POLITECNICO DI MILANO



Facoltà di Ingegneria dei Sistemi Laurea Magistrale (LM) in Ingegneria Biomedica

Risonanza qualitativa in reti di oscillatori caotici: un approccio modellistico per le epilessie focali e multi-focali

Relatore: Prof. Fabio DERCOLE Co-relatori: Prof. Anna Maria BIANCHI Prof. Sergio CERUTTI

> Tesi di Laurea Magistrale di: Marco Barbieri 750507

Anno Accademico 2011-2012

Indice

1	Epil	essia	20			
	1.1	Caratteristiche	20			
	1.2	Generazione dell'attività epilettica nel focus	23			
	1.3	Metodiche di rilevazione	26			
		1.3.1 Elettroencefalogramma	27			
		1.3.2 Risonanza magnetica funzionale	28			
		1.3.3 Magnetoencefalogramma	31			
	1.4	Stime di connettività	33			
2	Dinamiche complesse					
	2.1	Caos deterministico	35			
	2.2	Caos in fisiologia	39			
	2.3	Caos nell'EEG	41			
	2.4	Ricostruzione dello strano attrattore	42			
	2.5	Biforcazioni omocline e caos alla Shil'nikov	47			
	2.6	Modelli	51			
3	Mat	eriali e Metodi	53			
	3.1	Risonanza qualitativa	53			
	3.2	Oscillatore di Colpitts	62			
	3.3	Messa in rete	69			
	3.4	Simulazioni	74			
	3.5	Risultati	78			
		3.5.1 Forzante sul nodo 1	78			
		3.5.2 Forzante sul nodo 2	81			
4	Con	clusioni	83			
A	forz	ante.m	88			

Bibliografia

Elenco delle figure

1.1	Paroxysmal Depolarizing Shift	23
1.2	Diffusione dell'attività epilettica	25
1.3	Tracciato EEG	28
1.4	Dinamiche di rilassamento degli spin in MRI	29
1.5	Slices fMRI	30
1.6	SQUID	32
1.7	Connettività	34
2.1	Attrattore di Lorenz	37
2.2	Sigmoide per il calcolo di d_C	39
2.3	Esempi di curve frattali	40
2.4	Attrattore di Lorenz per diversi valori di τ	47
2.5	Invarianti 'selle' in 2D e 3D	48
2.6	Curva di continuazione di una biforcazione omoclina	49
3.1	Risonanza qualitativa	56
3.2	Risonanza qualitativa in uno strano attrattore alla Shil'nikov	59
3.3	Forma d'onda del segnale forzante	61
3.4	Cicli continuazione	61
3.5	Attrattori Colpitts	63
3.6	Curve di biforcazione	64
3.7	Curve di biforcazione, prima omoclina	65
3.8	Schermate MATCONT	66
3.9	Continuazione	67
3.10	Serie temporali	68
3.11	Schema rete	69
3.12	Implementazione della rete in MATCONT	73
3.13	Impostazione delle simulazioni in MATCONT (1)	75
3.14	Impostazione delle simulazioni in MATCONT (2)	76
3.15	Risultati stimolazione nodo 1. Spazio di stato	79

3.16	Risultati stimolazione nodo 1. Confronto seconda variabile di stato	80
3.17	Risultati stimolazione nodo 2. Spazio di stato	82
3.18	Risultati stimolazione nodo 2. Confronto seconda variabile di stato	82

Ringraziamenti

Strano a dirsi... sono in treno! Mancano poche ore al momento in cui depositerò la versione definitiva della tesi, e sento di dover ringraziare un po' di persone.

Ringrazio innanzitutto la mia famiglia: i miei genitori, che non hanno mai smesso di credere in me, dimostrandomi ogni giorno il loro orgoglio nei miei confronti, e che mi hanno insegnato a mettercela tutta, sempre, anche (e soprattutto) quando la stanchezza e lo sconforto minacciavano di prendere il sopravvento; la nonna Vittorina, e la zia Dina, che ad ogni esame erano forse più agitate di quanto non lo fossi io stesso (e un grazie particolare deve andare a mia nonna Amelia, che non ha potuto esserci per l'ultimo tratto del mio percorso, ma che sento sempre, incredibilmente vicina!); la mia Martina, che, col suo amore, mi ha accompagnato ogni giorno, già dal pomeriggio del suo test d'ingresso, quando ci siamo incontrati nel parchetto di bioingegneria, e che mi ha sopportato alla grande per tutto il periodo in cui sono stato 'teso per la tesi'.

