aree del cervello danneggiate e, magari, prevedere il ruolo delle diverse connessioni neurali durante l'esecuzione di un task, e le loro alterazioni in condizioni patologiche, quali lesioni indotte da un ictus. Questo metodo di analisi potrà essere di ausilio per lo sviluppo di tecniche diagnostiche mirate, e contribuire a una più profonda comprensione dei meccanismi cerebrali coinvolti nella plasticità neuronale.

Bibliografia

- [1] G. Avanzolini, E. Magosso, “Strumentazione biomedica. Progetto e impiego dei sistemi di misura”, Pàtron, (2015)
- [2] A. Calligaro, R. Colombo, A. De Pol, “*Citologia e istologia funzionale*”, Edi. Ermes (2005)
- [3] J. G. Webster, “*Strumentazione biomedica: Progetto ed Applicazioni*”, Napoli, EdiSES (2010).
- [4] J. De Felipe, L. Alonso-Nanclares, J. I. Arellano, “*Microstructure of the neocortex: Comparative aspects*”, *Journal of Neurocytology* 31: 299–316 (2002).
- [5] S. Piccoli, “La quetiapina nella gestione dell’agitazione e dell’aggressività nel paziente adulto con grave cerebrolesione acquisita: uno studio prospettico osservazionale”, tesi di dottorato, Università degli Studi di Padova, supervisore G. Perini
- [6] M. F. Bear, Connors, B. W., Paradiso, M. A. “*Neuroscienze. Esplorando il cervello.*” Editore: Edra. (2016)
- [7] V. Gallese, “*The roots of empathy: the shared manifold hypothesis and the neural basis of intersubjectivity*”. *Psychopathology*, 36, 171- 180. (2003).
- [8] E.R. Kandel, H.Schwartz, T.M. Jessell, “*Principi di neuroscienze*”. Editore: CEA. (2014)
- [9] H.R. Wilson, J.D.Cowan, “*Excitatory and Inhibitory Interactions in Localized Populations of Model Neurons*”, *Biophysical Journal* 12(1): 1–24 (1972).
- [10] B.H. Jansen, V.G. Rit, “*Electroencephalogram and visual evoked potential generation in a mathematical model of coupled cortical columns.*”, *Biological Cybernetics* 73(4): 357-66 (1995).
- [11] F. Wendling, F. Bartolomei, J. J. Bellanger and P. Chauvel, “*Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition*”, *European Journal of Neuroscience*, 15: 1499-1508, (2002).
- [12] K. J. Friston, L. Harrison, W. Penny, “*Dynamic causal modelling*”, *NeuroImage*, 19: 1273-1302 (2003).
- [13] R. C. Sotero, N. J. Trujillo-Barreto, Y. Iturria-Medina, F. Carbonell, J. C. Jimenez, “*Realistically Coupled Neural Mass Models Can Generate EEG Rhythms*”, *Neural Computation*, 19: 478-512 (2007).

- [14] M. Zavaglia, L. Astolfi, F. Babiloni, M. Ursino, “*A neural mass model for the simulation of cortical activity estimated from high resolution EEG during cognitive or motor tasks*”, *Journal of Neuroscience Methods* 157: 317–329 (2006)
- [15] M. Ursino, M. Zavaglia, L. Astolfi, F. Babiloni, “*Use of a neural mass model for the analysis of effective connectivity among cortical regions based on high resolution EEG recordings.*” *Biological Cybernetics* 96, 351–365 (2007).
- [16] M. Zavaglia, L. Astolfi, F. Babiloni, M. Ursino, “*The Effect of Connectivity on EEG Rhythms, Power Spectral Density and Coherence Among Coupled Neural Populations: Analysis With a Neural Mass Model*”, *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*, 55(1), (2008)
- [17] F. Cona, M. Zavaglia, L. Astolfi, F. Babiloni, e M. Ursino, “*Changes in EEG power spectral density and cortical connectivity in healthy and tetraplegic patients during a motor imagery task*”, *Computational Intelligence and Neuroscience*, 279515, (2009).
- [18] M. Zavaglia, F. Cona, M. Ursino, “*A Neural Mass Model to Simulate Different Rhythms in a Cortical Region*”, *Computational Intelligence and Neuroscience*, 456140. (2010)
- [19] M. Ursino, F. Cona, e M. Zavaglia, “*The generation of rhythms within a cortical region: Analysis of a neural mass model*”, *Neuroimage*, 52 (3):1080–1094, (2010).
- [20] S. Schneeweiss, “*Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics.*”, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 15(5):291–303 (2006)

