
ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
CAMPUS DI CESENA

DIPARTIMENTO DI
INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E
DELL'INFORMAZIONE
"GUGLIELMO MARCONI"

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
INGEGNERIA BIOMEDICA

Analisi del ruolo del ritmo alpha nell'attenzione attraverso un modello
neurocomputazionale

Tesi in
Sistemi neurali

Relatore

Prof. Mauro Ursino

Presentata da

Claudia Cenciarini

Anno Accademico 2019-2010

Abstract

Negli ultimi anni, la ricerca scientifica nell'ambito delle neuroscienze cognitive ha sempre più focalizzato il suo interesse nei confronti dei ritmi cerebrali, ovvero oscillazioni neurali registrabili attraverso tecniche di elettrocefalografia. In questo lavoro si è investigato il ruolo del ritmo alpha (7-12 Hz) e, in seconda misura, del ritmo gamma (> 30 Hz) rispetto all'attenzione spaziale selettiva. In particolare, partendo da modelli di massa neurale esistenti, si è riusciti a sviluppare un nuovo modello che riesce a simulare un compito di attenzione spaziale sulla base dell'inhibition timing hypothesis, che assegna alle onde alpha un ruolo essenziale al fine di trascurare gli stimoli non rilevanti rispetto al compito da svolgere. Successivamente, è stato indagato l'effetto sul modello di alcune degenerazioni neurali tipiche di una delle patologie maggiormente invalidanti, la schizofrenia. Nello specifico, sulla base di evidenze sperimentali che riportano un calo della potenza delle onde gamma nei soggetti schizofrenici a causa della degenerazione degli interneuroni inibitori con dinamica sinaptica veloce, si è riusciti a simulare la progressiva alterazione neurale indotta dalla schizofrenia in termini di incapacità di inibire gli stimoli interferenti.

Indice

Introduzione	4
Capitolo 1: Ritmi cerebrali e loro modellazione	6
1.1 Cenni di neurofisiologia	6
1.1.1 Anatomia	6
1.1.2 Elettrofisiologia e classificazione funzionale	8
1.2 Classificazione dei ritmi cerebrali	9
1.3 Modellazione delle oscillazioni neurali	10
1.4 Il ritmo alpha: l'ipotesi di Inhibition-timing	12
1.5 Alterazioni neurali nella schizofrenia	15
Capitolo 2: Modello neurale di attenzione selettiva	17
2.1 Modello di una singola area corticale	17
2.2 Modello di connettività fra regioni cerebrali: simulazione di un meccanismo attenzionale	20
2.2.1 Codifica e selezione di uno stimolo rilevante	21
2.2.2 Caso particolare: memorizzazione e selezione di uno stimolo complesso	22
Capitolo 3: Risultati	25
3.1 Analisi di sensibilità relativa ai parametri più influenti	25
3.2 Simulazione di un meccanismo attenzionale	34
3.3 Simulazione della neurodegenerazione indotta dalla schizofrenia	35
3.3.1 Calcolo della potenza in banda gamma al variare di K	36
3.4 Simulazione di codifica di uno stimolo complesso e dell'effetto dell'attenzione	37
Conclusioni	42
Ringraziamenti	44
Bibliografia	46

Introduzione

Negli ultimi decenni, la ricerca scientifica nell'ambito delle neuroscienze si è sempre più interessata allo studio dei ritmi cerebrali, fluttuazioni rilevabili attraverso tecniche di elettroencefalografia quindi posizionando opportunamente degli elettrodi sullo scalpo, in diversi range di frequenza. Tali oscillazioni sembrano svolgere un ruolo funzionale in processi percettivi, cognitivi ma anche motori.

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è quello di indagare il ruolo di alcuni di questi ritmi, nello specifico alpha (7-12 Hz), rispetto all'attenzione spaziale selettiva. Diversi studi hanno messo in evidenza come il ritmo alpha giochi un ruolo cruciale in questo contesto, in quanto sembra svolgere un ruolo funzionale attivo in termini di inibizione nei confronti di quelle regioni del cervello che elaborano stimoli distraenti o irrilevanti rispetto al compito da svolgere, al fine di ottimizzare la performance. A supporto di tale ipotesi, numerose evidenze sperimentali hanno mostrato che esiste una sorta di relazione inversamente proporzionale tra ampiezza/potenza di alpha e attività cerebrale, nel senso in cui le regioni corticali coinvolte nell'elaborazione di input rilevanti al particolare task da eseguire mostrano un decremento di potenza in banda alpha, mentre le aree deputate al processing di informazioni inutili rispetto al compito mostrano un aumento di potenza in alpha. Oltre al ritmo alpha, è stato investigato anche il ritmo gamma (> 30 Hz), il quale sembra svolgere un ruolo complementare rispetto ad alpha; le oscillazioni gamma sono infatti necessarie per l'integrazione di informazioni di alto livello, come quelle essenziali per svolgere un determinato compito. Per analizzare il ruolo dei ritmi alpha e gamma nell'attenzione, ci si è serviti di simulazioni in silico: esse rappresentano uno strumento assai potente per la validazione di ipotesi teoriche, che risulterebbero difficili da verificare in vivo.

Nel primo capitolo di questa tesi è presentato il problema generale secondo la letteratura corrente, e viene introdotto il concetto di modello di massa neuronale utilizzato come punto di partenza, mediante il quale si riescono a simulare diversi ritmi. Inoltre, nell'ultima sezione di questo capitolo, si approfondiscono anche tematiche riguardanti la schizofrenia, relativamente alle alterazioni dei circuiti neurali implicati in questa patologia.

Nel secondo capitolo viene presentato in dettaglio il modello utilizzato, il quale prevede 4 regioni corticali di interesse, ciascuna caratterizzata da un oscillatore a frequenze diverse: un'area deputata alla selezione dello stimolo rilevante, assimilabile alla corteccia prefrontale,

che oscilla in beta (successivamente tale frequenza di lavoro viene spostata in gamma, per validare il modello anche in tali condizioni), due aree associative deputate alla codifica degli stimoli presenti nel campo visivo che oscillano in gamma, infine, un'area, assimilabile al talamo, che oscilla in alpha. In particolare, attraverso tale modello, con opportuni valori dei parametri, è stato possibile implementare un meccanismo attenzionale, sfruttando il ruolo inibitorio esercitato dal ritmo alpha.

Inoltre, per simulare l'alterazione neurale causata dalla schizofrenia, è stato introdotto nel modello un ulteriore parametro, in grado di ridurre la forza di determinate connessioni sinaptiche. In particolare, alcune evidenze sperimentali associano ai deficit cognitivi dei pazienti schizofrenici una degenerazione di una specifica popolazione di interneuroni inibitori, essenziale per la generazione di onde gamma fondamentali nei processi cognitivi di alto livello come l'attenzione. Infine, ritornando al caso di soggetti sani, viene presentato nel dettaglio un ulteriore modello, ottenuto attraverso opportune modifiche del modello di partenza, grazie al quale si riesce a simulare la codifica di stimoli complessi, ovvero oggetti presenti in due differenti porzioni dello spazio, a destra e a sinistra, caratterizzati da un certo numero di caratteristiche salienti. L'ipotesi alla base di quest'ultimo modello è il sincronismo degli oscillatori, ovvero, al fine di percepire l'oggetto, ciascuna sua feature viene memorizzata in una rete di oscillatori in fase fra loro, quindi sincronizzata in banda gamma.

Per concludere, nel terzo capitolo si presentano i risultati ottenuti utilizzando i modelli descritti nel precedente capitolo: analisi di sensibilità del modello di partenza allo scopo di saggiarne la robustezza e trovare i valori ottimali dei parametri più influenti per simulare un meccanismo di attenzione in termini di inibizione di uno stimolo irrilevante; simulazione di un meccanismo di neurodegenerazione indotto dalla schizofrenia, ed infine, simulazione della codifica di due oggetti presenti a destra e a sinistra del campo visivo, e il successivo intervento da parte dell'attenzione che determina quale sia lo stimolo rilevante, inibendo quello identificato come inutile.

Capitolo 1: Ritmi cerebrali e loro modellazione

1.1 Cenni di neurofisiologia

1.1.1 Anatomia

Il sistema nervoso si compone di circa cento miliardi di cellule distribuite in una rete che occupa tutto il cervello, il midollo spinale e la periferia. Le varie strutture che compongono tale sistema sono interconnesse, tuttavia è possibile suddividerle in 2 parti: il sistema nervoso centrale (SNC), costituito da cervello e midollo spinale, e il sistema nervoso periferico (SNP), composto dai nervi che collegano cervello o midollo ai muscoli e agli organi di senso. [1]

Il cervello è divisibile in 4 regioni: telencefalo, diencefalo, tronco encefalico e cervelletto (Figura 1.1). Il telencefalo è costituito dagli emisferi cerebrali destro e sinistro che sono composti da corteccia cerebrale, la quale rappresenta il guscio esterno del telencefalo ed è suddivisa nei lobi parietali, frontali, occipitali e temporali. Questa è la sede coinvolta in fenomeni percettivi, ragionamento, apprendimento e memoria; permette la generazione di movimenti specializzati, e racchiude nuclei sottocorticali che partecipano alla coordinazione dell'attività muscolare scheletrica. [1]

Il diencefalo contiene il talamo e l'ipotalamo: il talamo è un insieme di grandi nuclei che funzionano come stazioni di trasmissione sinaptica e importanti centri di integrazione per la maggior parte degli input corticali, oltre che essere coinvolto anche nell'attenzione, mentre l'ipotalamo è importante per la coordinazione nervosa ed endocrina. [1]

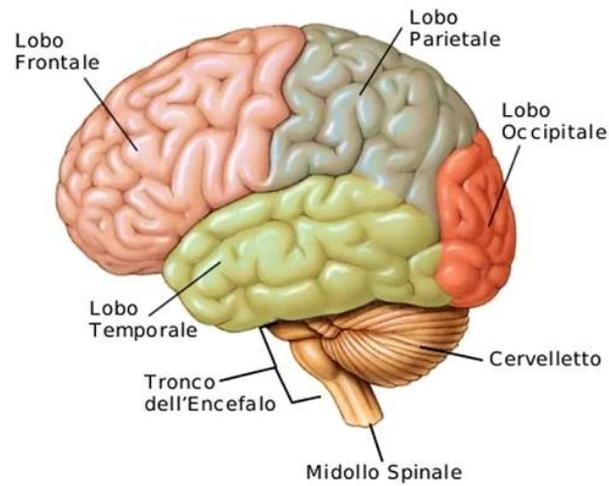


Figura 1.1. Anatomia del cervello umano.

L'unità di base del sistema nervoso è il neurone, il quale può variare per dimensione e forma, mantenendo però la caratteristica che permette la comunicazione fra cellule. Le cellule nervose sono connesse tra loro mediante lunghe estensioni o processi, che rappresentano la base anatomica per le funzioni di input e output neuronale. La maggior parte dei neuroni si compone di un corpo cellulare (soma) e da 2 tipi di processi: dendriti e assoni (Figura 1.2). Il soma contiene nucleo e ribosomi, cioè possiede l'informazione genetica e l'apparato necessario per la sintesi proteica; i dendriti, invece, sono una serie di estroflessioni molto ramificate nel corpo cellulare, che ricevono, insieme ad esso, la maggior parte degli input dagli altri neuroni. L'assone è una lunga fibra che si estende dal corpo cellulare e trasporta l'output alle sue cellule bersaglio, la sua lunghezza può variare da pochi micron a oltre un metro. Gli assoni di molti neuroni sono ricoperti da mielina, che forma una guaina in grado di accelerare la conduzione di segnali elettrici lungo l'assone, conservando l'energia. [1]

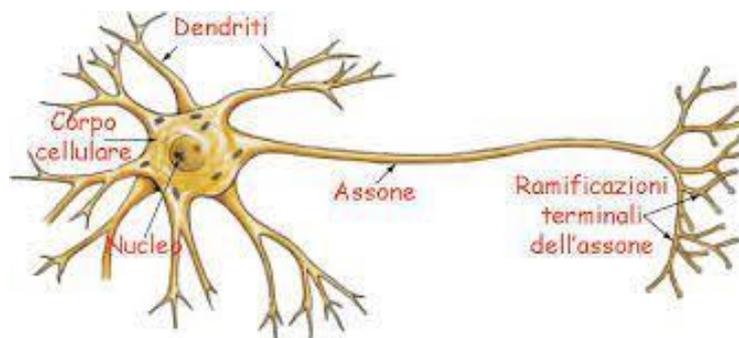


Figura 1.2: Anatomia del neurone.

1.1.2 Elettrofisiologia e classificazione funzionale

Le cellule nervose costituiscono un tessuto eccitabile: sono in grado di generare segnali elettrici che si spostano da una parte all'altra della cellula o verso cellule vicine. La giunzione anatomicamente specializzata tra 2 neuroni, in cui un neurone altera l'attività elettrica o chimica dell'altro, è detta sinapsi. Nella maggior parte delle sinapsi, il segnale è trasmesso da un neurone all'altro attraverso il rilascio di messaggeri chimici detti neurotrasmettitori, i quali identificano il tipo di sinapsi, eccitatoria o inibitoria.

L'informazione trasportata dalle cellule nervose si basa sulla caratteristica del neurone di generare impulsi di corrente, dovuti a modificazioni transitorie del potenziale di membrana dal suo livello di riposo, a seguito dall'apertura o chiusura di canali ionici.

I segnali si manifestano in 2 forme:

- Potenziali graduati: fondamentali per la segnalazione su brevi distanze, vengono prodotti quando un cambiamento specifico nell'ambiente cellulare agisce su una porzione specializzata della membrana;
- Potenziali d'azione: si generano in seguito all'applicazione di un impulso di corrente di sufficiente ampiezza, sono segnali trasmessi su lunghe distanze senza attenuazioni.

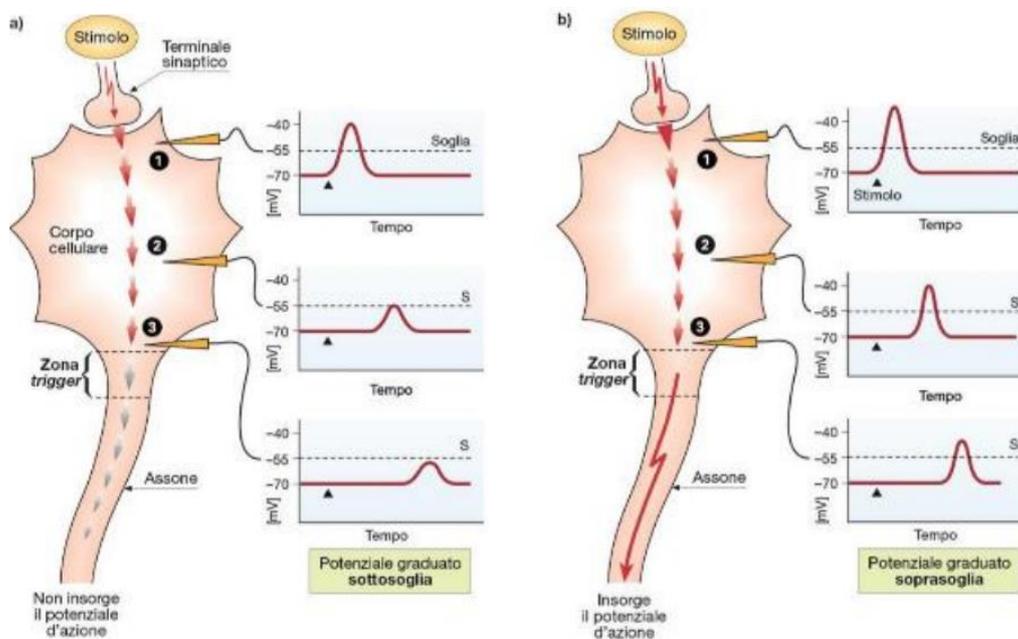


Figura 1.3: (a) Un potenziale graduato parte sopra-soglia ma diminuisce in intensità attraversando il corpo cellulare. Quando arriva nella zona trigger è sotto-soglia e quindi non si scatena un potenziale d'azione. (b) Si somministra uno stimolo più intenso nello stesso punto, si genera un potenziale graduato sopra-soglia che, quando raggiunge la zona trigger, scatena un potenziale d'azione.

