

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

SCUOLA DI SCIENZE

Corso di Laurea Triennale in Matematica

**LA TOPOLOGIA PERSISTENTE
NELL'ANALISI DELLE
CONNESSIONI CEREBRALI**

Tesi di Laurea in Topologia Algebrica

Relatore:
Chiar.mo Prof.
Massimo Ferri

Presentata da:
Desideria Aiezzo

Terza Sessione
Anno Accademico 2016/2017

*“Non lasciare che un giorno me ne vada,
dammi sempre la forza di lottare;
è ancora molto lunga questa strada
e ho ancora tanta voglia di cantare.”*
(Claudio Chieffo, Canzone per te)

Alla mia famiglia.

Introduzione

Su come funzioni il cervello ci sono ancora molte cose da capire, e questa è una delle più grandi sfide a cui sono chiamati i neuroscienziati. Oggi per la prima volta dopo molto tempo si sta venendo a capo della questione grazie alla topologia algebrica e in particolar modo grazie alla topologia persistente.

Questo elaborato analizza alcuni tentativi dei topologi di avvicinarsi allo studio del cervello, mappando la rete delle connessioni neurali e provando a individuare all'interno di questa mappa alcune strutture topologiche. Tra queste hanno particolare rilevanza le *cricche* che rappresentano gruppi di zone del cervello strettamente connesse tra loro e i *cicli* che sono stati interpretati come canali di trasmissione delle informazioni.

In particolare, nel capitolo 1, riguardante le premesse matematiche, introdurremo le nozioni di base di teoria dei grafi e di omologia, per poi definire le cricche e le cavità topologiche. Sulla base di queste informazioni passeremo a parlare di persistenza.

Nel capitolo 2 si spiegherà a grandi linee come è strutturato il cervello, quali sono le sue principali funzioni e dove sono localizzate. Si procederà, seguendo una ricerca statunitense, con la costruzione di un grafo in cui i vertici sono le 83 regioni in cui si è deciso di suddividere il cervello e il peso dei lati è dato dalla densità di materia bianca della connessione. Su questo grafo verranno individuate le cricche e i cicli, elementi base dell'omologia che rappresentano cavità di diverse dimensioni. In particolare saremo interessati ai cicli persi-

stenti, ossia a quelli con un ampio intervallo tra la “nascita“ e la “morte“ al variare del peso delle connessioni.

Nel capitolo 3 si cercherà di dare un’interpretazione a queste strutture, dal momento che, come si vedrà, sono strutture ricorrenti in tutti gli individui presi in esame.

Indice

Introduzione	i
1 Premesse matematiche	1
1.1 Teoria dei grafi e complessi	1
1.2 Omologia	4
1.3 Persistenza	5
2 Considerazioni sul cervello	9
2.1 Il cervello e il connettoma	9
2.2 Acquisizione dei dati e costruzione del modello	10
2.3 Aree del cervello e funzioni	12
3 Applicazione del modello matematico al cervello	17
3.1 Cricche nel Connettoma	17
3.2 Cavità nel connettoma	20
3.3 Altri esempi	23
4 Conclusioni	25
Bibliografia	27

Elenco delle figure

1.1	Creazione di un complesso di cricche $X(G)$ a partire dal grafo G	3
1.2	Cicli	4
1.3	Esempio di una filtrazione (in alto), del suo diagramma di 0-persistenza (a sinistra) e della funzione numero di Betti persistente (a destra)	7
2.1	Complesso di persistenza del grafo G	11
2.2	Diagramma di persistenza per il ciclo verde in figura (2.1)	12
2.3	Le 83 regioni in cui viene suddiviso il cervello	13
2.4	Aree funzionali del cervello	16
3.1	Distribuzione delle cricche massimali	18
3.2	Scatter plot tra la partecipazione di un nodo nelle cricche massimali e la sua forza e comunicabilità	20
3.3	Cavità topologiche nel connettoma	21
3.4	Cavità topologiche: confronto tra diversi individui.	22

Capitolo 1

Premesse matematiche

In questo capitolo daremo alcune nozioni di base di omologia persistente, branca della matematica che viene spesso applicata all'analisi delle forme e ai problemi di classificazione e recupero dei dati.

1.1 Teoria dei grafi e complessi

Definizione 1.1.1. Un complesso simpliciale K è un insieme di *simplessi*, che sono sottoinsiemi finiti di elementi di un dato insieme $V(K)$ che soddisfano le seguenti condizioni:

- i) Ogni sottoinsieme di $V(K)$ che contiene esattamente un elemento è un simplesso di K .
- ii) Ogni sottoinsieme non vuoto di un simplesso di K è un simplesso di K .

La dimensione del complesso simpliciale K è la dimensione massima dei suoi simplessi. Un 1-simplesso di K è anche detto *lato*. Inoltre, in queste notazioni, un 0-simplesso è un elemento di $V(K)$ e viene chiamato *vertice*. [7]

Notiamo che è possibile associare a K uno spazio topologico $|K|$, definito come uno spazio di funzioni ma che si può sempre immergere in uno spazio euclideo. In questa realizzazione geometrica a 2-simplessi corrispondono

triangoli, a 3-simplessi corrispondono tetraedri e così via. D'ora in poi si confonderà volutamente un complesso simpliciale con una sua particolare realizzazione geometrica. [6]

Definizione 1.1.2. Un grafo è un complesso simpliciale di dimensione minore o uguale a 1.

Nelle notazioni introdotte in precedenza, se G è un grafo, parleremo di *vertici* di G per indicare gli 0-simplessi di G , *lati* per indicare gli 1-simplessi di G .

Definizione 1.1.3. Sia G un grafo di vertici v_1, \dots, v_n . Chiamiamo matrice di adiacenza del grafo G la matrice $n \times n$ A così definita:

$$a_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{se esiste un lato di } G \text{ che connette } v_i \text{ e } v_j \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

Notiamo che la matrice di adiacenza di un grafo è sempre una matrice simmetrica.

Definizione 1.1.4. Sia dato un grafo G . Una $(k+1)$ -cricca è un insieme di $k+1$ vertici a due a due connessi da lati di G .

Un sottografo di una cricca si chiama *faccia*. Chiamiamo *massimale* una cricca che non è faccia di nessun'altra cricca.

Definizione 1.1.5. Sia dato un grafo G . Un complesso di cricche $X(G)$ è una collezione di tutte le cricche di G .

$$X(G) = \{X_0(G), \dots, X_N(G)\},$$

dove $X_k(G)$ è l'insieme delle $(k+1)$ -cricche.

Riportiamo un esempio di come costruire un complesso di cricche a partire da un grafo in figura 1.1. Sulla sinistra, con i vertici colorati di rosso il grafo di partenza, sulla destra con i vertici neri il complesso di cricche. Le cricche di dimensione più alta sono colorate in verde.