Sitografia

- i. <https://en.wikipedia.org/wiki/Neuron>
- ii. http://www.carlocapelli.it/ftp/didattica/scienze_motorie/Fis.a%20Generale-Cellulare/4.Generale.pdf
- iii. <http://altrimondi.altervista.org/canali-ionici-di-membrana/>
- iv. <https://tesinafabiopadoan.wordpress.com/potenziale-dazione-e-a-riposo/>
- v. http://www.neuropsychology.it/voce_glossario.asp?idglossario=198
- vi. <https://atuakuri.wordpress.com/2017/10/28/i-microcircuiti-corticali/>
- vii. <https://www.passioneyoga.it/blog/2015/05/27/le-onde-della-meditazione-conoscerle-e-cavalcarle/onde-cerebrali/>
- viii. <https://www.fragile.ch/it/lesione-cerebrale/>
- ix. https://www.msmanuals.com/it-it/casa/disturbi-di-cervello,-midollo-spinale-e-nervi/disfunzioni-cerebrali/disfunzione-cerebrale-in-base-alla-sede#v34905626_it
- x. http://www.treccani.it/enciclopedia/un-modello-matematico-prede-e-predatori_%28Enciclopedia-della-Matematica%29/

Ringraziamenti

Quando si giunge alla fine di un percorso, c'è sempre un misto di emozioni: c'è la gioia e la felicità per il raggiungimento di un nuovo traguardo, ma anche un po' di malinconia e paura perché si esce da quella che è stata la nostra casa per la maggior parte di questi anni e in cui abbiamo vissuto momenti belli, ma anche qualcuno meno bello.

Il mio percorso accademico mi ha permesso di conoscere realtà diverse: ho vissuto l'esperienza di studiare in due grandi atenei, ognuno dei quali ha permesso di confrontarmi con personalità diverse, mi ha arricchito e permesso di saziare, in parte, la mia fame di conoscenza permettendomi di scoprire "mondi" a me ignoti, ma soprattutto mi hanno aiutato a delineare la strada che mi piacerebbe percorrere.

Ringrazio l'Università di Bologna per avermi concesso l'onore di poter studiare in un ambiente gioviale e stimolante, di poter incontrare persone con un bagaglio culturale immenso e che svolgono il proprio lavoro con amore e passione incitando noi studenti a fare sempre di più e di acquisire maggiore consapevolezza delle nostre potenzialità.

Ringrazio il mio relatore, il prof. Ursino, perché mi ha dato la possibilità di poter addentrarmi, seppur per poco tempo, nel mondo della ricerca e poterne assaporare le difficoltà e le piccole vittorie. Non è stato sempre semplice e molto spesso ho avuto paura di sbagliare, di non riuscire a raggiungere gli obiettivi prefissati: in questi casi è stato fondamentale avere una persona così gentile e paziente che soccorreva in mio aiuto infondendomi serenità e tranquillità. Non smetterò mai di ringraziarla per le conoscenze che mi ha trasmesso, ma soprattutto per la fiducia che ha riposto in me.

Un ringraziamento doveroso è rivolto alla mia famiglia: loro che mi hanno sempre lasciato la libertà di scegliere ciò che reputavo più adatto a me, che mi hanno permesso di vivere a pieno questi due anni e mezzo con una spensieratezza che non tutti posso vantare. Grazie per esservi fidati ancora e di sostenermi nei momenti di sconforto.

Ringrazio il mio fidanzato per la pazienza che ha avuto, per i lunghi viaggi e per i consigli (che non sempre ascolto). Abbiamo scelto di percorrere una strada tortuosa e forse la più rischiosa, ma con la caparbia e determinazione che ci contraddistinguono riusciremo, un giorno, a realizzare i nostri sogni.

Infine, ma non per questo meno importanti, ringrazio le mie colleghe e amiche, Chiara e Mara, con cui ho vissuto tante avventure e con cui ho "combattuto" tante battaglie. Grazie per avermi sopportato e supportato. Con voi le ore di studio e di svago sono volate forse troppo in fretta,

ma ci hanno regalato tanti ricordi e emozioni. Insieme alle nostre coinquiline (Maria Luisa, Arianna, Naomi, Michela e Mary) abbiamo costruito la nostra famiglia qui al nord e con cui abbiamo condiviso gioie e dolori. Senza tutte voi non sarebbe stato lo stesso.

Mancano all'appello tante altre persone, ma l'elenco sarebbe infinito: per questo rivolgo un ringraziamento a tutti coloro che hanno contribuito a tutto questo (nonni, zii, cugini, amici, suoceri e cognati). Grazie per essere sempre presenti e disponibili.