Dal punto di vista funzionale, i neuroni vengono classificati in 3 modi:

- Neuroni afferenti: trasmettono le informazioni dal SNP al SNC;
- Neuroni efferenti: trasmettono le informazioni dal SNC al SNP;
- Interneuroni: formano circuiti totalmente contenuti nel SNC, con assoni e dendriti limitati ad una colonna corticale.

1.2 Classificazione dei ritmi cerebrali

Il cervello umano è in grado di organizzare la propria struttura temporale attraverso le oscillazioni neurali. Tali onde si originano grazie alla presenza di neuroni con caratteristiche opposte: all'interno della corteccia si trovano, infatti, gruppi di neuroni eccitatori connessi in feed-back con gruppi di neuroni inibitori. Inoltre, la presenza di ritmi cerebrali si deve all'attività sincrona e fortemente correlata di gruppi di neuroni, coinvolti nello svolgimento di un determinato compito. Lo studio di queste oscillazioni rappresenta un aspetto fondamentale delle neuroscienze moderne, in quanto si ritiene che svolgano un ruolo cruciale in molte funzioni percettive, motorie e cognitive. L'attività elettrica cerebrale risulta, infatti, estremamente complessa, contenendo diversi pattern oscillatori a frequenze diverse, che possono cambiare sulla base del particolare compito da svolgere. [2]

Dalla letteratura recente, emergono diverse ipotesi circa il ruolo di questi ritmi, di cui una classificazione viene riportata nella Tabella 1. Ad oggi, la localizzazione e la funzione di queste onde sono ancora oggetto di dibattito.

Banda di frequenza [Hz]	Localizzazione anatomica	Funzione
<i>Delta [0.5 - 3]</i>	<i>Corteccia temporale, parietale</i>	<i>Condizioni patologiche</i>
<i>Theta [3 - 7]</i>	<i>Corteccia del cingolo anteriore, ippocampo</i>	<i>Sonno profondo, memoria episodica</i>
<i>Alpha [8 - 13]</i>	<i>Corteccia occipitale, somatosensoriale, talamo</i>	<i>Rilassamento mentale, attenzione, controllo top- down</i>
<i>Beta [14 - 30]</i>	<i>Tutte le strutture corticali, nuclei subtalami, gangli della base</i>	<i>Attenzione, concentrazione, controllo motorio</i>

<i>Gamma [>30]</i>	<i>Aree corticali localizzate</i>	<i>Processi di integrazione della percezione, attenzione, concentrazione</i>
------------------------	-----------------------------------	--

Tabella 1: Classificazione dei principali ritmi cerebrali, con rispettivo contenuto in frequenza, la possibile funzione e localizzazione nel cervello.

1.3 Modellazione delle oscillazioni neurali

La corteccia cerebrale è suddivisibile in unità elementari definite colonne corticali, all'interno delle quali si trovano diverse tipologie di neuroni, tra cui neuroni piramidali, diversi tipi di interneuroni inibitori e di interneuroni eccitatori. I neuroni piramidali sono di tipo eccitatorio (sfruttano come neurotrasmettitore il glutammato) e sono gli unici in grado di inviare connessioni a lunga distanza. Gli interneuroni inibitori, invece, sfruttano come neurotrasmettitore l'acido gamma-amminobutirrico (GABA). Risulta fondamentale la presenza di neuroni di tipo inibitorio, in quanto consentono di mantenere sotto controllo l'attività complessiva, prevenendo instabilità.

Una possibilità di modellazione dell'interazione fra queste diverse popolazioni di neuroni è data dai modelli di massa neuronale, i quali stanno assumendo sempre più rilevanza poiché strumento assai efficace per lo studio della dinamica cerebrale. Il vantaggio sta nel fatto di poter costruire una rappresentazione che necessita di poche variabili di stato, le quali rappresentano l'attività media di una popolazione di neuroni, sulla base dell'ipotesi di sincronismo dell'attività di neuroni della medesima popolazione.

Il primo modello di oscillatore proposto è quello di Wilson-Cowan [3], migliorato successivamente da quello introdotto da Jansen e Rit [4], attraverso il quale si riescono a riprodurre le caratteristiche temporali di segnali realistici, come l'EEG. In tale modello [4] si simula l'interazione tra 3 popolazioni neurali (neuroni piramidali, interneuroni eccitatori, interneuroni inibitori), localmente interconnesse in una colonna corticale, con diverse cinetiche sinaptiche. In Figura 1.4 si riporta lo schema a blocchi relativo alla modellazione di una singola popolazione.

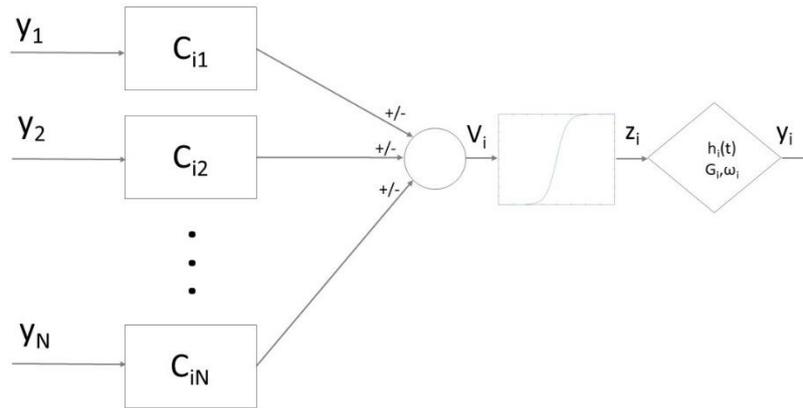


Figura 1.4. Modello di singola popolazione. Il potenziale post-sinaptico v viene convertito in una frequenza di scarica, attraverso una caratteristica di tipo sigmoideale. Si produce quindi un potenziale post-sinaptico a valle, da inviare alle popolazioni target. La funzione $h(t)$ rappresenta la risposta all'impulso della sinapsi.

Attraverso le equazioni di [4], e assegnando opportuni valori ai parametri, si riescono a simulare diversi ritmi cerebrali, nelle bande alpha, beta e delta, morfologicamente abbastanza simili a quelli riscontrati in vivo. Un'importante innovazione apportata a questo modello è introdotta da Wendling et al. [5], i quali aggiungono una quarta popolazione di interneuroni inibitori ma con dinamica delle sinapsi veloce, con lo scopo di studiare la dinamica dell'ippocampo durante l'epilessia. In seguito, tale modello viene sfruttato per studiare la connettività corticale e, dai risultati ottenuti [6, 7] emerge l'importanza della presenza di quest'ultima popolazione al fine di simulare la genesi di potenza in banda gamma.

Tuttavia, la forte limitazione di questo modello [5] risiede nel fatto che sia in grado di simulare solamente un ritmo, mentre spettri reali, misurati durante compiti motori o cognitivi, hanno mostrato la coesistenza simultanea di diversi ritmi nella stessa regione. [6–8]

Per superare questo limite, si pone l'ipotesi che ciascuna regione possa produrre solo un ritmo intrinseco grazie alla sua dinamica interna, ma possa ricevere ritmi aggiuntivi da altre popolazioni, le quali inviano segnali attraverso connessioni eccitatorie a lungo raggio. In questo modo, si riescono ad ottenere 2 picchi distinti in una singola regione, quindi 2 attività in bande di frequenza differenti. Inoltre, successive sperimentazioni hanno confermato i risultati precedenti [6, 7], arrivando alla conclusione che sia possibile generare potenza in banda gamma grazie unicamente ad una rete di interneuroni inibitori con dinamica sinaptica veloce, senza coinvolgere altre popolazioni. [9]

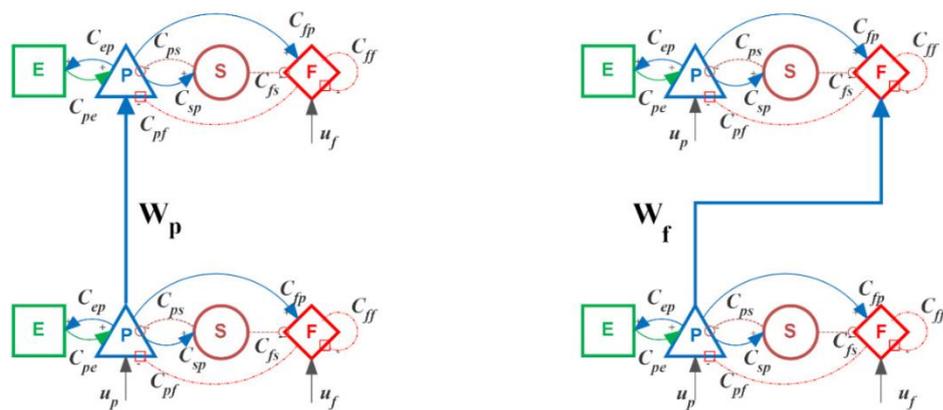


Figura 1.5. Schema relativo all'interazione tra 2 regioni di interesse in cui si mettono in evidenza le connessioni fra le 4 popolazioni contenute in una singola regione e anche come una ROI interagisce con la regione target.

Infine, per simulare la connettività a lungo raggio tra regioni neurali diverse (Fig. 1.5), si assume che la densità media degli spike relativi al neurone (piramidale) presinaptico di una regione influisca sulla regione bersaglio mediante un fattore di peso sinaptico, W_j ($j=p, j=f$ se il target è rappresentato dai neuroni piramidali o dagli interneuroni inibitori veloci della regione target) e che esista un certo ritardo di trasmissione sinaptica dell'ordine dei millisecondi. Il numero totale di connessioni sinaptiche fra le popolazioni è rappresentato da 8 parametri C_{ij} , in cui i è il pedice relativo al target (popolazione postsinaptica), j è il pedice relativo alla popolazione presinaptica. I risultati ottenuti mostrano come tale modello sia in grado di mimare spettri multimodali più complessi, con una varietà di ritmi simili a quelli osservati in vivo. [9]

1.4 Il ritmo alpha: l'ipotesi di Inhibition-timing

Numerose evidenze hanno mostrato che le onde alpha sono le oscillazioni dominanti all'interno del cervello umano, con una frequenza media di circa 10 Hz. Anche se le aree che generano tale attività non sono ancora del tutto note, sta emergendo l'ipotesi che tali onde possano svolgere una funzione inibitoria. [10]

In contrapposizione con l'idea tradizionale secondo la quale si associa l'attività alpha unicamente a stati di riposo, ad occhi chiusi, sta prendendo piede la teoria secondo la quale il cervello sia in grado di organizzarsi in stati diversi, caratterizzati da bassi livelli di alpha, per ottimizzare la performance, dando priorità a certi task, inibendo quelli irrilevanti.

L'attività in banda alpha risulta di particolare interesse in quanto è l'unico dominio di frequenze in grado di rispondere ad uno stimolo o ad un compito da eseguire, con una

diminuzione o un aumento di ampiezza/potenza, definito desincronizzazione e sincronizzazione correlate agli eventi, ERD e ERS rispettivamente. Si può quindi assumere che le oscillazioni alpha abbiano un impatto sull'elaborazione di informazioni, in maniera proporzionale alla loro ampiezza.[10]

Diversi studi riguardanti compiti cognitivi hanno dimostrato che le regioni cerebrali attivate durante un certo compito, rilevanti per svolgerlo al meglio, mostrano ERD, da cui la conclusione che la riduzione del ritmo alfa possa rappresentare un indice di eccitabilità corticale. D'altra parte, le regioni associate a compiti irrilevanti e potenzialmente interferenti presentano ERS. Da cui, la conseguenza logica sembra essere che un aumento di ampiezza (ERS) rifletta inibizione, mentre una diminuzione di ampiezza (ERD) implichi rilascio da tale inibizione. [10]

Sulla base dell'ipotesi che l'attività in banda alpha sia di tipo inibitorio, tali oscillazioni potrebbero essere capaci di implementare un processo cognitivo come l'attenzione, che rispecchia i 2 aspetti dell'inibizione: temporizzazione e blocco dell'elaborazione di informazioni. [11]

Una delle funzioni centrali dell'attenzione è quella di amplificare gli stimoli verso cui focalizzare le risorse cognitive e, allo stesso tempo, bloccare l'elaborazione di tutto ciò che non è significativo per un determinato task. Questi 2 aspetti dell'attenzione selettiva sembrano essere strettamente associati alle oscillazioni in banda alpha. [10]

Esistono diverse dicotomie dell'attenzione, tra cui:

- attenzione endogena (top-down): dipende dallo scopo, il soggetto presta attenzione volontariamente a ciò che è rilevante per lui.
- attenzione esogena (bottom-up): dipende dallo stimolo, è lo stimolo a guidare l'attenzione dal basso.

L'attività alpha sincronizzata (ERS) sembra riflettere uno specifico tipo di inibizione, descrivibile in termini di controllo top-down. Quest'ultimo è una funzione di controllo dell'attenzione in grado di mantenere i processi focalizzati su aspetti altamente selettivi di un determinato task, utilizzando l'inibizione per prevenire le interferenze da aree cerebrali o sistemi di elaborazione irrilevanti. Di conseguenza, il fatto che le aree cerebrali non coinvolte nell'esecuzione di un compito esibiscono ERS è interpretabile come manifestazione di

controllo top-down, per mantenere l'elaborazione focalizzata sull'area rilevante allo svolgimento del compito. [10]

Tali risultati evidenziano ulteriormente come il controllo interno dell'attenzione, nello specifico nelle situazioni in cui alcune informazioni sensoriali non devono essere elaborate, è associato ad un aumento dell'attività alpha (ERS). [10]

La relazione tra l'attività in banda alpha e l'attenzione non si limita ai cambiamenti di ampiezza, ma comprende anche la fase. Infatti, l'elaborazione top-down non è solo caratterizzata da cambiamenti nell'ampiezza alpha, ma vi sono diverse evidenze che dimostrano come i cambiamenti di fase tra le aree corticali gerarchiche superiori e inferiori, nella frequenza alpha, potrebbero indicare l'attivazione top-down. [10, 11]

Inoltre, ulteriori sperimentazioni hanno portato alla conclusione che sia ragionevole assumere che la fase di alpha possa controllare l'eccitabilità/attivazione corticale. In particolare, si pensa che alpha sia in grado di controllare la tempistica dell'attivazione corticale, nel range dei millisecondi. [11]

Un altro aspetto importante è che un aumento di inibizione risulta accompagnato da un aumento dell'attività oscillatoria, che si traduce in una più stretta tempistica dell'attività neurale. In questo senso, le oscillazioni sono un meccanismo estremamente utile per controllare la finestra temporale in cui i neuroni hanno maggiori probabilità di sparare. Inoltre, bisogna considerare il fatto che, in una rete complessa, le cellule target tenderanno a ricevere un'attività neurale in modo sincrono, aumentando la probabilità che queste cellule vengano attivate selettivamente e che una regione del cervello possa influenzarne un'altra. [11]

Il concetto di inibizione si basa su diversi tipi di evidenze empiriche, alcune provenienti dalla ricerca sulla schizofrenia e sull'alterazione del lobo frontale. In particolare, è stato dimostrato che la corteccia prefrontale svolge una funzione chiave per l'inibizione di informazioni irrilevanti. Il talamo, invece, assume un ruolo importante per quanto riguarda le irregolarità in termini di potenza di determinati ritmi, tra cui alpha, riscontrate negli schizofrenici; inoltre, il suo volume e metabolismo si riducono in questi pazienti. Da ciò, si pensa che una diminuzione dell'ampiezza di alpha nei pazienti possa riflettere una disfunzione nei circuiti talamo-corticali, associata ad una incapacità di inibire le informazioni irrilevanti. [11]

Infine, occorre evidenziare che esiste un'interazione funzionale fra i diversi ritmi, i quali rappresentano diversi aspetti dei processi cerebrali. Per esempio, se si considera l'accoppiamento di fase tra alpha e gamma, si potrebbe pensare che rifletta l'influenza top-down precoce di alpha sui processi percettivi. [11]

Nonostante le molte ipotesi qualitative sull'argomento, non siamo a conoscenza di modelli neurocomputazionali che descrivano in modo quantitativo il possibile ruolo inibitorio del ritmo alpha, le implicazioni per l'attenzione top-down, e l'interazione dei ritmi alpha e gamma nei processi percettivi. In questo lavoro di tesi si vuole quindi proporre un plausibile modello di tale interazione, al fine di simulare un meccanismo di attenzione selettiva, sfruttando la funzione inibitoria delle onde alpha.