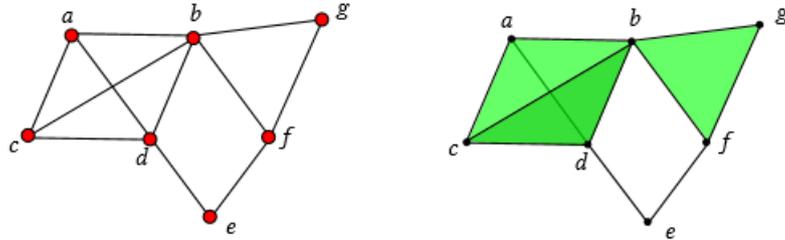


Figura 1.1: Creazione di un complesso di cricche $X(G)$ a partire dal grafo G

Dato un complesso simpliciale finito K , chiamiamo k -catena una combinazione lineare di k -simplessi con coefficienti in \mathbb{Z}_2 (0 oppure 1, con $1+1=0$). Le k -catene formano uno \mathbb{Z}_2 -spazio vettoriale C_k . Introduciamo ora una trasformazione lineare

$$\partial_k : C_k \rightarrow C_{k-1},$$

con $k \in \mathbb{Z}$, che prende il nome di *operatore di bordo*.

Basta definirla sui generatori, cioè sui k -simplessi e poi estenderla per linearità.

Sia $\sigma = [u_0, \dots, u_k]$ un k -simpleso. Denotiamo con $[u_0, \dots, \hat{u}_j, \dots, u_k]$ la sua faccia generata da tutti i vertici eccetto u_j ($j = 0, \dots, k$). Allora definiamo

$$\partial_k(\sigma) = \sum_{j=0}^k [u_0, \dots, \hat{u}_j, \dots, u_k].$$

Notiamo che $\partial_{k-1} \circ \partial_k = 0$. In conclusione, siamo partiti da un grafo non pesato G e abbiamo costruito un complesso di cricche $X(G)$. Abbiamo usato le cricche di ogni dimensione come base per i gruppi di catene C_0, \dots, C_N . Infine abbiamo definito l'operatore di bordo ∂ che associa ad una catena di dimensione k il suo bordo che ha dimensione $k-1$.

I contenuti di questo paragrafo sono tratti da [1] e [3].

1.2 Omologia

Definizione 1.2.1. Un k -ciclo è un elemento $l \in C_k$ con $\partial_k(l) = 0$

Da questa definizione segue che, poiché i k -cicli sono esattamente gli elementi che vengono mandati a 0 dall'operatore di bordo ∂_k , il sottospazio dei k -cicli è il kernel, cioè $\ker(\partial_k) \subset C(X_k(G))$. Poniamo $\ker(\partial_k) = Z_k$.

Definizione 1.2.2. Un k -bordo è un elemento di $\text{im}(\partial_{k+1})$.

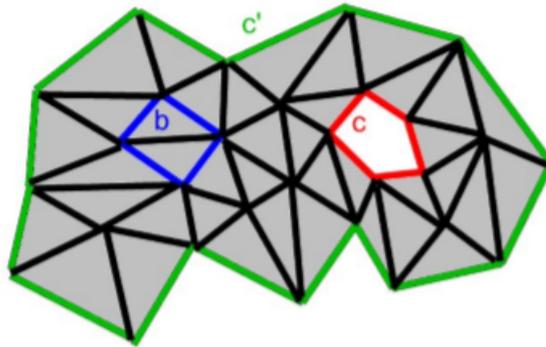


Figura 1.2: Cicli

Notiamo che non tutti i cicli sono bordi, ad esempio nella figura (1.2) b è un bordo (in particolare è bordo della somma di due triangoli), mentre c è un ciclo ma non è un bordo.

I k -cicli che individuano delle *cavità* sono quelli che stanno in $\ker(\partial_k) - \text{im}(\partial_k)$ ($\text{im}(\partial_k) \subset \ker(\partial_k)$ poiché deve essere $\partial_k \circ \partial_{k+1} = 0$). E' necessario però che due elementi diversi di $\ker(\partial_k) - \text{im}(\partial_k)$ che individuano la stessa cavità siano considerati equivalenti. L'idea è quindi di considerare equivalenti due k -cicli la cui somma (in \mathbb{Z}_2) è il bordo di una $(k+1)$ -catena, cioè se l_i ed l_j sono due k -cicli, $l_i \sim l_j$ se $l_i + l_j \in \text{im}(\partial_{k+1})$. La classe di equivalenza di un k -ciclo l è $[l] = \{v \in Z_k | v \sim l\}$.

Definizione 1.2.3. Il gruppo di omologia di dimensione n è

$$H_n := \ker(\partial_n) / \text{im}(\partial_{n+1})$$

Definizione 1.2.4. L' n -esimo numero di Betti di un complesso simpliciale è la dimensione del suo gruppo di omologia di dimensione n :

$$\beta_n = \dim(H_n)$$

Notiamo che H_n è proprio lo spazio vettoriale generato dalle classi di equivalenza di n -cicli. La dimensione di H_n è il numero di n -cicli non banali che corrisponde al numero di cavità topologiche $(n+1)$ -dimensionali del nostro complesso di cricche.

Riassumendo, in questa sezione abbiamo visto come convertire un grafo come un oggetto algebrico su cui usare l'operatore di bordo per descriverlo mediante le sue cavità topologiche.

I contenuti di questo paragrafo sono tratti da [3].

1.3 Persistenza

Fino ad ora abbiamo considerato un grafo G non pesato. Estendiamo il discorso dando la definizione di grafo pesato.

Definizione 1.3.1. Un grafo pesato è una coppia (G, f) dove G è un grafo con vertici non isolati e $f : E(G) \rightarrow \mathbb{R}$ è una mappa che associa ad ogni lato del grafo un numero reale chiamato *peso*.

Se (G, f) è un grafo pesato di vertici v_1, \dots, v_n , la matrice di adiacenza A è definita in modo che a_{ij} è il peso del lato che collega v_i e v_j . Possiamo ordinare in modo crescente i pesi e, cominciando dal grafo vuoto G_0 , creiamo una catena di grafi aggiungendo, uno alla volta, lati con peso via via crescente. Questo procedimento crea una *filtrazione*

$$G_0 \subset G_1 \subset \dots \subset G_{|E|}$$

dove ciascun G_{i+1} contiene G_i e un lato in più. Otteniamo quindi una mappa di inclusione $\iota : G_i \hookrightarrow G_{i+1}$. Il fatto che esista questa mappa ci garantisce

anche che $X(G_i) \subset X(G_{i+1})$. E' possibile anche costruire una applicazione che manda combinazioni di cricche di $X(G_i)$ nelle stesse combinazioni di cricche viste come elementi di $X(G_{i+1})$. Questa funzione è definita così:

$$f_* : C_*(X(G_i)) \longrightarrow C_*(X(G_{i+1}))$$

dove $*$ è l'indice che indica la dimensione, che manda una catena di $C_*(X(G_i))$ in se stessa vista come elemento di $C_*(X(G_{i+1}))$.