1.5 Alterazioni neurali nella schizofrenia

Uno dei sintomi maggiormente invalidanti della schizofrenia (SZ) è il deterioramento cognitivo, rispetto al quale anche trattamenti farmacologici non risultano particolarmente efficaci. Di conseguenza sta assumendo sempre più importanza capire quali siano i microcircuiti corticali coinvolti nelle anomalie cerebrali riscontrate in questi pazienti, per poter poi formulare nuove terapie. [12]

Ad oggi, i presupposti neurobiologici della schizofrenia non sono ancora del tutto noti, ma stanno emergendo numerose nuove ipotesi rispetto a quali possano essere i meccanismi neurali alla base dei deficit cognitivi scaturiti da tale patologia. [13]

Studi sulle neuroscienze cognitive suggeriscono che oscillazioni sincrone in una rete sono essenziali per il trasferimento di informazioni a livello corticale durante compiti cognitivi. In particolare, in questo contesto un ruolo centrale è sicuramente svolto dalle oscillazioni in banda gamma; nonostante i meccanismi neurali alla base della generazione di tali onde siano ancora oggetto di studio, ci sono numerose evidenze che mostrano come tali oscillazioni sembrano dipendere in maniera critica dall'inibizione mediata dai neuroni GABA. Inoltre, dati empirici mostrano un aumento in termini di potenza relativo alle onde gamma durante attività che richiedono un'elaborazione complessa di informazioni sensoriali, attenzione, memoria di lavoro e controllo cognitivo, suggerendo quindi che le oscillazioni in banda gamma siano cruciali per la cognizione. [13, 14]

Molteplici evidenze sperimentali hanno individuato un calo nella potenza delle oscillazioni gamma nei soggetti schizofrenici rispetto a soggetti sani durante diversi task cognitivi. [12,

14, 15] Inoltre, alcuni dati sperimentali mostrano come la schizofrenia sia associabile ad alterazioni di circuiti corticali, in particolare a una riduzione dell'inibizione sinaptica mediata dai neuroni GABA, fondamentale per la generazione di oscillazioni in banda gamma. [12] Pertanto, una significativa ipotesi di lavoro presuppone che alcune disfunzioni cognitive in SZ siano una conseguenza delle alterazioni dell'inibizione mediata da tale neurotrasmettitore. [13]

Esistono diverse tipologie di interneuroni GABAergici che mediano l'inibizione sinaptica rapida nei circuiti neocorticali. Non è stata ancora sviluppata una classificazione completa, anche in termini di ruolo funzionale, di questa interessante categoria di neuroni. Le classi di interneuroni si distinguono attraverso l'espressione differenziale di tre proteine leganti il calcio: calbindina, calretinina e parvalbumina (PV), e di alcuni neuropeptidi. Una delle classi di interneuroni meglio studiate, rappresentante circa il 40% di tutti gli interneuroni corticali, esprime selettivamente il PV, non contiene neuropeptidi noti ed esercita un'inibizione perisomatica sulle cellule piramidali eccitatorie. Tali neuroni sembrano svolgere un ruolo chiave nella produzione di oscillazioni gamma: infatti, sebbene diverse classi di neuroni GABA siano attive durante tali fluttuazioni, l'attività dei neuroni PV mostra l'accoppiamento più forte rispetto ad un ciclo di onda gamma. [12, 13]

Ulteriori studi sulla schizofrenia hanno messo in evidenza che tale patologia si associa a livelli più bassi del principale enzima responsabile della sintesi del GABA, nei corpi cellulari e nei terminali assonici degli interneuroni PV prefrontali, suggerendo che l'output di questi interneuroni sia ridotto in condizioni patologiche. Inoltre, alla luce del legame tra interneuroni PV e oscillazioni gamma, vari gruppi di ricerca hanno misurato oscillazioni gamma in pazienti schizofrenici, utilizzando tecniche di EEG o magnetoencefalografia (MEG), confermando deficit a questo livello. [13]

Tuttavia, le anomalie riscontrate nelle oscillazioni ad alta frequenza (gamma) potrebbero non essere le uniche coinvolte nelle disfunzioni cognitive tipiche della schizofrenia. Infatti, alcuni studi hanno dimostrato l'esistenza di alterazioni anche rispetto a oscillazioni a più basse frequenze. Considerando singolarmente queste alterazioni dell'attività oscillatoria, esse potrebbero influenzare le interazioni tra alte e basse frequenze (gamma ed alpha, ad esempio) che sono coinvolte in processi di alto livello come l'attenzione. [15]

Capitolo 2: Modello neurale di attenzione selettiva

2.1 Modello di una singola area corticale

Riprendendo quanto detto nel capitolo precedente, il modello utilizzato in questo capitolo comprende, all'interno di una regione corticale, 4 popolazioni neurali: neuroni piramidali (p), interneuroni eccitatori (e), interneuroni inibitori con cinetica sinaptica lenta (s) e veloce (f). Ciascuna popolazione riceve un potenziale di membrana postsinaptico medio, denominato v_i , da altre popolazioni neurali, che viene convertito in densità media di spike z_i ($i=p, e, s, f$). Tale conversione viene simulata attraverso una caratteristica statica di tipo sigmoidale, per tenere conto sia della presenza di una soglia che di un livello di saturazione massima dell'attività neurale. Inoltre, ciascuna popolazione può mandare sinapsi ad altre popolazioni; la cinetica sinaptica viene descritta attraverso una dinamica del 2° ordine, diversificando i valori dei parametri per eccitazione ed inibizione. Per completezza, si riportano le equazioni che riassumono quanto appena espresso; il pedice i indica la popolazione postsinaptica, il pedice j invece quella presinaptica.

$$v_i = \sum_j C_{ij} y_j \quad \text{Potenziale postsinaptico}$$

$$z_i = S(v_i) = \frac{2e_0}{1+e^{-rv_i}} - e_0 \quad \text{Densità media degli spike}$$

$$\ddot{y}_i = G_i \omega_i z_i - 2\omega_i \dot{y}_i - \omega_i^2 y_i \quad \text{Equazione differenziale delle sinapsi}$$

I parametri caratteristici della sigmoide, e_0 e r , sono assunti uguali per tutte le popolazioni, e rappresentano rispettivamente il valore di saturazione massimo e la pendenza della curva. Per quanto riguarda la dinamica sinaptica, i parametri G_i e ω_i rappresentano rispettivamente il guadagno sinaptico e il reciproco della costante di tempo ($\omega_i = \frac{1}{\tau_i}$).

I neuroni piramidali e gli interneuroni eccitatori sfruttano lo stesso neurotrasmettitore eccitatorio, il glutammato, per cui entrambe le popolazioni utilizzano la stessa risposta all'impulso $h_p(t) = h_e(t)$. Si differenzia, invece, la risposta per gli interneuroni inibitori lenti ($h_s(t)$) da quella relativa agli interneuroni inibitori veloci ($h_f(t)$), sulla base della costante di tempo e del guadagno sinaptico. Di seguito, si riportano le equazioni relative alla risposta all'impulso delle sinapsi e la relativa funzione di trasferimento nel dominio di Laplace.

$$h_i(t) = \frac{G_i}{\tau_i} t e^{-t/\tau_i}$$

Risposta all'impulso della sinapsi

$$H_i(s) = \frac{G_i/\tau_i}{(s + \frac{1}{\tau_i})^2}$$

Funzione di trasferimento della sinapsi nel dominio di Laplace

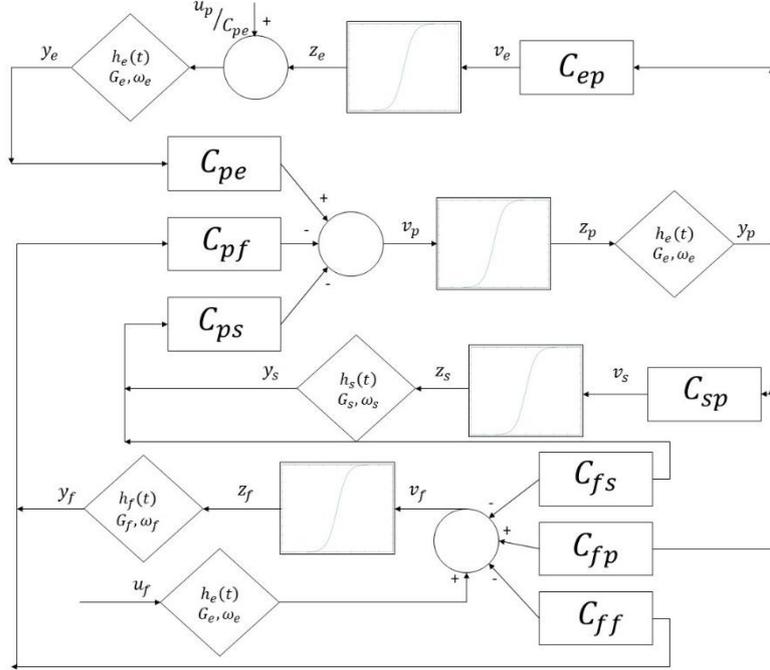


Figura 2.1. Schema a blocchi relativo al modello di una singola regione di interesse (ROI): 4 popolazioni neurali interagiscono fra di loro attraverso sinapsi eccitatorie ed inibitorie, caratterizzate dalle risposte all'impulso $h_i(t)$ ($i = e, s, f$).

Nella figura 2.1 è rappresentato il modello completo che simula l'interazione fra le 4 popolazioni di neuroni, le cui equazioni sono esplicitate di seguito.

Neuroni piramidali

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

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

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

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

Interneuroni eccitatori

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

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

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

$$v_p(t) = C_{ep} y_p(t)$$

Inteneuroni inibitori lenti

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

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

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

$$v_s(t) = C_{sp} y_p(t)$$

Interneuroni inibitori veloci

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

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

$$\frac{dy_l(t)}{dt} = x_l(t)$$

$$\frac{dx_l(t)}{dt} = G_e \omega_e u_f(t) - 2\omega_e x_l(t) - \omega_e^2 y_l(t)$$

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

$$v_f(t) = C_{fp} y_p(t) - C_{fs} y_s(t) - C_{ff} y_f(t) + y_l(t)$$

È interessante notare che, in tale modello, gli interneuroni inibitori veloci possono ricevere un ingresso esterno (u_f) dai neuroni piramidali di un'altra regione; inoltre questa popolazione (f) esercita un'inibizione non solo sui neuroni piramidali ma anche su sé stessa.

Infine, per modellare la connettività a lungo raggio, quindi l'interazione fra diverse aree corticali, individuate dagli apici k, h (k=regione presinaptica, h=regione target), si assume che

la densità media degli spike dei neuroni piramidali della popolazione presinaptica (z_p^k) influenzi la regione target attraverso un fattore di peso W_j^{hk} ($j=p, f$, in base alla popolazione obiettivo) con un certo ritardo di trasmissione D . Si può dunque scrivere:

$$u_j^h(t) = n_j^h(t) + W_j^{hk} z_p^k(t - D) + m_j(t)$$

Il parametro $n_j(t)$ rappresenta rumore bianco gaussiano, caratterizzato, in questo caso, da valor medio nullo e varianza pari a 5, $m_j(t)$ indica, invece, il valore medio del rumore in ingresso a ciascuna ROI, impostato inizialmente pari a 400. L'influenza di quest'ultimo parametro verrà analizzata in dettaglio nel capitolo successivo.

2.2 Modello di connettività fra regioni cerebrali: simulazione di un meccanismo attenzionale

Il modello che si vuole proporre in questo lavoro è rappresentato in Figura 2.2. Si considerano 4 regioni cerebrali di interesse (ROI), ciascuna identificata da un proprio ritmo intrinseco, la cui dinamica viene simulata attraverso il set di equazioni descritte nel precedente paragrafo.

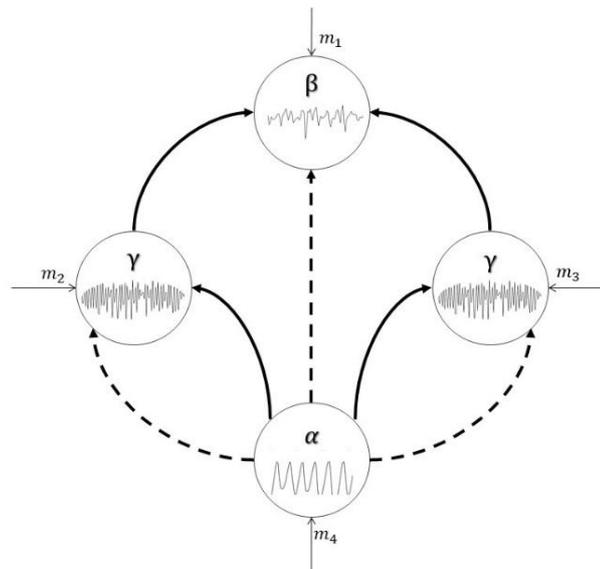


Figura 2.2. Schema del modello di connettività fra 4 ROI per simulare un processo attenzionale. Ciascuna ROI oscilla con un proprio ritmo. La linea continua indica connessione sinaptica di tipo eccitatorio, la linea tratteggiata di tipo inibitorio. Ciascuna ROI può inoltre ricevere un ingresso esterno, di valor medio pari m_i .

Nella Tabella 2.1 si riportano i valori delle costanti di connettività utilizzati al fine di simulare l'oscillazione in bande di frequenze diverse, nello specifico alpha, beta e gamma.

	Alpha	Beta	Gamma
C_{ep}	54	54	54
C_{pe}	54	54	54
C_{sp}	54	54	54
C_{ps}	450	67.5	67.5
C_{fs}	10	27	27
C_{fp}	35	54	108
C_{pf}	300	540	300
C_{ff}	25	10	10

Tabella 2.1. Valori dei parametri di connettività utilizzati per simulare differenti ritmi.

Facendo riferimento alla Fig. 2.2, successivamente è stato anche simulato il caso, più fisiologicamente plausibile, in cui ROI1, che inizialmente oscillava in banda beta, oscilla ora alla frequenza gamma.

Per quanto concerne le risposte all'impulso caratterizzanti le diverse cinetiche sinaptiche, nella Tabella 2.2 sono presentati i valori dei parametri G_i e ω_i , utilizzati per le diverse popolazioni. In particolare, i guadagni sinaptici rimangono invariati per le 3 bande di frequenze, mentre l'inverso della costante di tempo ω_i varia in base al ritmo.

	ω_e [s ⁻¹]	ω_s [s ⁻¹]	ω_f [s ⁻¹]	G_e	G_s	G_f
Alpha	66	42	300	5.17	4.45	57.1
Beta	68.5	30	300	5.17	4.45	57.1
Gamma	125	30	400	5.17	4.45	57.1

Tabella 2.2. Valori dei parametri caratterizzanti le diverse cinetiche sinaptiche per simulare i ritmi alpha, beta e gamma: guadagno sinaptico G_i e inverso della costante di tempo ω_i , $i=e, s, f$.

Per concludere, nella tabella seguente si riportano i valori dei parametri specifici per la funzione di attivazione sigmoideale: valore di saturazione e_0 , pendenza r e valore centrale s_0 .

e_0	2.5
r [mv ⁻¹]	0.56
s_0	15

Tabella 2.3. Valori dei parametri associati alla sigmoide.

2.2.1 Codifica e selezione di uno stimolo rilevante

Per simulare un meccanismo di attenzione (Figura 2.2) applicato ad uno stimolo presente nel campo visivo, si considera un pezzetto di corteccia prefrontale (ROI1) deputato all'elaborazione di informazioni di tipo spaziale. Si immagina che 2 stimoli presenti in 2 porzioni dello spazio vengano codificati da 2 aree percettive (ROI2 e ROI3), che oscillano con ritmo gamma, il quale permette di percepire entrambi. Nel momento in cui entra in gioco

il ritmo alpha, quest'ultimo è in grado di sopprimerne uno, focalizzando l'attenzione sull'altro.

Per implementare ciò, ROI2 e ROI3 ricevono uno stimolo dal mondo esterno (m_i), in questo modo tali aree si eccitano oscillando in banda gamma, inviando successivamente il proprio segnale alla ROI1. Nello stesso momento, entra in gioco ROI4, che, ricevendo un forte stimolo esterno, comincia ad oscillare in banda alpha. A questo punto, sulla base del modello in Figura 2.2, ROI4 eccita e inibisce con la stessa forza la regione che codifica lo stimolo non rilevante ed inoltre inibisce la ROI1. In questo modo si riesce a realizzare un meccanismo attenzionale, avendo eccitato ROI2 e ROI3 in istanti temporali differenti.

Una delle patologie in cui si verifica una degenerazione di questi meccanismi è la schizofrenia. Nell'ultima parte di questo lavoro è stata simulata anche tale condizione, attraverso l'introduzione di un ulteriore parametro, un fattore di riduzione K , che viene moltiplicato ai pesi di connettività sinaptica C_{pf} e C_{ff} caratterizzanti ciascun ritmo. Tale scelta è stata fatta sulla base di lavori citati nel capitolo 1. I risultati verranno presentati nel capitolo successivo.

2.2.2 Caso particolare: memorizzazione e selezione di uno stimolo complesso

La prima parte di questo lavoro considera un network neurale che prevede una singola ROI per ciascuno dei due stimoli rappresentati, quindi un oscillatore, caratterizzata da un proprio ritmo intrinseco. Al fine di simulare un caso più realistico, ovvero la memorizzazione di un oggetto presente in una porzione dello spazio e il successivo controllo da parte dell'attenzione (che deciderà dove focalizzare le risorse), sono stati successivamente creati 2 oggetti come matrici quadrate di dimensione $L \times L$, in cui ogni elemento della matrice rappresenta una proprietà dell'oggetto la quale viene codificata da un oscillatore. In questo caso specifico, si è scelto di creare un oggetto che utilizza un numero n di features all'interno della matrice, che vengono memorizzate nelle posizioni di un vettore di dimensione $L^2 \times 1$ (L^2 è il numero massimo di features possibili). In particolare, per favorire il loro riconoscimento pratico, gli oggetti sono rappresentati attraverso 2 lettere, una L e una C, in codice binario.

Per ottenere la memorizzazione di ciascun oggetto e quindi la possibilità di ricostruirlo, ogni caratteristica saliente di ciascuna lettera viene memorizzata in un oscillatore (Fig. 2.1), in modo tale che ciascun oscillatore codifichi una proprietà diversa dell'oggetto. Questo processo avviene nelle regioni caratterizzate da onde gamma (ROI2 e ROI3), in cui si immagina esistano L^2 oscillatori. Occorre quindi creare una matrice delle sinapsi, che risulterà

di dimensioni $L^2 \times L^2$, tra questi in modo tale che siano collegati fra loro soltanto quelli relativi alle posizioni delle features di ciascuna lettera. In questo modo, tra tutti gli oscillatori presenti in una regione, solo quelli che codificano le proprietà di un determinato oggetto oscillano in fase tra loro, ricostruendo l'oggetto stesso a partire da una singola proprietà. Inoltre, risulta nulla la diagonale principale della matrice delle sinapsi così creata, in modo tale da eliminare la presenza di autonelli non necessari. Per quanto riguarda, invece, la regione cerebrale deputata alla selezione dello stimolo rilevante (ROI), essa avrà dimensioni doppie rispetto alle singole immagini (lettere), ovvero $2L \times L$, avendo ipotizzato di visualizzare le lettere rispettivamente una destra e l'altra a sinistra dello spazio. Inoltre, essa conterrà in totale un numero di features pari a $2n$.

Un primo problema che emerge sta nel valore da dare alle sinapsi eccitatorie e inibitorie per consentire la corretta memorizzazione dell'oggetto nella rete neurale. Un valore troppo forte dell'eccitazione in ingresso a un neurone porta inevitabilmente a saturazione, mentre un valore troppo alto di inibizione elimina l'oscillazione. Pertanto è necessario effettuare una riduzione sulla base del numero di proprietà dell'oggetto. Per semplicità, il numero di features n , è stato fissato uguale per entrambe le lettere, pari a 8. Occorre però specificare che nel caso in cui si utilizzino oggetti con un numero di proprietà superiore ($n > 8$), è necessario diminuire il valore di entrambe le tipologie di sinapsi, viceversa se si sceglie un numero di proprietà inferiore ($n < 8$), la forza di queste sinapsi va aumentata.

Nella Tabella 2.4 si riportano i valori di sinapsi e l'equazione utilizzati per evitare la saturazione, ottenuta sulla base di prove sperimentali.

Wex0	Win0	Wex	Win
460	85	$\frac{(Wex0 \cdot 5)}{8}$	$\frac{(Win0 \cdot 5)}{8}$

Tabella 2.4. Valori di eccitazione ed inibizione utilizzati per realizzare sinapsi laterali tra i neuroni per memorizzare una lettera.

A questo punto, occorre fornire gli ingressi esterni, di valore medio pari m_i (Figura 2.2). In realtà, risulta sufficiente fornire solo un ingresso, cioè stimolare una delle 8 proprietà della lettera e il programma è in grado di richiamare tutte le altre, sincronizzate fra loro, ricostruendo l'immagine, sotto l'ipotesi che non ci siano proprietà comuni tra i 2 oggetti.

Infine, è importante evidenziare il parametro D , ritardo di trasmissione sinaptica fra ROI, la cui analisi verrà approfondita nel capitolo successivo. Si riportano nella Tabella 2.5 i valori di

ritardo utilizzati per implementare la codifica dell'oggetto, cioè la sua ricostruzione a partire dalle features, e la selezione dello stimolo rilevante attraverso il ritmo alpha.

	Codifica	Selezione
D [ms]	30	50

Tabella 2.5. Valori di ritardo di trasmissione sinaptica utilizzati per la codifica (sinapsi laterali) e per la selezione dello stimolo rilevante attraverso il ritmo alpha.

Capitolo 3: Risultati

3.1 Analisi di sensibilità relativa ai parametri più influenti

La prima parte di questo lavoro si è incentrata sul valutare la sensibilità del modello che simula l'interazione tra 4 ROI (Fig. 2.2), ciascuna caratterizzata da un oscillatore, a:

- ritardo di trasmissione del segnale tra regioni neurali (D);
- pesi sinaptici eccitatori e inibitori tra regioni neurali (W_p^{ij} e W_f^{ij});
- valore medio dell'input in ingresso a ciascuna regione (m_i).

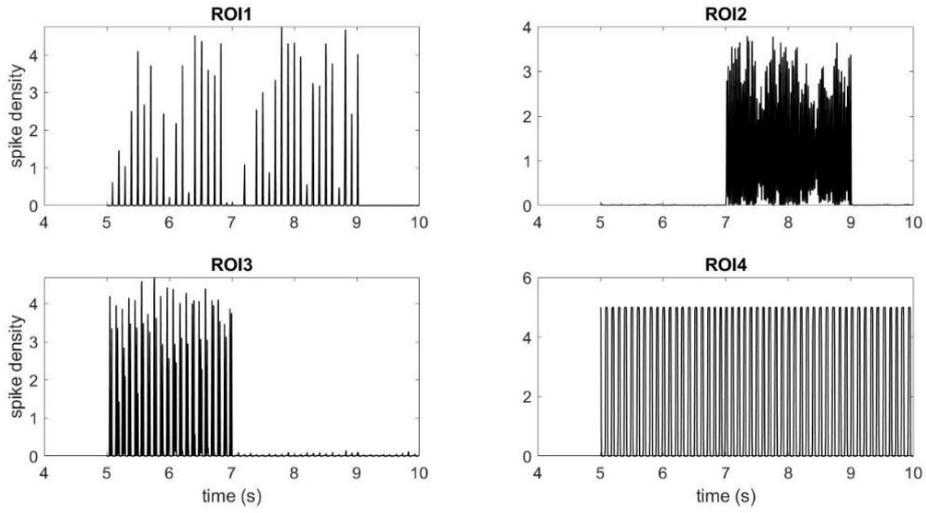
La configurazione di partenza di tali parametri prevede un ritardo $D=10$ ms, per quanto riguarda la matrice W_p , gli unici valori non nulli sono $W^{12}=W^{13}=200$, $W^{34}=100$, per W_f , invece, i pesi non nulli sono $W^{14}=100$ e $W^{34}=100$. Inoltre, si ipotizza che ROI1 non riceva input dall'esterno ($m_1=0$), ROI4 riceva un ingresso fortissimo ($m_4=1000$) e che gli ingressi a ROI2 e ROI3 siano simmetrici $m_2=m_3=400$, dati però in due intervalli temporali differenti.

Nella Tabella 3.1 sono riportati i valori testati per quanto concerne il ritardo D , con riferimento alla configurazione iniziale per gli altri parametri. Vengono anche indicate, nell'ultima colonna, le prove che hanno dato esito positivo e negativo.

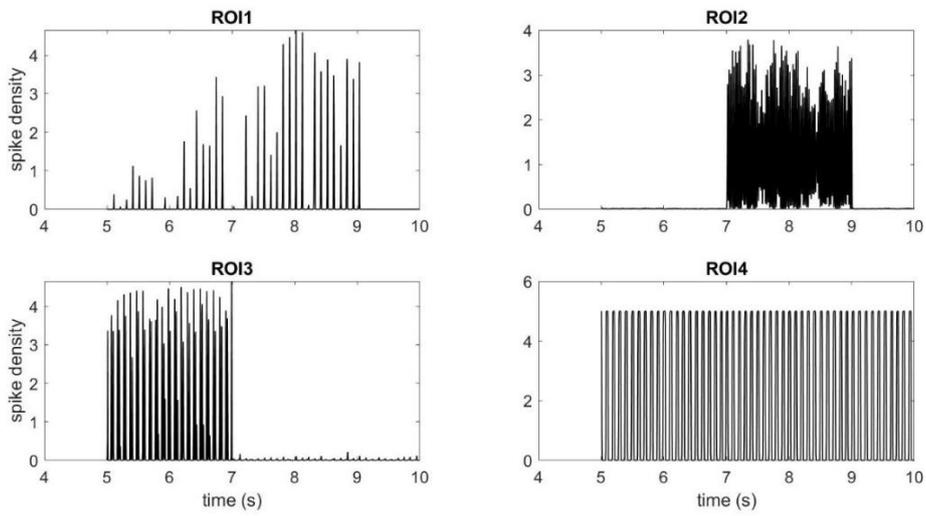
Prova	D [ms]	
#1	10	✗
#2	30	✗
#3	50	✓
#4	60	✓
#5	100	✗

Tabella 3.1: Valori di prova testati per il ritardo di trasmissione del segnale tra le 4 ROI.

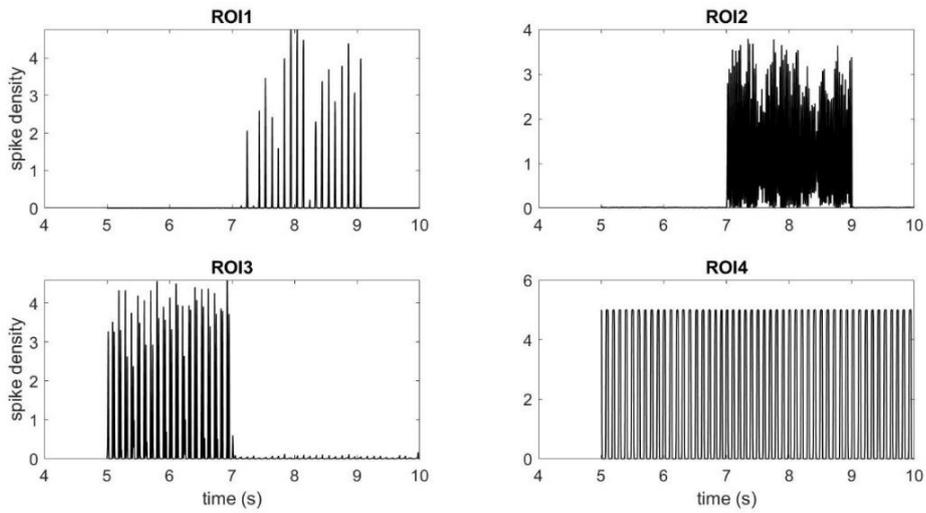
In Figura 3.1 sono presentati i grafici in termini di densità degli spike in funzione del tempo delle prove #1, #2, #3 e #5, in modo tale da apprezzare come si modifica la risposta al variare del ritardo D .



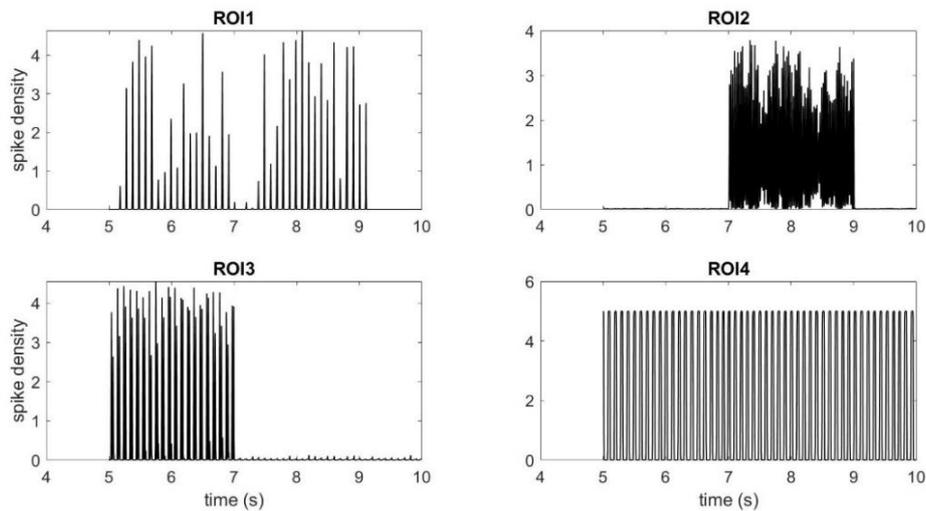
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 3.2: Densità degli spike in funzione del tempo. (a) Prova #1, $D=10$ ms. (b) Prova #2, $D=30$ ms. (c) Prova #3, $D=50$ ms. (d) Prova #5, $D=100$ ms.