Queste mappe e complessi formano il *complesso di persistenza* del nostro grafo G e a partire da questo complesso si possono ottenere mappe

$$H_*(X(G_i)) \longrightarrow H_*(X(G_{i+1}))$$

che descrivono come le classi di equivalenza dei cicli in $X(G_i)$ cambiano in $X(G_{i+1})$. Diciamo che un ciclo $\sigma \in H_n$ “nasce” in $X(G_i)$ se l'immagine dell'applicazione sopra definita da $H_n(X(G_{i-1}))$ a $H_n(X(G_i))$ non contiene σ . Inoltre, se σ nasce in $X(G_i)$, diciamo che “muore” in $X(G_j)$ se l'immagine della mappa indotta da $X(G_{i-1}) \hookrightarrow X(G_{j-1})$ non contiene l'immagine di σ , ma l'immagine della mappa indotta da $X(G_{i-1}) \hookrightarrow X(G_j)$ lo contiene. In questo caso la persistenza di σ è $j - i$. Possiamo creare quindi un *diagramma di n -persistenza*, in cui rappresentiamo i punti (i,j) dove i è la nascita e j è la morte di una classe di equivalenza di H_n . Se una classe di equivalenza non muore, la rappresentiamo mediante una linea verticale che inizia dalla diagonale in corrispondenza del punto sull'ascissa che rappresenta la sua nascita. Sia $i < j$. Allora chiamiamo *n -esimo numero di Betti persistente* $\beta_n^{i,j}$ la dimensione dell'immagine di tale applicazione, indotta da $X(G_i) \hookrightarrow X(G_j)$.

Esempio 1.1. Consideriamo la seguente filtrazione di complessi simpliciali (figura 1.3):

$$H_0 = \emptyset$$

$$H_1 = \{\{a, b\}, \{a\}, \{b\}, \emptyset\}$$

$$H_2 = \{\{c, d\}, \{c\}, \{d\}, \{a, b\}, \{a\}, \{b\}, \emptyset\}$$

$$H_3 = \{\{e, f\}, \{e\}, \{f\}, \{c, d\}, \{c\}, \{d\}, \{a, b\}, \{a\}, \{b\}, \emptyset\}$$

$$H_4 = \{\{a, b, c\}, \{a, c\}, \{b, c\}, \{e, f\}, \{e\}, \{f\}, \{c, d\}, \{c\}, \{d\}, \{a, b\}, \{a\}, \{b\}, \emptyset\}$$

$$H_5 = \{\{a, c, d\}, \{a, d, f\}, \{f, d, c\}, \{a, d\}, \{a, f\}, \{f, d\}, \{d, e\}, \{a, b, c\}, \{a, c\}, \{b, c\}, \{e, f\}, \{e\}, \{f\}, \{c, d\}, \{c\}, \{d\}, \{a, b\}, \{a\}, \{b\}, \emptyset\}$$

L'esempio mostra come costruire un diagramma di persistenza e della funzione numero di Betti a partire dalla definizione data.

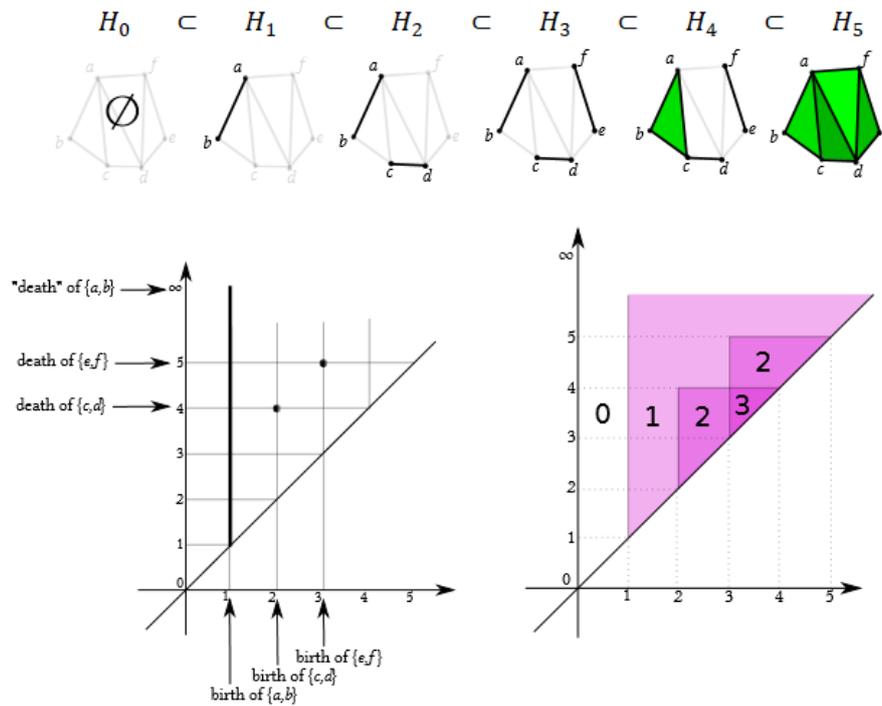


Figura 1.3: Esempio di una filtrazione (in alto), del suo diagramma di 0-persistenza (a sinistra) e della funzione numero di Betti persistente (a destra)

Capitolo 2

Considerazioni sul cervello

Il cervello è l'organo più importante del sistema nervoso centrale e il suo compito è quello di controllare e regolare tutte le funzioni del corpo. In altre parole, riceve gli stimoli e li traduce in risposte. Tuttavia, sul suo funzionamento c'è ancora tanto di misterioso e negli ultimi anni molti progetti scientifici stanno cercando di scoprire qualcosa in più su di esso.

In questo capitolo vedremo come si può utilizzare il modello matematico esaminato in precedenza in neuroscienza, in particolare per capire come le zone del cervello sono connesse tra loro. L'idea è quella di costruire un grafo in cui i nodi corrispondono alle regioni del cervello e gli archi corrispondono alla densità di materia bianca tra una coppia di nodi. Si procederà poi come nel capitolo precedente, ricercando le cricche e le cavità presenti.

Il progetto a cui faremo riferimento è [3].

2.1 Il cervello e il connettoma

Il cervello è composto da circa 100 miliardi di neuroni che sono cellule specializzate del sistema nervoso. Ogni neurone si ramifica in dendriti e un assone, mediante i quali viene trasmesso il segnale ad un altro neurone. Lo strato più esterno è costituito dalla materia grigia che contiene principalmente neuroni ed esegue le attività di pensiero e di calcolo. Sotto la materia grigia

c'è la materia bianca, composta da assoni rivestiti da mielina, che controlla i segnali condivisi tra neuroni, coordinando il lavoro delle diverse regioni cerebrali. La mielina si forma in parte alla nascita e si sviluppa gradualmente fino ai 25 anni di età. I tempi di crescita e il grado di completamento influenzano su apprendimento e autocontrollo, ma anche su malattie mentali come autismo e schizofrenia [4]. Inoltre, il cervello è costituito da due emisferi, anatomicamente identici, funzionalmente no, nel senso che alcune funzioni sono più sviluppate in un certo emisfero che nell'altro.