Da questi primi risultati si evince che il ritardo D gioca un ruolo cruciale: un valore troppo ridotto non permette una corretta selezione dello stimolo (Figura 3.1 (a), (b)), aumentandolo gradualmente si va nella direzione desiderata. Per $D=50$ ms si ottiene la configurazione ottimale (Figura 3.1 (c)), incrementando ulteriormente ($D > 60$ ms), il programma non è più robusto, infatti ROI1 risponde ad entrambi gli stimoli (Figura 3.1 (d)). Una possibile spiegazione del perché proprio per $D=50$ ms si ottiene l'output richiesto, può essere il fatto che tale valore rappresenta metà del periodo del ritmo α . Pertanto l'onda alpha nella ROI1 risulta in opposizione di fase rispetto a quella nella ROI3, permettendo così di trascurare lo stimolo presente in ROI3, considerato non rilevante.

La figura seguente mostra, invece, il plot relativo alla densità spettrale di potenza (PSD) delle 4 ROI relativo alla Prova #3, al fine di valutare a quali frequenze stanno lavorando le regioni di interesse nel caso in cui ROI1 produca la risposta attesa.

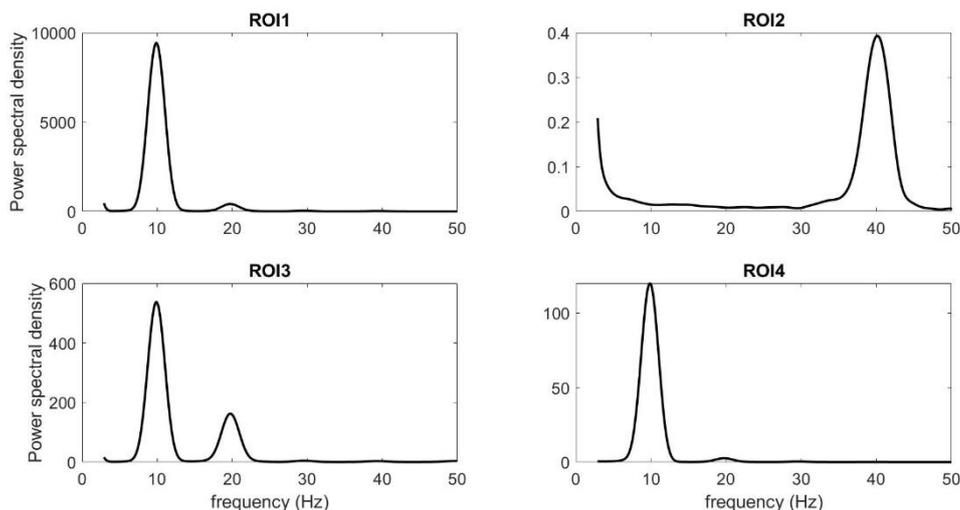


Figura 3.2: Densità spettrale di potenza (PSD) delle 4 ROI. $D=50$ ms, gli altri parametri oggetto di test sono settati nella configurazione di base.

Osservando le curve in Figura 3.2, si può notare che ROI3 e ROI1 lavorano principalmente in α (10 Hz) e presentano un ulteriore picco intorno a 20 Hz (β), più accentuato per ROI3. In particolare, in ROI1 il picco in β è estremamente ridotto, potrebbe quindi rappresentare una seconda armonica del ritmo α .

A questo punto, fissato il valore di ritardo ottimale ($D=50$ ms), lo step successivo è agire sul valore dell'input, valutando come una sua variazione influenzi la risposta. La simulazione è stata svolta modificando gli input a ROI2 e ROI3, aumentandoli del doppio rispetto alla configurazione di base, mantenendo i valori iniziali per le matrici delle sinapsi. In Figura 3.3 è riportato il plot della densità degli spike in funzione del tempo nel caso $m_2=m_3=800$, $m_1=0$, $m_4=1000$.

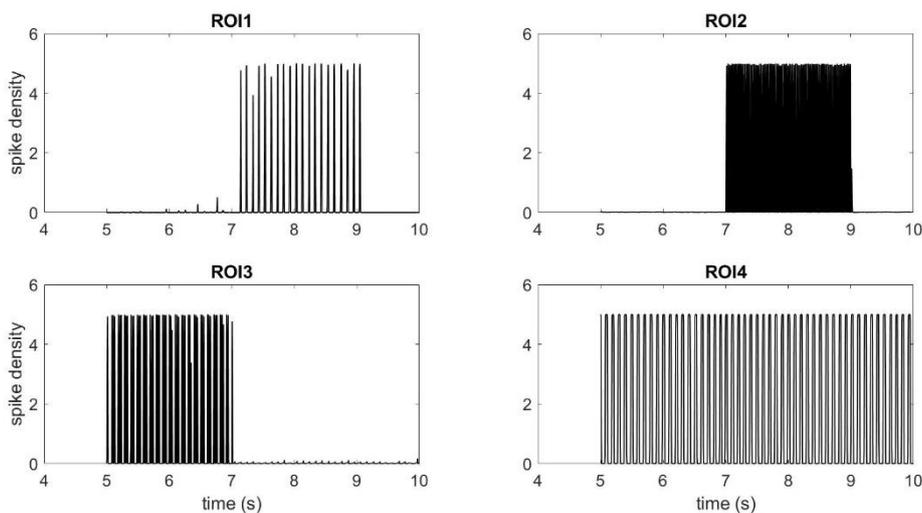


Figura 3.3: Densità degli spike in funzione del tempo in ciascuna ROI. $D=50$ ms, $m_2=m_3=800$, $m_1=0$, $m_4=1000$.

Confrontando tale grafico con quello in Figura 3.1 (c), è evidente come, raddoppiando il valore degli input, si ottenga un incremento dell'intensità della risposta in ROI1, che comunque è in grado di decidere correttamente quale è lo stimolo rilevante.

Un'ipotesi alternativa potrebbe essere quella di non considerare più gli input a ROI2 e ROI3 come simmetrici, ma differenziarli. Ad esempio, se si considera $m_2=500$ e $m_3=1000$, sotto la condizione che lo stimolo da trascurare sia codificato da ROI3, si ottiene il plot mostrato in Figura 3.4.

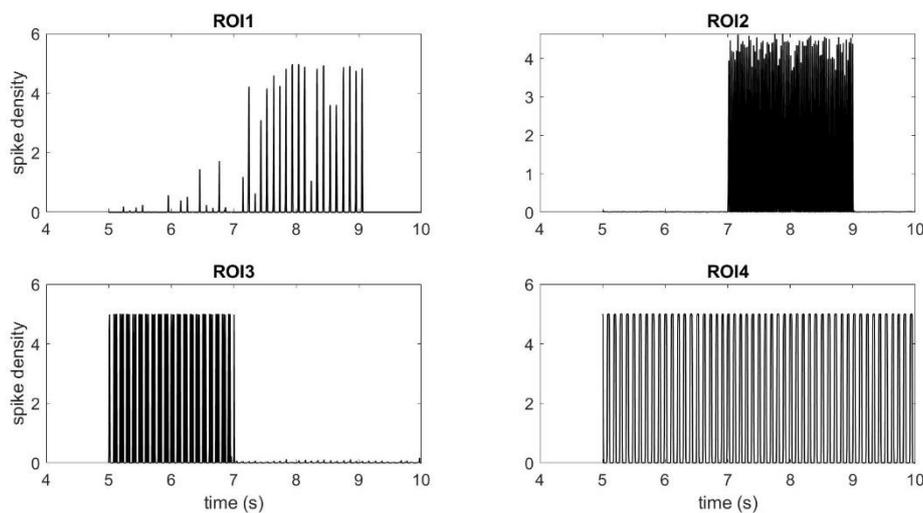


Figura 3.4: Densità degli spike in funzione del tempo nelle 4 ROI. $D=50$ ms, $m_1=0$, $m_4=1000$, $m_2=500$ e $m_3=1000$.

Dal confronto tra Figura 3.3 e 3.4, si può osservare come ROI1 riesca, anche nel caso di ingressi non simmetrici, a selezionare lo stimolo corretto, tuttavia in tale situazione la capacità di trascurare lo stimolo meno rilevante è poco efficiente, poiché la risposta è più attenuata e presenta spike anche in corrispondenza dello stimolo da trascurare.

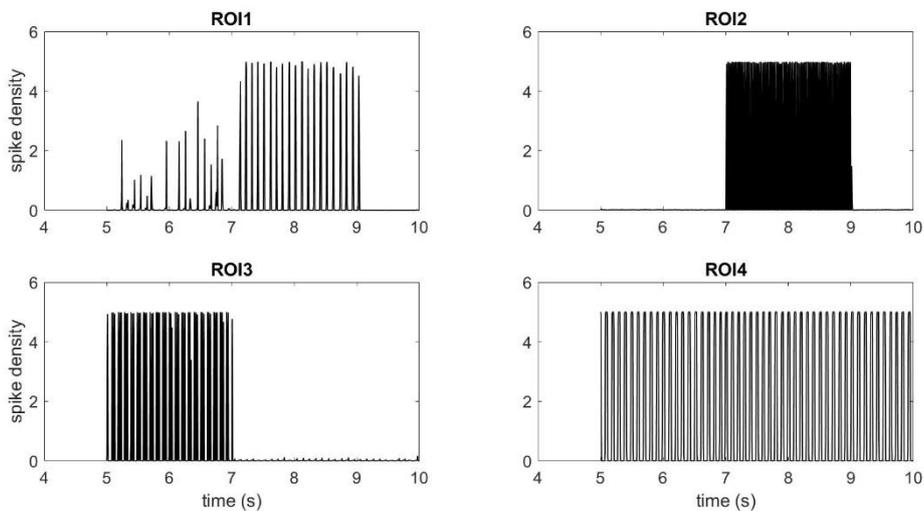
Infine, l'analisi si sposta sui pesi sinaptici, i quali modulano la risposta di ROI1. Nella Tabella 3.2 sono riportati i valori utilizzati in questa ultima parte di simulazioni, mantenendo la configurazione migliore per gli altri parametri, trovata in base ai risultati precedenti.

Prova		
1	$W_p^{12} = W_p^{13}$	
	100	✗
	200	✓
	300	✗

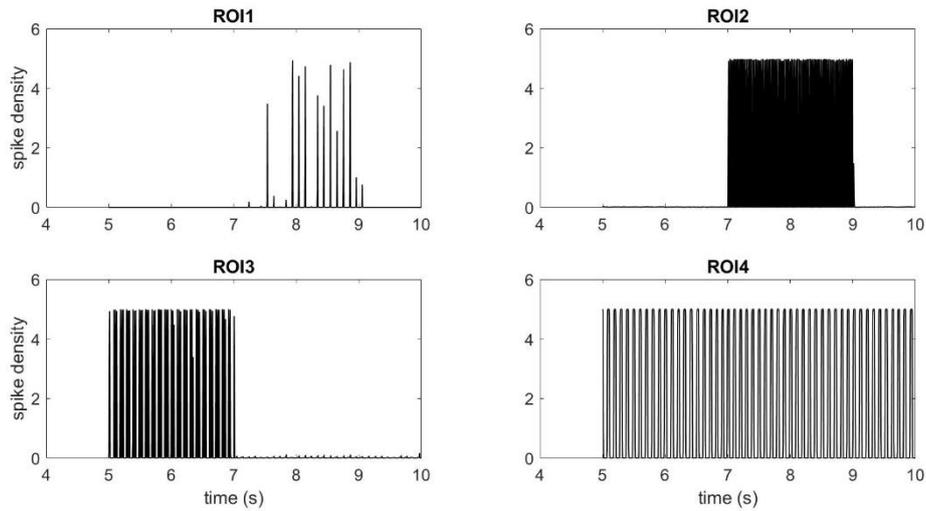
#2	W_f^{14}	
	50	✗
	100	✓
	150	✓
	200	✗
#3	$W_p^{34}=W_f^{34}$	
	50	✗
	100	✓
	200	✓
	400	✓
	800	✗

Tabella 3.2: Set di valori utilizzati nelle 3 prove. Prova #1: $W_f^{14}=100$, $W_p^{34}=W_f^{34}=100$. Prova #2: $W_p^{12}=W_p^{13}=200$, $W_p^{34}=W_f^{34}=100$. Prova #3: $W_p^{12}=W_p^{13}=200$, $W_f^{14}=100$. $D=50$ ms, $m_1=0$, $m_2=m_3=800$, $m_4=1000$.

Le Figure 3.5 e 3.6 mettono in luce come varia la risposta in questo ultimo set di prove sperimentali. Dalla Figura 3.5 si può notare l'effetto dell'inibizione da ROI4 a ROI1 e la sua rilevanza: come si vede nel caso (a), un valore esiguo (50) non consente la corretta selezione dello stimolo. D'altra parte, come si vede nel caso (b), un valore eccessivo (200) consente sì la giusta decisione, ma la risposta di ROI1 è eccessivamente inibita. Il caso intermedio (150) dà un buon risultato in termini di corretta selezione dello stimolo, tuttavia la risposta perde qualche spike. A seguito di queste considerazioni, il valore ottimale risulta quindi quello di partenza (100), con riferimento alla Figura 3.3.



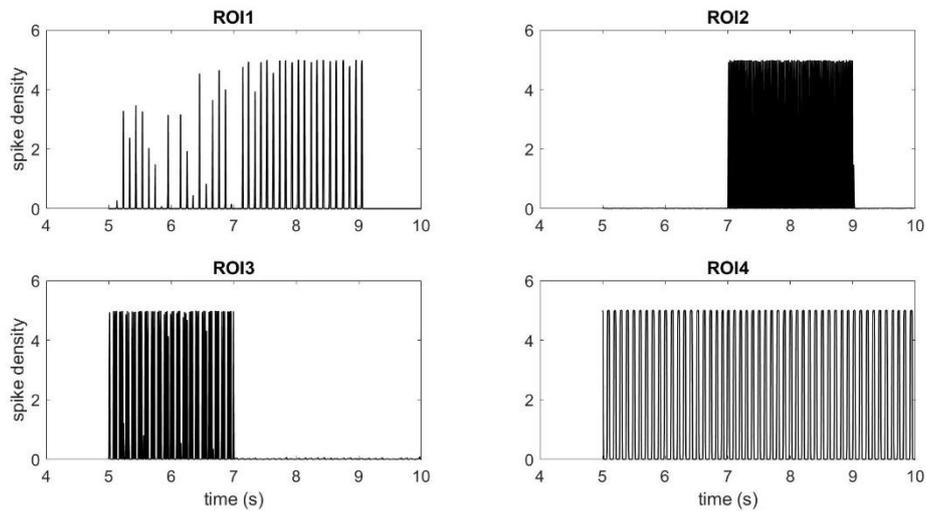
(a)



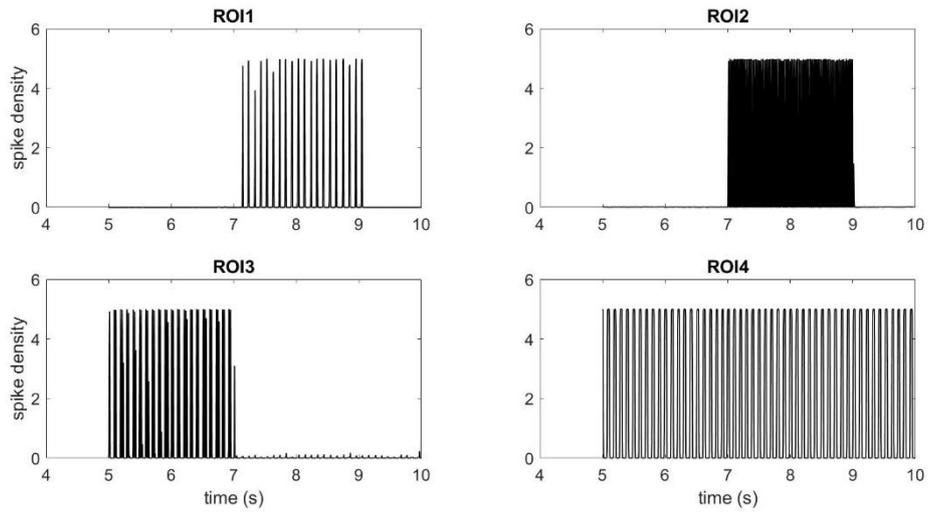
(b)

Figura 3.5: Densità degli spike in funzione del tempo nelle 4 ROI relative alla Prova #2. (a) $W_{j^4}^4=50$. (b) $W_{j^4}^4=200$.