Per *connettoma* si intende la mappa completa delle connessioni neurali del cervello. Spiegato con le parole del Dott. Seung, professore di neuroscienze computazionali al MIT, il Connettoma è “un'architettura che ci differenzia come individui anche nel caso di gemelli identici perché i connettomi si modificano nel corso della vita a seconda delle esperienze e degli accadimenti che per ognuno sono diversi”.

2.2 Acquisizione dei dati e costruzione del modello

Nello studio che prenderemo in esame, le immagini del cervello sono state acquisite mediante risonanza magnetica (RMI).

I partecipanti sono otto volontari in salute con età compresa tra i 22 e i 32 anni, due femmine e due maschi. Sono stati sottoposti a RMI in tre giorni distinti, quindi per ciascun paziente si hanno tre scansioni. In particolare si è utilizzata per l'acquisizione delle immagini del cervello una tecnica che prende il nome di DSI (*Diffusion Spectrum Imaging*), una applicazione dell'imaging a risonanza magnetica basata sui movimenti microscopici delle molecole d'acqua. A partire dalle immagini ottenute si è suddiviso il cervello in 83 regioni (Lausanne parcellation [5]). Ciascuna regione corrisponde a un nodo del grafo G che vogliamo costruire, quindi ad uno 0-simplesso, mentre i pesi degli archi corrispondono alla densità di materia bianca tra i

nodi, misurata attraverso il numero di linee di flusso identificate mediante un algoritmo deterministico. E' stata posta una soglia minima alla densità $\varrho = 0.25$. E' possibile quindi creare una successione di grafi l'uno incluso nell'altro partendo dal grafo vuoto e aggiungendo, uno alla volta, gli archi con i pesi dal più grande al più piccolo: è quella che in 1.3 avevamo chiamato *filtrazione*. E' comodo indicizzare ciascun grafo della filtrazione con la densità dei suoi archi, ossia n° archi presenti/ n° archi possibili. Dopo aver creato questa filtrazione, possiamo studiare il complesso di persistenza del grafo. Ricordiamo che i generatori del gruppo H_n sono classi di equivalenza, poiché abbiamo scelto di considerare equivalenti tutti i cicli che individuano la stessa cavità topologica. Scegliamo come rappresentante di ogni classe di equivalenza il cammino di lunghezza¹ minima, che prende il nome di *ciclo minimale*.

Ad esempio, in figura (2.1) vediamo che l'1-ciclo verde appare per la prima

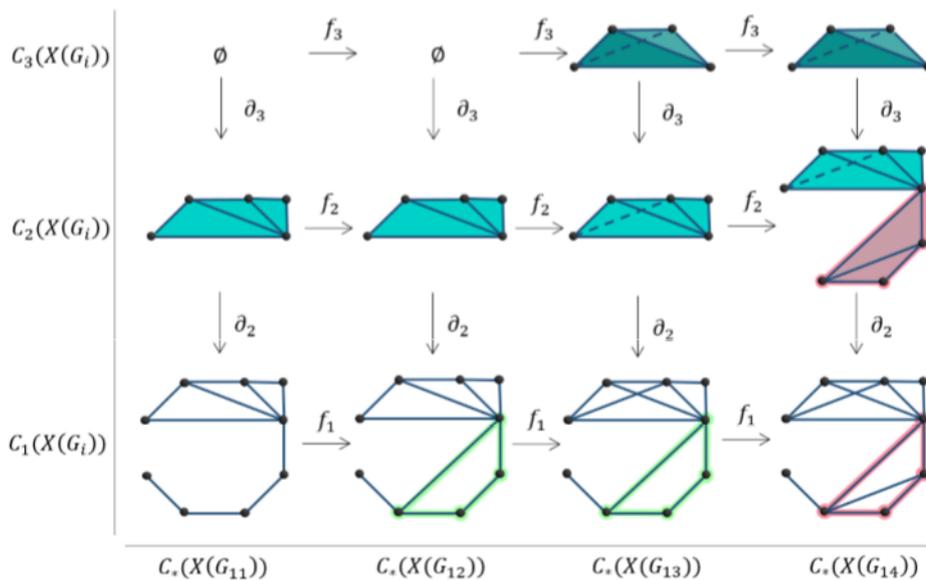


Figura 2.1: Complesso di persistenza del grafo G

volta in G_{12} . Diciamo che questo ciclo *nasce* alla densità di lati $\varrho_{birth} = (\# \text{ lati})$

¹Per lunghezza di un cammino si intende il numero di archi che fanno parte del cammino

presenti)/(# lati possibili) = 12/36. Questo ciclo continua ad esistere finché non diventa bordo dei due triangoli rosa in $C_2(X(G_{14}))$. Diciamo che il ciclo *muore* alla densità $Q_{death} = 14/36$.

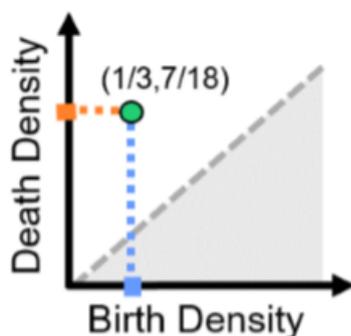


Figura 2.2: Diagramma di persistenza per il ciclo verde in figura (2.1)

Una volta creato questo modello si studierà la persistenza delle cavità topologiche, confrontandola con un modello nullo cablato [8]. Si tratta di un grafo in cui i pesi degli archi sono dati dall'inverso della distanza Euclidea tra i nodi che collegano. Questo modello è un tentativo di riprodurre la tendenza del cervello a conservare il costo di cablaggio dando agli archi che collegano nodi vicini un peso maggiore che agli archi che collegano nodi lontani.