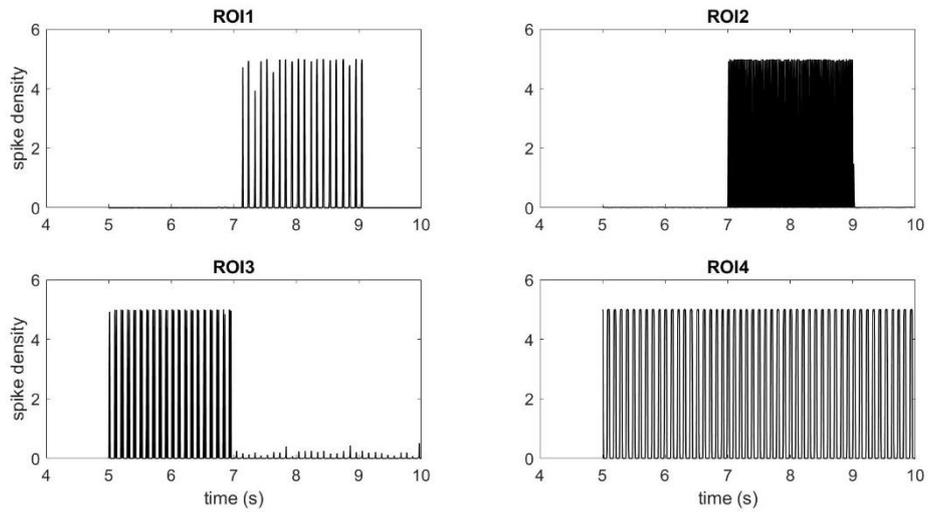
In Figura 3.6 è mostrato, invece, come si modifica la risposta in funzione dei pesi sinaptici di eccitazione e inibizione da ROI4 a ROI3. Si può notare come non ci siano differenze sostanziali nella risposta di ROI1 nei casi (b) e (c): nonostante il peso venga aumentato del doppio, ROI1 continua a rispondere allo stimolo corretto con la stessa intensità. Tuttavia, esiste un limite massimo oltre il quale il programma non è più robusto, infatti ROI1 sente entrambi gli stimoli (Figura 3.6 (d)).



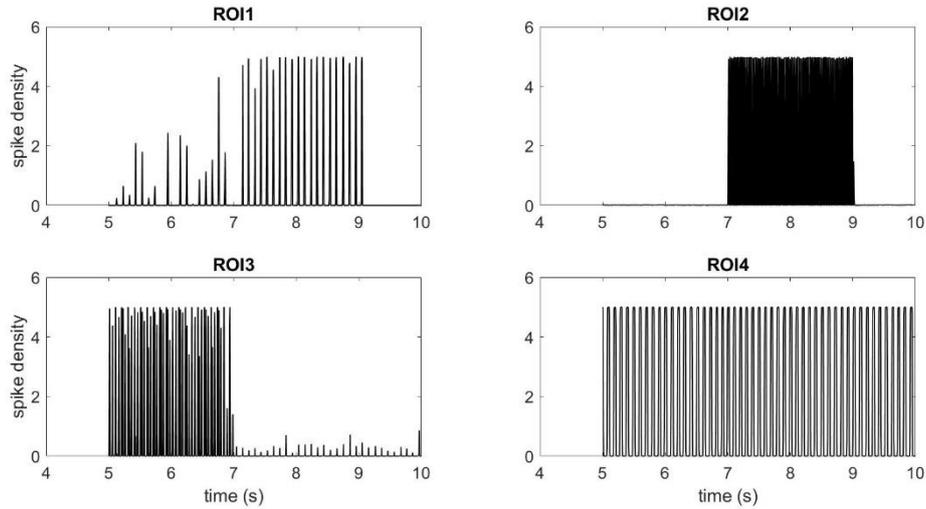
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 3.6: Densità degli spike in funzione del tempo nelle 4 ROI, relativi alla Prova #3. (a) $W^p_{34} = W^f_{34} = 50$.
 (b) $W^p_{34} = W^f_{34} = 200$. (c) $W^p_{34} = W^f_{34} = 400$. (d) $W^p_{34} = W^f_{34} = 800$.

Per completezza, in Figura 3.7 si riporta il grafico relativo alla densità spettrale di potenza (PSD) relativa alla configurazione ottimale finale trovata, la cui risposta in termini di spike è mostrata in Figura 3.6 (b). Da tali curve (Figura 3.7), si può osservare che ROI1 continua a lavorare principalmente in α , mentre per quanto concerne ROI3 anch'essa presenta un picco principale sui 10 Hz, un minuscolo picco intorno a 20 Hz, e risente anche del ritmo γ ; vi è infatti un ridotto picco intorno a 30 Hz e un successivo ancora più basso sui 40 Hz. Inoltre, confrontando Figura 3.7 e Figura 3.2, un'ulteriore osservazione è il fatto che il picco di ROI2 si è spostato intorno a 43-44 Hz.

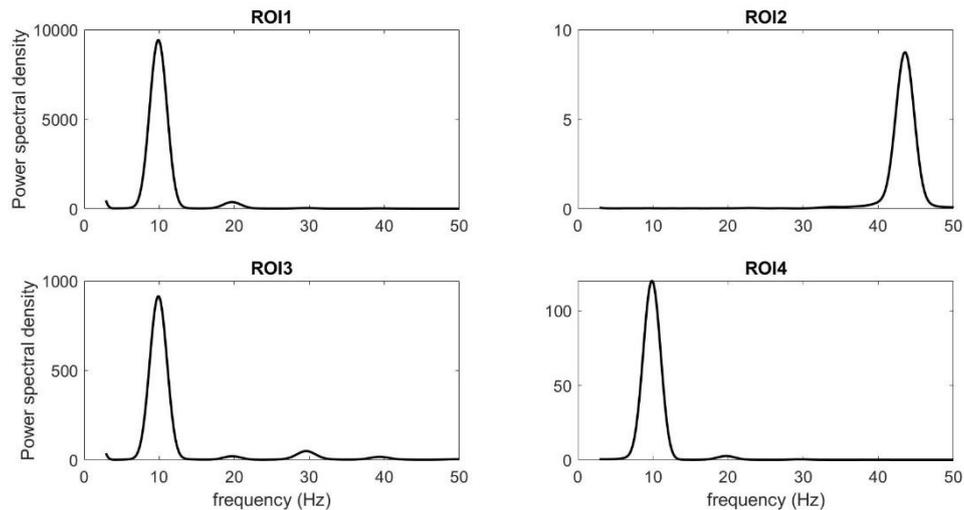


Figura 3.7: Densità spettrale di potenza (PSD) nelle 4 ROI, relativa alla configurazione che prevede $D=50$ ms. $m_1=0$, $m_2=m_3=800$, $m_4=1000$. $W_p^{34} = W_f^{34} = 200$. $W_p^{12} = W_p^{13} = 200$, $W_f^{14} = 100$.

3.2 Simulazione di un meccanismo attenzionale

Diversi dati di letteratura sottolineano il ruolo svolto dalle oscillazioni gamma nella corteccia prefrontale. Poiché nel presente modello la ROI1, che svolge un ruolo centrale nella scelta dello stimolo rilevante, è verosimilmente assimilabile ad una regione all'interno della corteccia prefrontale, nel seguito si è assunto che anche tale ROI oscilli, in maniera più fisiologicamente plausibile, in banda gamma. In questa sezione si riportano i risultati ottenuti avendo spostato la frequenza di lavoro di tale regione da beta a gamma, mentre gli altri parametri (ritardo di trasmissione sinaptica, pesi sinaptici per mettere in comunicazione le ROI e valor medio dell'input in ingresso a ciascuna ROI) sono mantenuti ai valori ottimali trovati a seguito dell'analisi svolta nella sezione precedente.

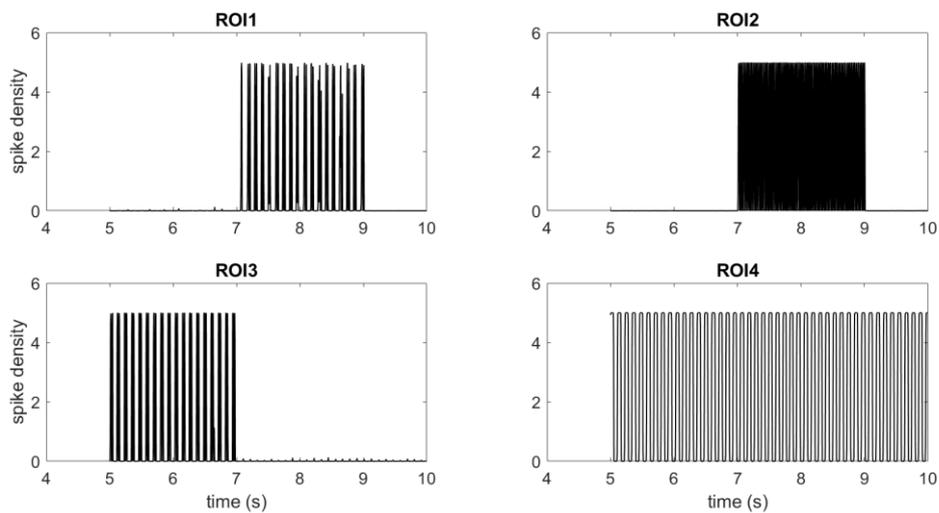


Figura 3.8. Densità degli spike in funzione del tempo nelle 4 ROI, avendo spostato la frequenza di lavoro di ROI1 da beta a gamma.

Come si vede dal grafico sopra riportato (Fig. 3.8), il programma continua a funzionare correttamente: la ROI1 percepisce unicamente lo stimolo rilevante, in questo esempio codificato dalla ROI2.

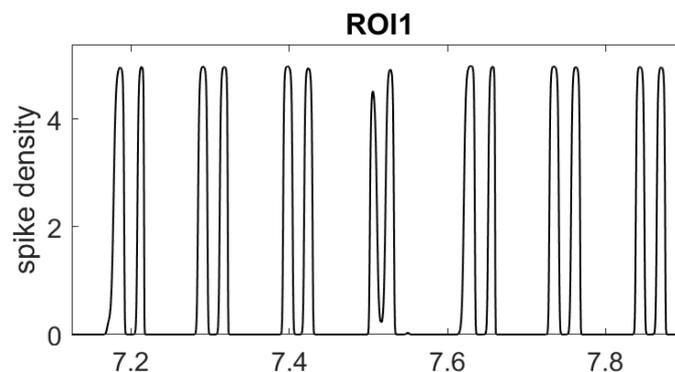


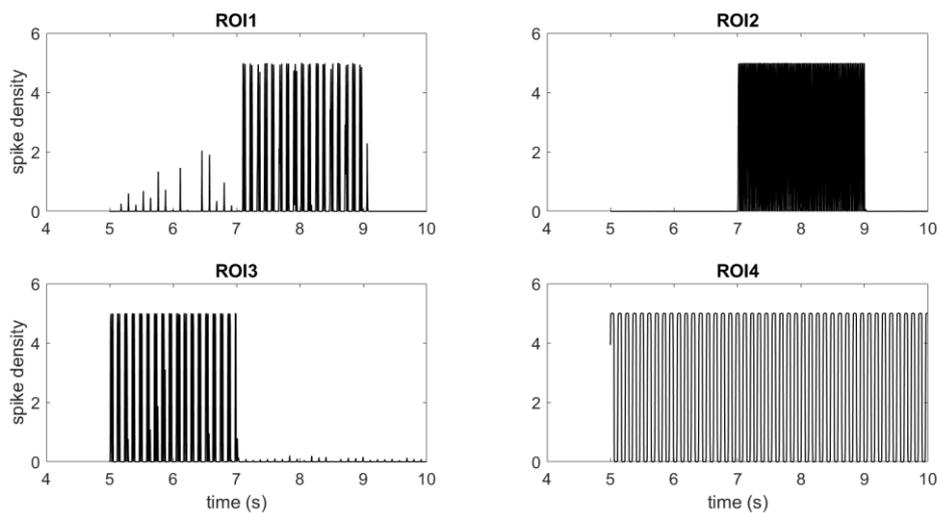
Figura 3.9. Zoom in ROI1: Densità degli spike in funzione del tempo.

Inoltre, risulta di grande interesse vedere cosa succede al segnale in ROI1, nel momento in cui si sta simulando un meccanismo attentivo. Dalla Fig. 3.9, è evidente come vi sia una modulazione alpha-gamma in tale regione, ovvero il ritmo gamma è modulato/rallentato da alpha.

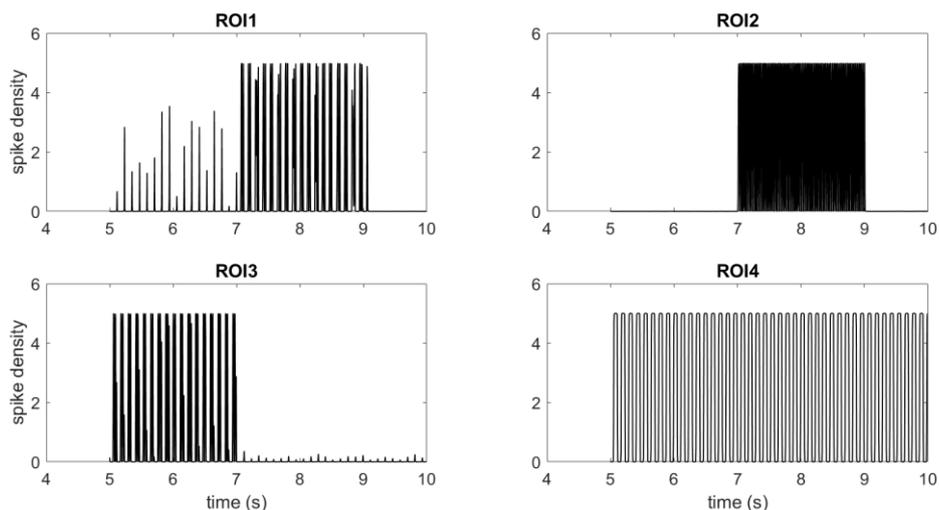
Ciò conferma le evidenze sperimentali che attribuivano un ruolo chiave a tale modulazione nell'attenzione.