Inizialmente si misurava la vita di un ciclo calcolando $l = Q_{death} - Q_{birth}$. Di recente si è usata una diversa scala per comparare la persistenza dei cicli:

$$\pi = Q_{death}/Q_{birth}.$$

2.3 Aree del cervello e funzioni

In figura 2.3 sono riportate le 83 regioni in cui si è deciso di suddividere il cervello per procedere alla creazione di un modello matematico. Queste 83

Auditory	Pink	Banks of superior temporal sulcus (RH, LH)
		Superior temporal (RH, LH)
		Transverse temporal (RH, LH)
Cingulo-Opercular	Purple	Pars orbitalis (RH, LH)
		Pars opercularis (RH, LH)
		Rostral middle frontal (RH, LH)
		Rostral anterior cingulate (RH, LH)
		Caudal anterior cingulate (RH, LH)
		Supramarginal (RH, LH)
Default Mode	Red	Superior frontal (RH, LH)
		Posterior cingulate (RH, LH)
		Isthmus cingulate (RH, LH)
		Precuneus (RH, LH)
Dorsal Attention	Green	Superior parietal (RH, LH)
Fronto-Parietal	Yellow	Frontal pole (RH, LH)
		Medial orbitofrontal (RH, LH)
		Pars triangularis (RH, LH)
		Caudal middle frontal (RH, LH)
		Inferior parietal (RH, LH)
		Insula (RH, LH)
Other	White	Parahippocampal (RH, LH)
		Entorhinal (RH, LH)
		Temporal pole (RH, LH)
		Inferior temporal (RH, LH)
		Middle temporal (RH, LH)
		Brainstem
Somatosensory	Cyan	Precentral (RH, LH)
		Paracentral (RH, LH)
		Postcentral (RH, LH)
Subcortical	Brown	Thalamus proper (RH, LH)
		Caudate (RH, LH)
		Putamen (RH, LH)
		Pallidum (RH, LH)
		Accumbens area (RH, LH)
		Hippocampus (RH, LH)
Amygdala (RH, LH)		
Ventral Attention	Light Green	Lateral orbitofrontal (RH, LH)
Visual	Blue	Cuneus (RH, LH)
		Pericalcarine (RH, LH)
		Lateral occipital (RH, LH)
		Lingual (RH, LH)
		Fusiform (RH, LH)

Figura 2.3: Le 83 regioni in cui viene suddiviso il cervello

regioni sono raggruppate in 10 macro-aree. In questa sezione cercheremo di riassumere di cosa si occupa ciascuna di queste aree. Notiamo innanzitutto che, come anticipato in 2.1, il cervello è costituito da due emisferi anatomicamente identici, infatti in figura 2.3 per ciascuna regione è specificato anche l'emisfero: RH è il destro e LH il sinistro. Fa eccezione il tronco cerebrale (*brainstem*), che è la parte posteriore del cervello.

Ecco una tabella sintetica:

- **Corteccia uditiva** (*auditory*): si occupa della sensibilità uditiva cosciente e dell'associazione di un suono a un significato. Comprende regioni del lobo temporale (porzione latero-inferiore del cervello).
- **Cingulo-opercular network**: comprende regioni che si attivano per mantenere uno stato di vigilanza. Alcuni ipotizzano che esso collabori anche per il riconoscimento delle parole. [13]
- **Default mode network**: rete di connessioni che comprende regioni corticali e sottocorticali, viene attivato quando l'individuo è vigilante ma in stato di riposo.
- **Dorsal attention network**: rete di connessioni che coinvolgono la corteccia parietale posteriore e la corteccia frontale dorsale. Queste aree sono attive quando l'attenzione è desta. [9]
- **Lobo frontale**: il frontale costituisce la parte anteriore del cervello, si occupa del movimento e dell'ideazione e programmazione di esso. Qui sono elaborati i pensieri e le idee, ossia le attività psichiche superiori. Partecipa ai processi di apprendimento e memoria e all'articolazione della parola (funzioni cognitive superiori).
- **Lobo parietale**: la porzione più anteriore è la corteccia somatosensitiva primaria e si occupa della sensibilità generale (tatto, pressione, temperatura) e sensibilità propriocettiva (proviene dall'apparato locomotore). In entrambi i casi si tratta di sensibilità cosciente. Nel parie-

tale inoltre troviamo delle aree associative sensitive, in cui viene dato un significato agli stimoli sensoriali percepiti.

- **Regioni sottocorticali:** sono formazioni anatomiche che si trovano sotto la corteccia. Tra queste c'è il talamo che proietta alla corteccia tutta la sensibilità cosciente, si occupa quindi anche del mantenimento dello stato di veglia. Inoltre collabora per la coscienza e la memoria. Nucleo caudato, putamen e pallidum, che insieme formano il corpo striato, guidano l'intenzione di compiere un'azione, promuovono e controllano l'attività motoria, supportano atteggiamenti motori appropriati al contesto nel quale il soggetto si trova o eventualmente inibiscono quelli inappropriati. Ci sono poi il nucleo accumbens, coinvolto nei meccanismi di gratificazione, l'ippocampo, che si occupa della memoria e l'amigdala che estrae l'emozione relativa a un ricordo.
- **Ventral attention network:** rete di connessione che interessa aree del cervello che si attivano quando si rilevano inaspettatamente eventi sensoriali salienti dal punto di vista comportamentale. Comprende la giunzione temporo-parietale e la corteccia frontale ventrale (porzione anteriore del lobo frontale). [9]
- **Corteccia visiva:** si trova nella parte posteriore del cervello (lobo occipitale) e la sua attività principale è quella di elaborare la visione e associare ad essa un significato.

La figura 2.4 invece mostra in quale parte del cervello si trovano alcune delle regioni citate prima.

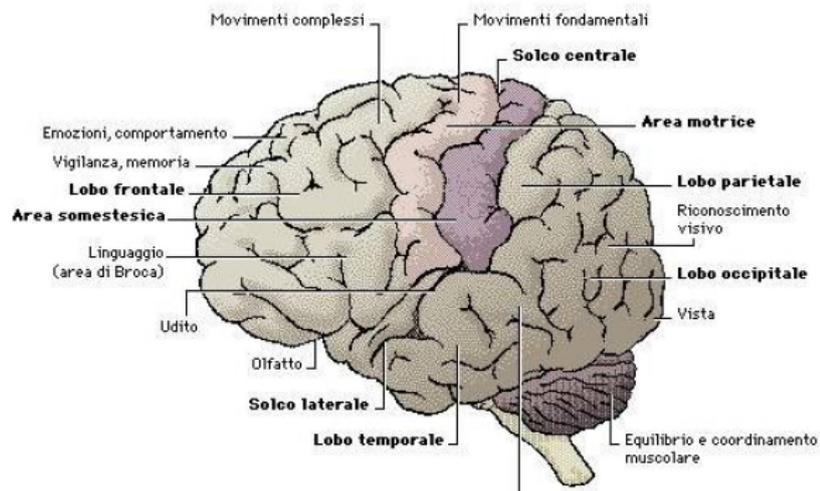


Figura 2.4: Aree funzionali del cervello

Capitolo 3

Applicazione del modello matematico al cervello

3.1 Cricche nel Connettoma

Una volta costruito il modello, si possono elencare per ogni grafo ottenuto le k -cricche. Queste rappresentano regioni del cervello che potrebbero avere la stessa funzione, operare insieme o condividere rapidamente informazioni. In particolare siamo interessati a vedere come sono distribuite le k -cricche massimali che, ricordiamo, sono quelle che non sono facce di altre cricche. Per fare ciò abbiamo confrontato, relativamente ad ogni nodo dei grafi, alcuni parametri che elenchiamo di seguito:

- **Partecipazione:** si indica con $P_k(v)$ la partecipazione del nodo v nelle k -cricche massimali, ossia il numero di k -cricche massimali di cui v fa parte. Sommando su tutti i k si ha la partecipazione totale $P(v)$.
- **Forza:** per forza di un nodo si intende la somma dei pesi degli lati che partono da quel nodo.
- **Comunicabilità:** sia A la matrice di adiacenza di un grafo G , i cui nodi sono v_1, \dots, v_n , D la matrice diagonale con $D_{ii} = s_i$, dove s_i è la forza del nodo v_i . Definiamo comunicabilità tra v_i e v_j la quantità

$C_{i,j} = (\exp(D^{-1/2}AD^{1/2}))_{ij}$. La comunicabilità C_i del nodo v_i è la somma su j di C_{ij} .