3.3 Simulazione della neurodegenerazione indotta dalla schizofrenia

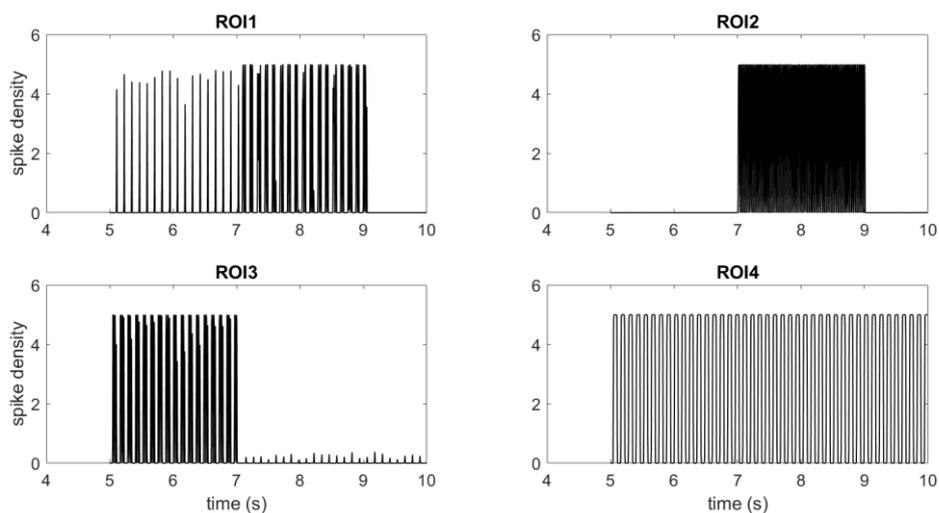
Nella seconda parte di questo lavoro si vuole simulare un meccanismo di neurodegenerazione causato dalla schizofrenia. In questa sezione si riportano i risultati ottenuti al variare del parametro di riduzione K , da confrontare con il caso "sano" mostrato nel precedente paragrafo, in cui ROI1 lavorava in gamma (Fig. 3.8).



(a)



(b)



(c)

Figura 3.10. Densità degli spike in funzione del tempo nelle 4 ROI, al decrescere del parametro K caratterizzante la schizofrenia. (a) $K=0.7$. (b) $K=0.5$. (c) $K=0.3$.

Come si vede dalla Fig. 3.10, i risultati sono coerenti con l'ipotesi di un ruolo significativo dei neuroni GABA-fast nella schizofrenia: al decrescere del parametro K , quindi al progredire della neurodegenerazione indotta dalla patologia, ROI1 non riesce più distinguere gli stimoli, cioè viene a mancare sempre più l'inibizione dello stimolo irrilevante fino al caso limite (Fig 3.10 (c)) in cui vengono percepiti entrambi con stessa intensità, eliminando ogni tipo di controllo da parte dell'attenzione.

3.3.1 Calcolo della potenza in banda gamma al variare di K

Evidenze sperimentali suggeriscono che vi sia una diminuzione della potenza in banda gamma, associata alla schizofrenia. In questa sezione si riportano i valori della potenza in

banda gamma al diminuire del parametro R, in ROI2, area che codifica, in questo esempio, lo stimolo scelto come rilevante.

La potenza è stata calcolata come area sotto la PSD di ROI2, sfruttando il metodo dei trapezi.

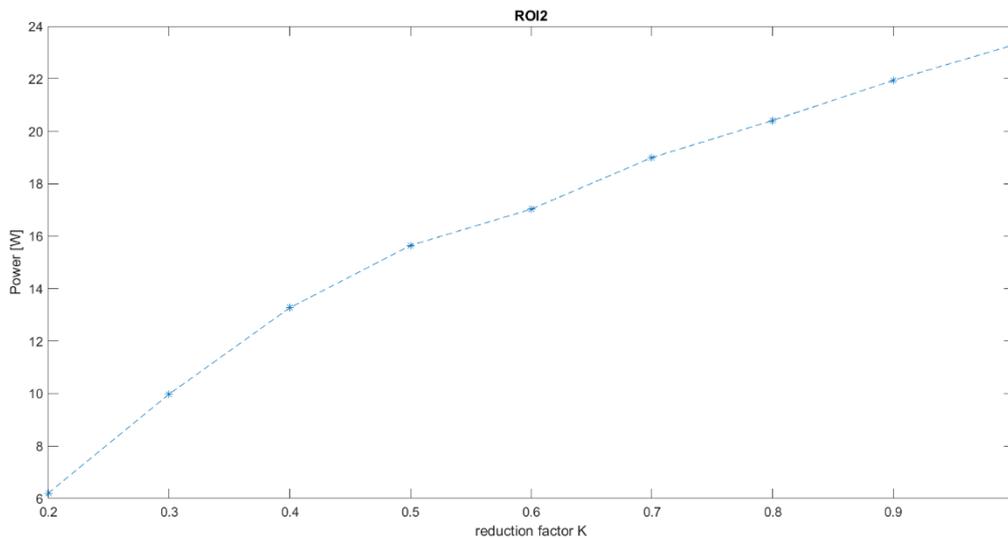


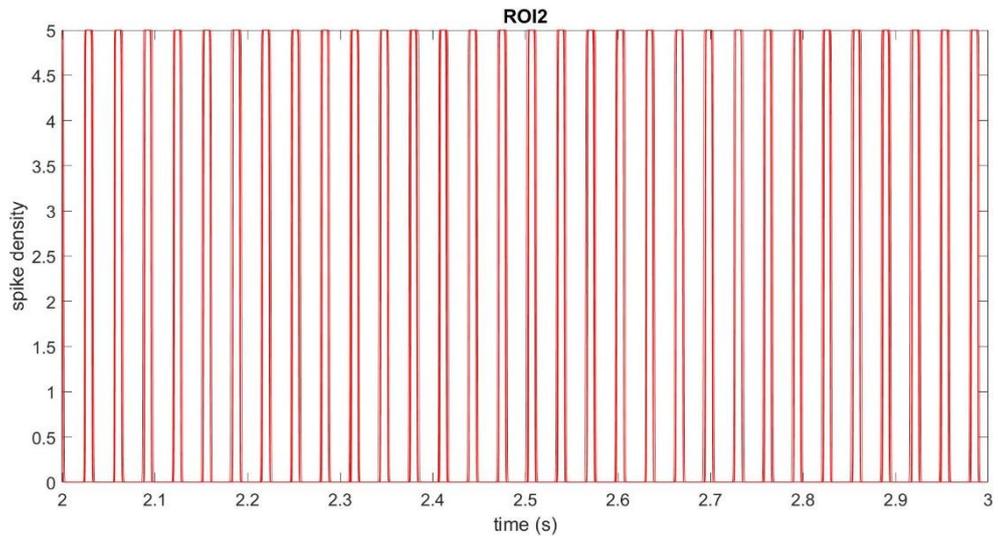
Figura 3.11. Potenza in ROI2 al variare del parametro di riduzione K.

Dal grafico rappresentato in Fig. 3.11, si vede come, al diminuire di K, quindi al peggiorare della schizofrenia, la potenza in banda gamma in ROI2 tende a diminuire in maniera significativa. Tali risultati sono in accordo con i dati sperimentali registrati su pazienti tramite EEG/MEEG in cui era evidente un calo della potenza nel range di frequenze di gamma, fondamentale per l'integrazione di informazioni ad alto livello in processi cognitivi come l'attenzione.

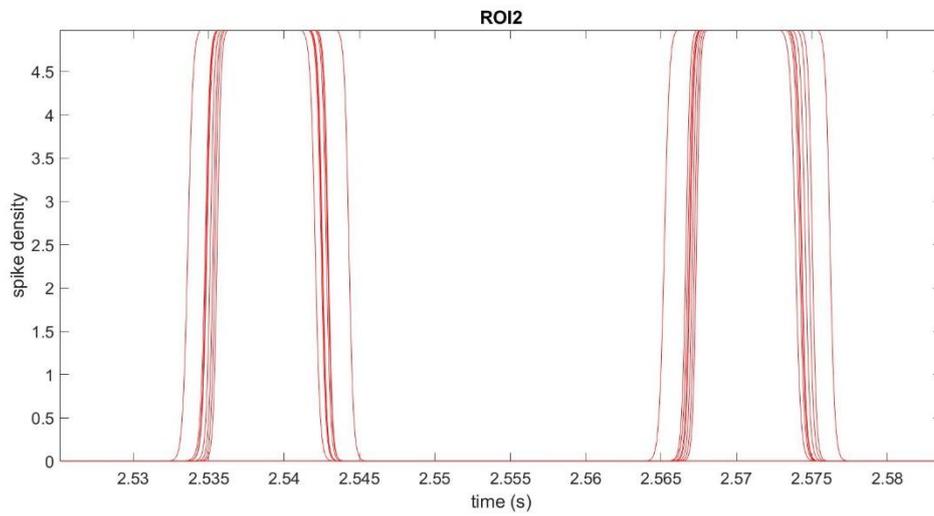
3.4 Simulazione di codifica di uno stimolo complesso e dell'effetto dell'attenzione

La seconda parte di questo lavoro di tesi si pone come obiettivo quello di simulare un meccanismo attentivo rispetto alla selezione nello spazio di uno stimolo complesso, nello specifico una lettera, sfruttando il potere inibitorio esercitato dalle onde alpha. In questa sezione si riportano i risultati ottenuti.

Il primo step prevede di ricostruire gli oggetti in questione, la lettera L e la lettera C, codificate rispettivamente dalle aree ROI2 (Figura 3.8 (a), (b)) e ROI3 (Figura 3.9 (a), (b)).

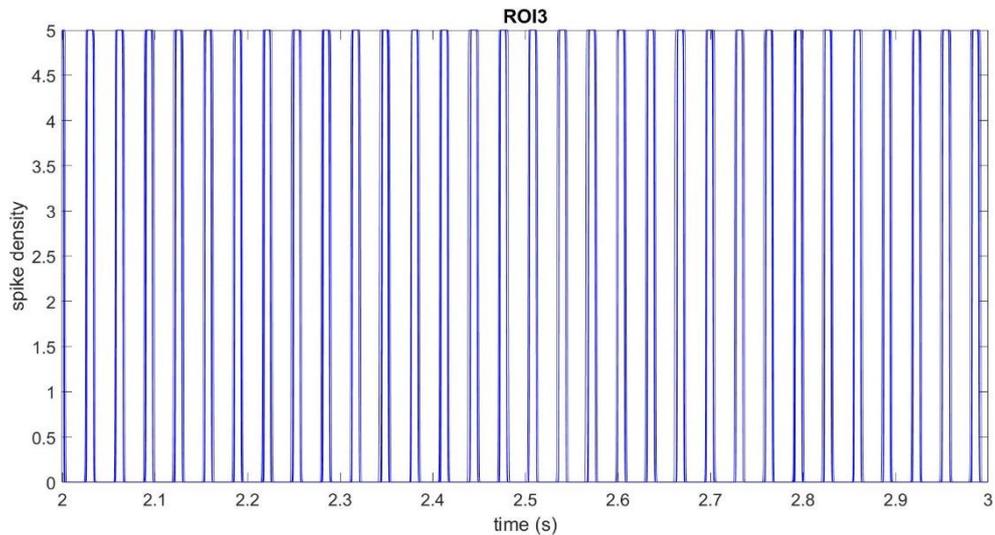


(a)

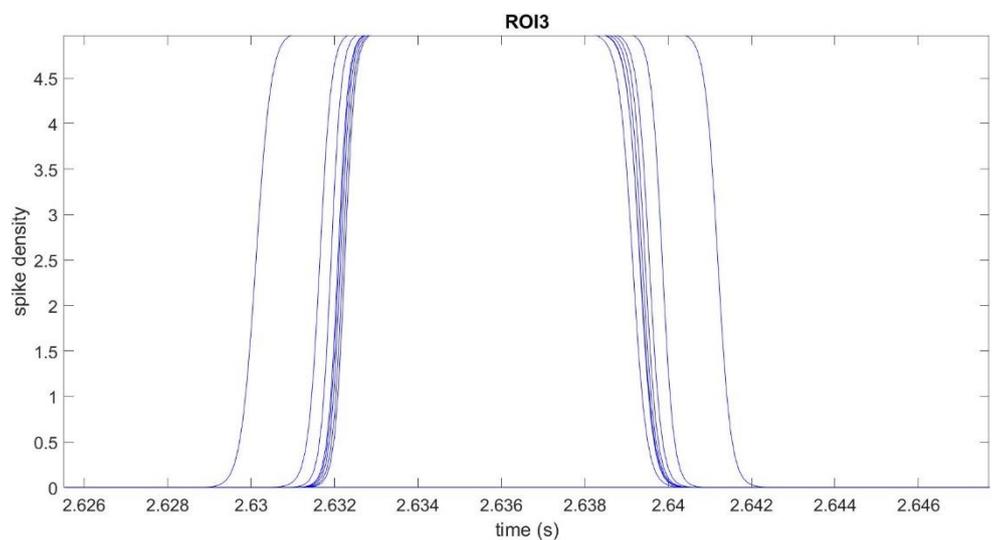


(b)

Figura 3.8. Densità degli spike in funzione del tempo nella ROI2. (a) Ricostruzione della lettera L, caratterizzata da 8 proprietà che oscillano in fase fra loro. (b) Zoom per evidenziare la proprietà stimolata e le altre 7 che vengono richiamate, sincronizzate fra loro.



(a)



(b)

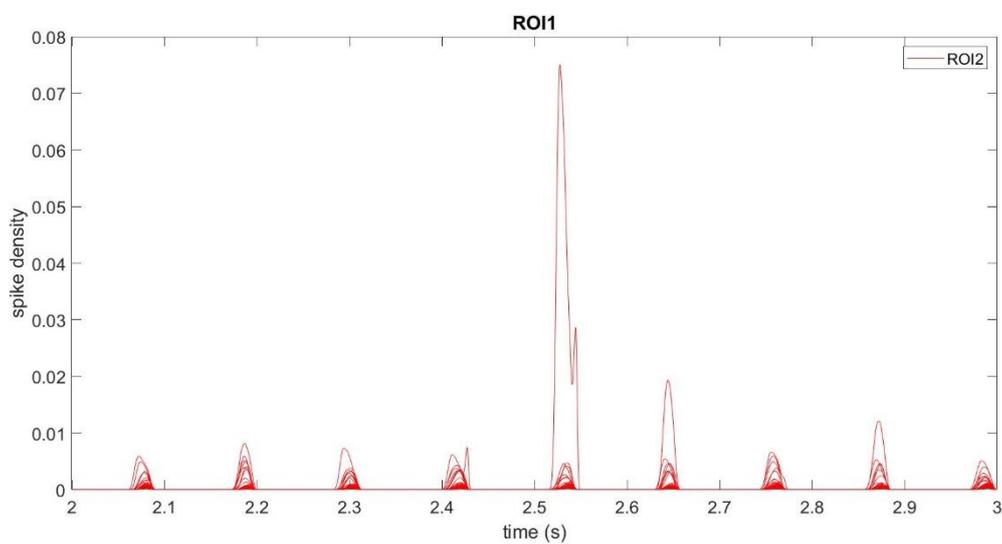
Figura 3.9. Densità degli spike in funzione del tempo nella ROI3. (a) Ricostruzione della lettera C, caratterizzata da 8 proprietà che oscillano in fase fra loro. (b) Zoom per evidenziare la proprietà stimolata e le altre 7 che vengono richiamate, sincronizzate fra loro.

Come è evidente dalle immagini sopra riportate, il programma è in grado di recuperare tutte le proprietà caratteristiche di ciascun oggetto, che risultano perfettamente in fase fra loro, quindi di ricostruire correttamente ciascuna lettera. Facendo riferimento all'analisi svolta nel paragrafo precedente, sono stati sfruttati i valori degli ingressi ricavati per via sperimentale ($m_2 = m_3 = 800$), applicati per stimolare solo una delle 8 features per ciascun oggetto.