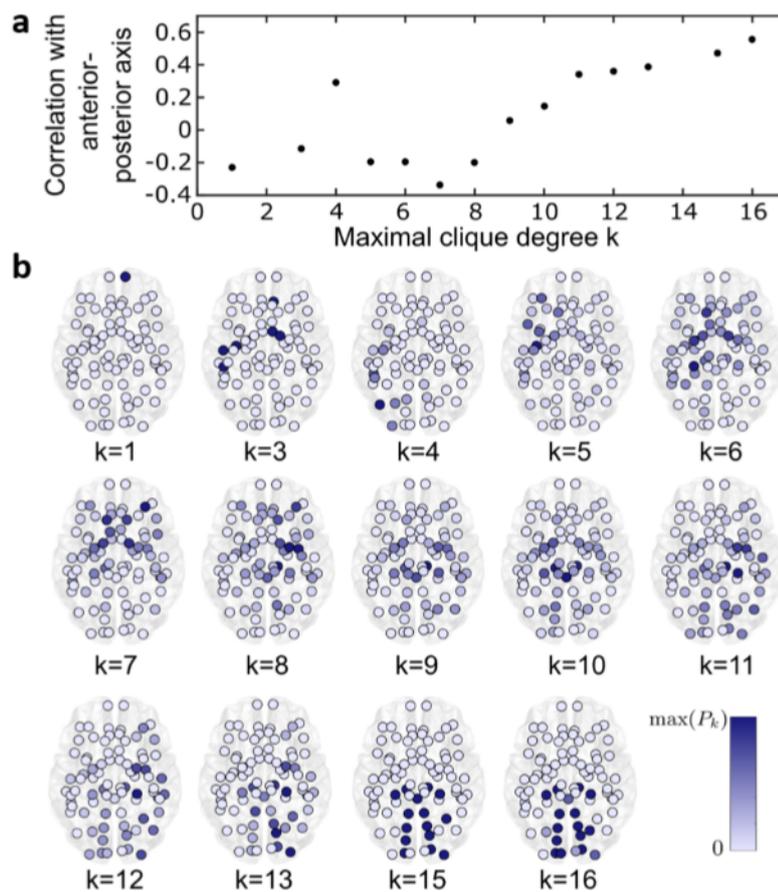


Figura 3.1: Distribuzione delle cricche massimali

Per prima cosa, osserviamo in figura 3.1a un grafico che mostra come il coefficiente di Pearson¹ varia se ci si sposta dalla parte anteriore alla parte

¹Date due variabili statistiche X e Y il coefficiente di Pearson è definito come la loro covarianza diviso il prodotto delle deviazioni standard tra le due variabili. E' chiamato anche indice di correlazione lineare, in quanto esprime una eventuale correlazione lineare tra le due variabili.

posteriore del cervello. Notiamo che all'aumentare del grado k delle cricche massimali aumenta la correlazione che c'è tra $P_k(v)$ e la posizione delle cricche lungo l'asse anteriore-posteriore.

In figura 3.1b, invece, vediamo per ogni k da 1 a 16 dove sono localizzate le cricche massimali. Inoltre, il colore dei nodi corrisponde al valore di $P_k(v)$ tra zero e il valore massimo di partecipazione di ogni nodo per quel dato k . Osserviamo quindi che all'aumentare di k i nodi con i più alti valori di partecipazione si trovano nella parte posteriore del cervello occupata, come si evince da figura 2.4, dalla corteccia visiva. Questo porta a pensare che le zone della corteccia prefrontale, che si occupano delle funzioni cognitive superiori (memoria, apprendimento, linguaggio), lavorano in piccoli gruppi, mentre nella parte posteriore del cervello è richiesta una grande interazione tra le varie regioni.

Da come abbiamo definito la partecipazione di un nodo e interpretato la presenza di una cricca tra varie aree del cervello, un nodo con alta partecipazione deve essere ben collegato con i nodi vicini. Ci interessa sapere se la partecipazione, come misura della connessione tra i nodi vicini, si comporta in modo simile ad altre, quali la forza e la comunicabilità. In figura (3.2) studiamo mediante uno scatter plot la correlazione tra la partecipazione di un nodo e la sua forza, così come la partecipazione e la comunicabilità. Si nota immediatamente in entrambi i casi una forte correlazione lineare, che vuol dire che le regioni che sono strettamente connesse ad altre sia direttamente, sia mediante cammini indiretti hanno un'alta partecipazione nelle cricche massimali. Questo ci porta a pensare che le aree del cervello che sono strettamente connesse l'una all'altra in quelli che vengono chiamati *rich club*², giocano un ruolo chiave nelle cricche massimali.

²Sono 12 regioni a due a due identiche, una per ogni emisfero. Si pensa che lavorino insieme come unità funzionali [10]

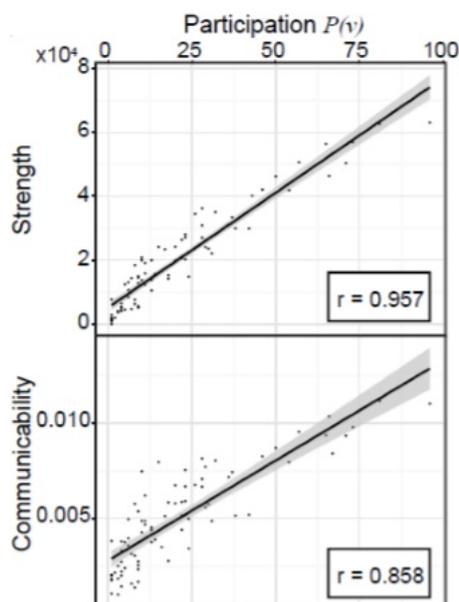


Figura 3.2: Scatter plot tra la partecipazione di un nodo nelle cricche massimali e la sua forza e comunicabilità

3.2 Cavità nel connettoma

Se le cricche nel connettoma individuano zone del cervello che sono in forte relazione nello svolgere le funzioni che a loro competono, ci si può interrogare anche su cosa implichi l'assenza di forti connessioni tra le aree del cervello. A questa domanda si sta tentando di rispondere interpretando queste assenze di connessioni come cavità topologiche. Entrano in gioco quindi tutte le nozioni accennate nel capitolo 1. Abbiamo già spiegato in 2.2 come nel nostro caso è stata costruita una filtrazione. Inoltre abbiamo anche visto che le cavità 2-dimensionali sono rappresentate da classi di equivalenza di 1-cicli, le 3-dimensionali da classi di equivalenza di 2-cicli e così via. Per ogni classe di equivalenza si è scelto come rappresentante il ciclo minimale.

In figura 3.3a sono riportati i diagrammi di persistenza delle cavità di due e tre dimensioni nel modello ottenuto mediante DSI e in quello cablato in mo-

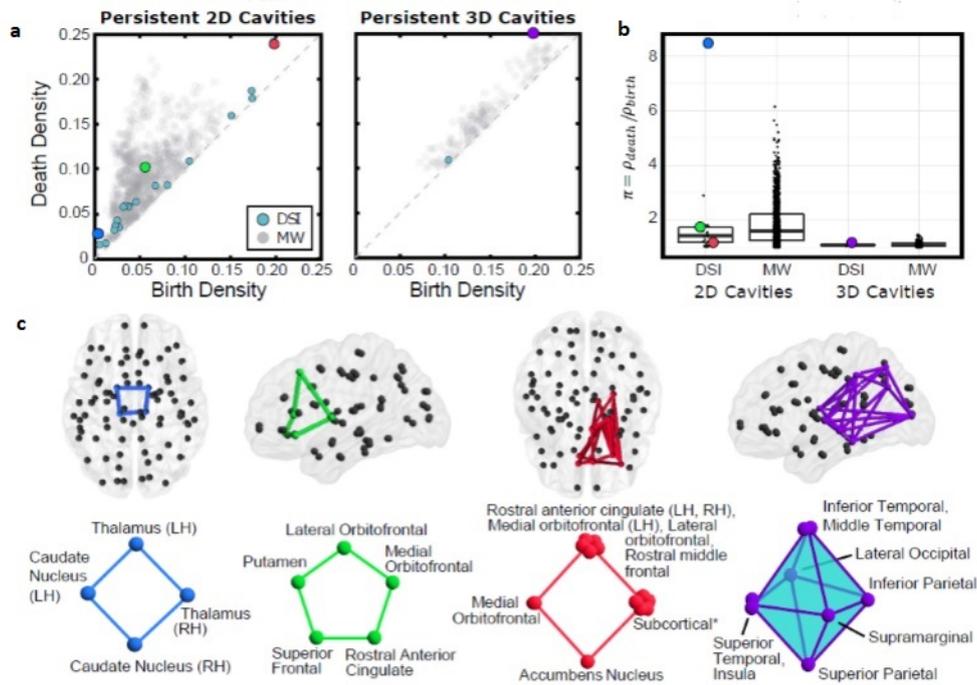


Figura 3.3: Cavità topologiche nel connettoma

do minimale, mentre il diagramma di figura 3.3b studia la persistenza delle cavità mediante il quoziente tra ρ_{death} e ρ_{birth} . Tra tutte le cavità si è scelto di prendere in esame le quattro rappresentate in figura 3.3c, che sono quelle che hanno una durata di vita maggiore (la terza e la quarta, rispettivamente in rosso e in viola) e quelle con il più alto valore di $\pi = \rho_{death}/\rho_{birth}$ (le prime due, colorate di blu e di verde). La figura 3.3 fa riferimento alla media dei dati ottenuti mediante DSI.

La prima cavità 2-dimensionale compare alla densità $\rho = 0.003$ ed è rappresentata dal ciclo blu che comprende quattro regioni della corteccia sottocorticale, a cavallo tra emisfero destro e sinistro. A destra invece, la cavità 3-dimensionale con durata di vita maggiore, composta da 3-cricche.

E' lecito chiedersi se le stesse cavità si ritrovano anche osservando scansioni di diversi individui. Non è semplice fare un confronto tra cavità individuate su grafi diversi a partire dalla definizione di equivalenza che abbiamo dato. Si

è proceduto così: per ogni ciclo che rappresenta una classe di equivalenza, si è individuato l'insieme di cricche che lo costituiscono e si è cercata da un lato la presenza di queste cricche nelle immagini di individui diversi, dall'altro la presenza di cavità topologiche rappresentate da queste cricche. Lo studio è stato fatto su otto individui e per ciascuno si hanno tre scansioni diverse.

I risultati sono soddisfacenti e sono riportati in figura 3.4.

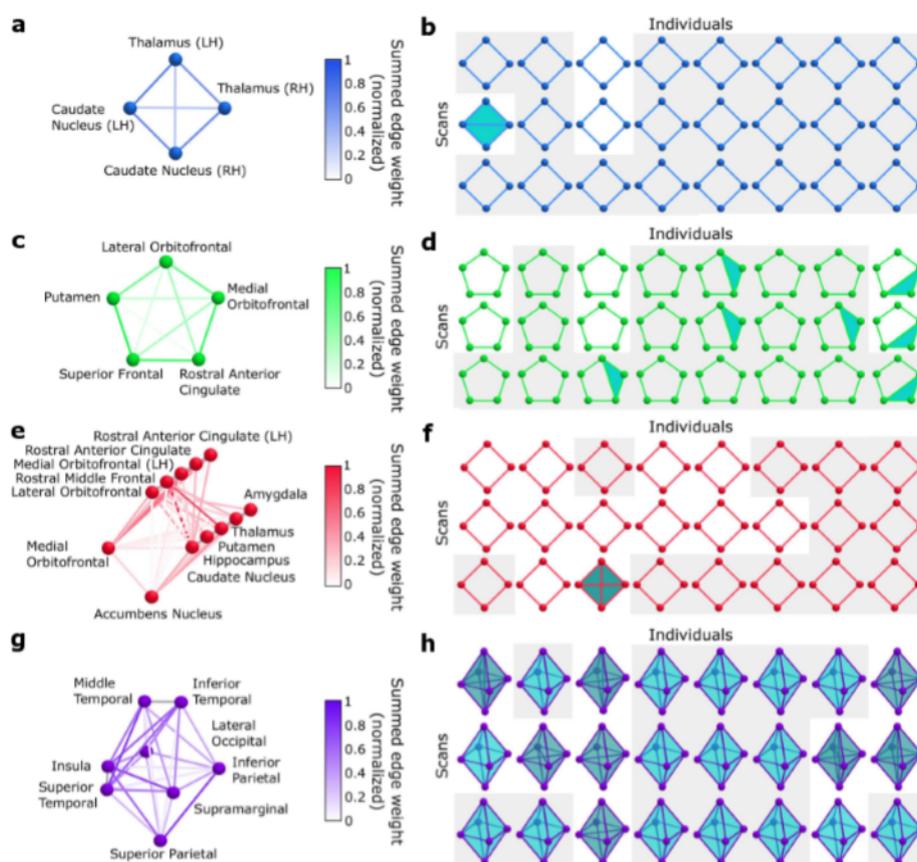


Figura 3.4: Cavità topologiche: confronto tra diversi individui.