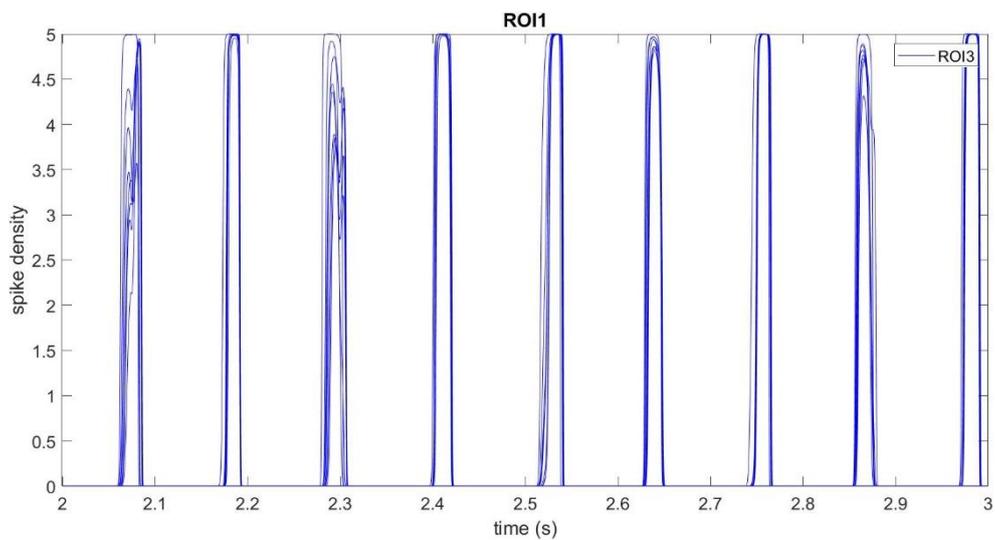
A questo punto, facendo entrare in gioco il ritmo alpha, quest'ultimo è in grado di sopprimere uno stimolo, permettendo di focalizzare tutte le risorse cognitive sull'altro. Tale processo avviene in ROI1, la quale ha dimensione doppia rispetto a ROI2 e ROI3, ovvero contiene il doppio delle features rispetto alle 2 ROI. In questo modo, si implementa un meccanismo di

attenzione spaziale, in cui il soggetto percepisce 2 stimoli rispettivamente a destra e a sinistra dello spazio, per poi sopprimerne uno, quando focalizza l'attenzione solo su una porzione di esso. In particolare, a titolo esemplificativo, si è scelto di inibire lo stimolo codificato dalla ROI2, quindi la lettera L, visualizzata a sinistra del campo visivo. Anche in questo caso, per stimolare la ROI4, identificata da alpha, si è utilizzato il valore dell'ingresso ricavato attraverso l'analisi svolta nella sezione precedente ($m_4=1000$), mentre la ROI1 non riceve ingresso ($m_1=0$).

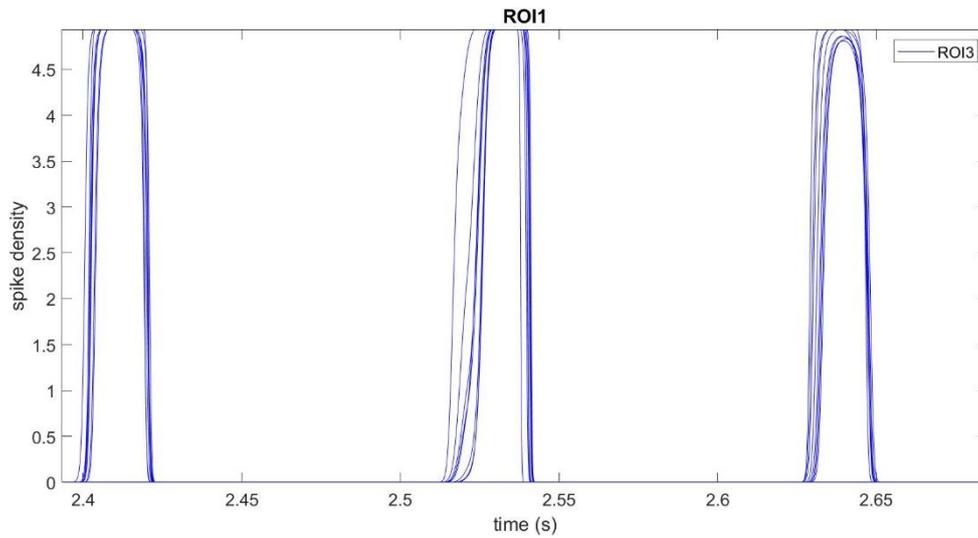
Nella Figura 3.10 (a), (b), (c) è evidente l'effetto dell'attenzione sulla ROI1, area deputata alla selezione dello stimolo scelto come rilevante.



(a)



(b)



(c)

Figura 3.10. Densità degli spike in funzione del tempo nella ROI1. (a) 8 proprietà che codificano l'oggetto della ROI2 (lettera L), inibite attraverso alpha. (b) 8 proprietà che codificano l'oggetto della ROI3 (lettera C). (c) Zoom per evidenziare le 8 proprietà caratteristiche della lettera C che oscillano sincronizzate fra loro.

In conclusione, per quanto concerne i valori dei pesi sinaptici che mettono in comunicazione le 4 ROI, anch'essi sono stati mantenuti pari a quelli ottenuti nella prima parte di questo lavoro. Per ottenere un effetto migliore sulla ROI1, è stata incrementata solamente la sinapsi in avanti di tipo eccitatorio che connette ROI2 e ROI3 a ROI1. Per completezza, nella tabella seguente si riportano i valori utilizzati.

W_p		W_f	
$W^{12} = W^{13}$	300	W^{14}	100
W^{24}	100	W^{24}	100
W^{34}	0	W^{34}	0

Tabella 3.3. Valori dei pesi sinaptici eccitatori (W_p) e inibitori (W_f) utilizzati per mettere in comunicazione le 4 ROI al fine di simulare un meccanismo di attenzione, in cui lo stimolo da trascurare è codificato dalla ROI2.

Conclusioni

In questo lavoro di tesi è stato utilizzato un modello di massa neuronale, opportunamente ottimizzato in termini di robustezza dei parametri più rilevanti, con l'obiettivo di formalizzare matematicamente l'ipotesi che attribuisce al ritmo alpha un ruolo inibitorio attivo, essenziale in un meccanismo di attenzione spaziale selettiva.

Una delle ipotesi fondamentali alla base dello sviluppo di tale modello è la presenza di uno sfasamento delle onde alpha nelle aree sensoriali rispetto alle oscillazioni alpha nelle aree prefrontali. Ciò che si è osservato è che tale assunto contribuisce in maniera significativa al meccanismo inibitorio, implementato attraverso il ritmo alpha, in modo da trascurare tutto ciò che è distraente rispetto al compito da svolgere.

I risultati ottenuti si riferiscono sia al caso semplice, in cui due differenti stimoli vengono codificati da 2 aree percettive distinte, costituite ciascuna da un singolo oscillatore, sia al caso più realistico in cui gli stimoli prendono la forma di due oggetti (lettere, caratterizzate da un certo numero n di proprietà) presenti uno a destra e l'altro a sinistra del campo visivo e memorizzati singolarmente in un network neurale sfruttando il sincronismo degli oscillatori (ciascun oscillatore codifica una proprietà distinta di ciascun oggetto). I risultati suddetti suffragano l'ipotesi circa il ruolo inibitorio esercitato dal ritmo alpha nell'attenzione.

Infine, è stata investigata un'ipotesi riguardo ai meccanismi di neurodegenerazione tipici della schizofrenia. Nello specifico, si è riusciti a simulare in maniera efficace la perdita del meccanismo inibitorio mediato da alpha utilizzando l'ipotesi di letteratura, secondo cui la schizofrenia è associata a una riduzione dei meccanismi inibitori GABA-fast. Tale situazione sembra essere correlata ai sintomi positivi della schizofrenia. In particolare, un paziente schizofrenico diventa, al progredire della malattia, sempre più incapace di inibire gli stimoli irrilevanti, condizione che porta il paziente a sviluppare alterazioni della realtà come le allucinazioni. Inoltre, in queste ultime simulazioni si è riusciti a confermare l'ipotesi secondo cui nella schizofrenia si riscontra anche una progressiva riduzione in termini di ampiezza/potenza delle oscillazioni gamma, in accordo con la letteratura corrente.

Da questi promettenti risultati nasce l'interesse di poter sfruttare tali modelli neurocomputazionali per ulteriori applicazioni e simulazioni. Un esempio potrebbe essere quello di simulare ulteriori situazioni di interesse cognitivo, come l'interazione di stimoli audio-visivi, sempre nell'ambito dell'attenzione. Dalla letteratura è noto che uno stimolo

visivo prevale nello spazio mentre quello uditivo prevale nel tempo, in termini di focalizzazione delle risorse cognitive. Un'idea innovativa potrebbe essere quella di sfruttare il ritmo alpha per mantenere inibito uno dei due stimoli sulla base delle istruzioni in un determinato set-up sperimentale. In questo modo, nell'area prefrontale a valle verrà percepito soltanto uno dei due stimoli sfruttando le onde alpha. Infine, un altro possibile sviluppo futuro potrebbe essere quello di testare il modello sviluppato in questo lavoro attraverso esperimenti ad hoc su soggetti e/o pazienti.

Ringraziamenti

Vorrei dedicare questo spazio a tutte le persone che, con tanta pazienza, mi sono state vicine nella stesura di questo elaborato e durante tutto il percorso che mi ha portato a questo punto.

Primo fra tutti, un sincero grazie al mio relatore Mauro Ursino, per la sua disponibilità, dedizione, pazienza e soprattutto passione che mi ha trasmesso anche prima di iniziare questo lavoro di tesi assieme.

Desidero poi ringraziare la mia famiglia, i miei genitori che fin da bambina mi hanno sempre sostenuto ed incoraggiato in tutto, senza i quali non avrei potuto intraprendere questo percorso. Un enorme grazie va ai miei fratelli, Fabio e Laura, anche se ormai viviamo tutti in città diverse, siete sempre con me, in ogni difficoltà, quando ho i miei momenti di crisi, quando ho bisogno di un consiglio avete sempre una buona parola per me. Senza di voi non so come avrei fatto. Ringrazio i miei zii, Stefano e Livio, per avermi sempre incoraggiato, stimolato e sostenuto in tutto. Ringrazio le mie cugine, Chiara e Francesca, la mia prozia Paola, ed infine, anche i miei nonni, senza i quali non sarei la persona che sono oggi.

Vorrei poi fare una speciale menzione a tutti i miei amici che mi sono sempre stati accanto in questi anni. Partendo dalla fine, ringrazio i miei coinquilini, che mi hanno sopportato, con non so quale pazienza, in tutti i miei momenti di crisi e felicità in questi ultimi 6 mesi di università, soprattutto prima di sostenere gli ultimi esami. Ringrazio le mie amiche genovesi, pazze e bellissime, Giulia, Serena, Veronica: la distanza non ci ha mai diviso, anzi vi sento più vicine che mai. Ringrazio di cuore Sara, compagna di avventure da più di 10 anni, sempre pronta a darmi una mano ed ascoltarmi in tutte le situazioni. Ringrazio Alice, mia storica compagna di banco del liceo, per sopportarmi sempre e stimolarmi quando giù di morale. Infine, ringrazio Giulia, Paola, Lucrezia e Francesca, le mie amiche storiche, che nonostante la distanza, ci sono sempre state per me.

Un grazie speciale anche a tutte le persone conosciute in questi ultimi anni, nuovi amici che hanno sempre trovato una buona parola per me, o una battuta per strapparmi un sorriso in ogni momento.

Ho lasciato per ultimo la persona che da ormai 4 anni mi sopporta tutti i giorni, Filippo, ma penso che non ci siano sufficienti parole per descrivere quello che provo per te e per ringraziarti per tutto quello che hai sempre fatto per me. Non sarei mai arrivata a questo

traguardo senza il tuo sostegno e il tuo amore. Ringrazio anche tutta la tua famiglia per l'affetto che mi ha sempre dimostrato.

Grazie infinite a tutti voi.

Bibliografia

- [1] E. P. Widmaier H Raff K T Strang Vander Fisiologia and F. P. Eric Widmaier Hershel Raff Kevin T Strang Vander, "Vander seconda edizione."
- [2] F. Cona, M. Zavaglia, M. Massimini, M. Rosanova, and M. Ursino, "A neural mass model of interconnected regions simulates rhythm propagation observed via TMS-EEG," *Neuroimage*, vol. 57, no. 3, pp. 1045–1058, Aug. 2011, doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.007.
- [3] H. R. Wilson and J. D. Cowan, "Excitatory and Inhibitory Interactions in Localized Populations of Model Neurons," *Biophysical Journal*, vol. 12, no. 1, pp. 1–24, 1972, doi: 10.1016/S0006-3495(72)86068-5.
- [4] B. H. Jansen and V. G. Rit, "Biological Cybernetics Electroencephalogram and visual evoked potential generation in a mathematical model of coupled cortical columns," 1995.
- [5] 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*, vol. 15, no. 9, pp. 1499–1508, 2002, doi: 10.1046/j.1460-9568.2002.01985.x.
- [6] M. Ursino, M. Zavaglia, L. Astolfi, and 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*, vol. 96, no. 3, pp. 351–365, Mar. 2007, doi: 10.1007/s00422-006-0122-4.
- [7] M. Zavaglia, L. Astolfi, F. Babiloni, and 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*, vol. 157, no. 2, pp. 317–329, Oct. 2006, doi: 10.1016/j.jneumeth.2006.04.022.
- [8] D. L. Rowe, P. A. Robinson, and C. J. Rennie, "Estimation of neurophysiological parameters from the waking EEG using a biophysical model of brain dynamics," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 231, no. 3, pp. 413–433, Dec. 2004, doi: 10.1016/j.jtbi.2004.07.004.
- [9] M. Ursino, F. Cona, and M. Zavaglia, "The generation of rhythms within a cortical region: Analysis of a neural mass model," *Neuroimage*, vol. 52, no. 3, pp. 1080–1094, Sep. 2010, doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.084.
- [10] W. Klimesch, "Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information," *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 16, no. 12, pp. 606–617, Dec. 2012, doi: 10.1016/j.tics.2012.10.007.
- [11] W. Klimesch, P. Sauseng, and S. Hanslmayr, "EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis," *Brain Research Reviews*, vol. 53, no. 1, pp. 63–88, Jan. 2007, doi: 10.1016/j.brainresrev.2006.06.003.
- [12] V. S. Sohal, "Transforming Discoveries About Cortical Microcircuits and Gamma Oscillations Into New Treatments for Cognitive Deficits in Schizophrenia," *The American journal of psychiatry*, vol. 179, no. 4, NLM (Medline), pp. 267–276, Apr. 01, 2022, doi: 10.1176/appi.ajp.20220147.

- [13] G. Gonzalez-Burgos, R. Y. Cho, and D. A. Lewis, "Alterations in cortical network oscillations and parvalbumin neurons in schizophrenia," *Biological Psychiatry*, vol. 77, no. 12. Elsevier USA, pp. 1031–1040, Jun. 15, 2015. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.03.010.
- [14] A. D. Shaw *et al.*, "Oscillatory, Computational, and Behavioral Evidence for Impaired GABAergic Inhibition in Schizophrenia," *Schizophrenia Bulletin*, vol. 46, no. 2, pp. 345–353, Mar. 2020, doi: 10.1093/schbul/sbz066.
- [15] L. v. Moran and L. E. Hong, "High vs low frequency neural oscillations in schizophrenia," *Schizophrenia Bulletin*, vol. 37, no. 4. pp. 659–663, Jul. 2011. doi: 10.1093/schbul/sbr056.