(a),(b),(c),(d) sono i cicli di figura 3.3, (b),(d),(f),(e) sono le immagini che confrontano le cavità presenti nel connettoma di otto individui diversi. Lo sfondo grigio indica le cavità che vengono considerate simili.

Ad esempio, il ciclo sottocorticale (Fig. 3.4a) individua cavità equivalen-

ti in almeno una immagine per ogni individuo (Fig 3.4b), mentre la cavità 3-dimensionale di figura 3.4g è presente almeno una volta in sette su otto individui.

Abbiamo detto al paragrafo 2.1 che i due emisferi del cervello sono anatomicamente identici. Ci si aspetterebbe dunque di riscontrare una certa simmetria tra gli emisferi destro e sinistro. Questo in realtà non accade. Dal punto di vista funzionale questa asimmetria non stupisce, infatti è noto che i due emisferi si occupano di funzioni diverse. Ad esempio, i processi linguistici e la percezione temporale degli eventi competono all'emisfero sinistro, mentre l'emisfero destro è specializzato in ambito artistico e musicali.

Che ruolo giocano i cicli minimali che individuano cavità topologiche nel connettoma? Si pensa che corrispondano ad estesi canali di trasmissione delle informazioni. Infatti delle strutture simili sono state descritte in recenti studi di neuroanatomia e si è visto che hanno un ruolo chiave nell'apprendimento, nella memorizzazione e nell'autocontrollo.

3.3 Altri esempi

Quello di Sizemore e dei suoi colleghi non è stato il primo tentativo di studiare le dinamiche cerebrali con un approccio topologico. Nel 2014 infatti è stato pubblicato uno lavoro di un team italo-britannico con lo scopo di studiare gli effetti di un farmaco su chi lo assume. Più nello specifico, si è paragonata l'attività cerebrale a riposo di 15 volontari in salute dopo la somministrazione di placebo e psilocibina, la principale componente psicoattiva dei funghi allucinogeni. Anche in questo caso il punto di partenza è stato un grafo G ottenuto in modo simile a quanto visto in 2.2. Da qui si è partiti per costruire dei nuovi grafi, gli *homological scaffolds*, il cui scheletro è composto dalle classi di equivalenza di cicli che si ottengono lavorando con il grafo G . I lati di questo nuovo grafo sono pesati con la persistenza del ciclo a cui

appartengono (*persistence scaffold*) oppure contando il numero di cicli a cui partecipano (*frequency scaffold*).

I risultati hanno mostrato un'enorme cambiamento dopo l'assunzione di psilocibina, poiché sono comparse molte strutture omologiche poco stabili e poche persistenti che non erano presenti dopo l'assunzione di un farmaco placebo. [2]

Un altro esempio di come negli ultimi anni la topologia è stata usata in neuroscienza è dato da [12]. In questa pubblicazione si esaminano grafi orientati che rappresentano il microcircuito neocorticale che comprende circa 8 milioni di connessioni tra 31.000 neuroni. Facendo studi topologici nel tentativo di simulare l'attività neurale si è arrivati ad una classificazione dei responsi cerebrali a stimoli qualitativamente diversi.

I contenuti di questo capitolo sono tratti da [3].

Capitolo 4

Conclusioni

In questo elaborato si è voluto dare un esempio di come la topologia algebrica possa essere una disciplina fondamentale per i futuri studi sul cervello. Siamo partiti da alcune nozioni di base di teoria dei grafi e omologia persistente, con particolare attenzione alle definizioni di cricche e cavità topologiche. Abbiamo poi fatto alcuni accenni al cervello e alla sua struttura, per poi capire come si può, a partire da un'immagine del cervello, creare un modello matematico. Nel terzo capitolo, partendo dal modello appena costruito, si sono cercate cricche e cavità e, una volta verificato che queste strutture topologiche si riscontrano in tutti i soggetti studiati, si è provato a dare loro un'interpretazione dal punto di vista neurologico.

Bibliografia

- [1] M. Ferri. *Persistent topology for natural data analysis - a survey*. arXiv:1706.00411. 2017.
- [2] G. Petri, P. Expert, F. Turkheimer, R. Carhart-Harris, D. Nut, P. J. Hellyer, F. Vaccarino. *Homological scaffolds of brain functional networks*. Journal of The Royal Society Interface. 2014;11(101):20140873.
- [3] A. Sizemore, C. Giusti, A. Kahn, R. F. Betzel, D. S. Bassett. *Cliques and cavities in the human connectome*. arXiv:1608.03520v2. 2016.
- [4] R. Douglas Fields, *La materia bianca del cervello*. Le Scienze. 477 maggio 2008 pp. 56-63.
- [5] P. Hagmann, L. Cammoun, X. Gigandet, R. Meuli, C. J. Honey, W. J. Wedeen, et al. *Mapping the structural core of human cerebral cortex*. PLoS Biol. 2008;6(7):e159.
- [6] M. G. Bergomi, M. Ferri, L. Zuffi. *Graph persistence*. arXiv:1707.09670v2. 2017.
- [7] E. H. Spanier. *Algebraic topology*, volume 55. Springer Science & Business Media. 1994.
- [8] R. F. Betzel, J. D. Medaglia, L. Papadopoulos, G. Baum, R. C. Gur, et al. *The modular organization of human anatomical brain networks: Accounting for the cost of wiring*. Network Neuroscience. 2016; In Press.

-
- [9] S. Vossel, J. J. Jeng, G. R. Fink. *Dorsal and Ventral Attention Systems*. The Neuroscientist. 2014;20(2):150-159.
- [10] M. P van den Henvel, O. Sporns. *Rich-Club Organization of the Human Connectome*, The Journal of Neuroscience 2 Novembre 2011. 31(44):15775-15786.
- [11] S. Standring. *Anatomia del Gray*, volume 1. Edizione italiana a cura di T. Barni, A. M. Billi, M. Castellucci, L. Cocco, S. Dolci, L. Fumagalli, et al. Masson. 40^a edizione.
- [12] P. Dłotko, K. Hess, R. Levi, M. Nolte, M. Reimann, M. Scolamiero, K. Turner, E. Muller, H. Markram. *Topological analysis of the connectome of digital reconstructions of neural microcircuits*. arXiv:1601.01580. 2016.
- [13] K. I. Vaden, S. E. Kuchinsky, S. L. Cute, J. B. Ahlstrom, J. R. Dubno, M. A. Eckert. *The Cingulo-Opercular Network Provides Word-Recognition Benefit*. The Journal of Neuroscience. 2013;33(48):18979-18986.