Ringrazio poi i professori che mi hanno seguito durante il mio lavoro di tesi: il prof. F. Dercole, che è sempre stato presente, gentile e disponibile, che mi ha saputo correggere quando stavo andando fuori strada, e ha condiviso con me dubbi, riflessioni, soddisfazioni che nascevano da questo lavoro (che a tratti, ha preso le forme di una vera e propria collaborazione); la prof.ssa A.M. Bianchi, che si è dimostrata sempre disponibile e mi è stata di grande aiuto ad ogni revisione. Infine il prof. S. Cerutti, che per primo ha apprezzato questo progetto e ha fatto da collegamento tra il prof. Dercole e la prof.ssa Bianchi.

Ringrazio i miei amici: Mone, Marci, il Messo, Ale che ci sono sempre stati, ogni volta che ne ho avuto bisogno, e mi hanno ricordato costantemente di non prendermi troppo sul serio, mai.

Un grazie enorme a tutte le persone che ho conosciuto in questo viaggio, in particolare Billo, una delle persone più buone e sensibili che abbia mai conosciuto, il Colo, col quale basta un'occhiata per capire che stiamo pensando la stessa identica cosa, la Mari, Fede, Giuli, la Dani, Daniele, Ivan, Teo, il Leccese. Inoltre, voglio ringraziare Francesco Laghezza, che, oltre al prezioso supporto tecnico per qualunque problema in in fatto di articoli, libri, riviste, etc...ha fatto sì che l'andare a studiare in biblioteca significasse ritrovare ogni giorno un ambiente 'amico'. Ringrazio la sig.ra Raffaella Gatti, della segreteria didattica, che mi ha sempre aiutato, dimostrando una gentilezza e disponibilità eccezionali, in tutti i problemi burocratici che si sono presentati.

E poi ancora: grazie a Tommy, Ricky e tutti quelli che hanno condiviso con me la vita da pendolare in questi 5 lunghi anni.

E poi...e poi...sicuramente avrò dimenticato qualcuno che mi vorrà perdonare...

Sommario

Il lavoro

In questo lavoro di tesi viene presentato un approccio modellistico per le epilessie *focali* e *multi-focali*, che si pone l'obiettivo di identificare i foci epilettogeni, ovvero quelle porzioni di corteccia responsabili dell'insorgenza della crisi epilettica (*focus epilettogeno*).

Esistono diverse forme di epilessia, classificabili in base al numero e all'estensione delle aree corticali che presentano attività epilettica, si consideri una prima, macroscopica, distinzione in epilessie *focali (multi-focali)* ed *epilessie generalizzate*, a seconda che l'attività patologica sia confinata in una porzione specifica della corteccia, o interessi tutto l'encefalo. L'attività epilettica può generarsi in maniera spontanea, come conseguenza di disturbi funzionali o lesioni, oppure può derivare da uno stimolo esterno (nel qual caso si parla di 'epilessie riflesse' – la tipologia più comune è quella delle epilessie *fotosensibili*; altri stimoli che possono far insorgere attività epilettica sono di tipo uditivo, autonomico, somatosensoriale, olfattivo, o vestibolare). Il lavoro si concentra sulle epilessie focali e multi-focali, cercando di ricavare un approccio modellistico che sia in grado, a seguito di ulteriori miglioramenti, di rappresentare l'attività elettrica propria della corteccia cerebrale in condizioni normali (senza attacchi) e patologiche. Lo scopo ultimo è quello di individuare quei foci che, a causa delle loro connessioni, possono essere responsabili di una diffusione dell'attività epilettica e quelli che non possono esserlo.

Negli anni passati sono state utilizzate tecniche di analisi non lineari per studiare dati elettroencefalografici registrati su soggetti ed epilettici, i risultati di tali studi affermano che in condizioni normali (in assenza di attacchi epilettici) la natura dell'attività cerebrale è caotica, relativamente alto-dimensionale, e asincrona tra le diverse aree corticali, al contrario le registrazioni EEG durante un attacco epilettico mostrano una notevole sincronia con attrattori basso-dimensionali (con andamento quasi periodico) caratterizzati da una frequenza media di oscillazione minore del caso senza attacchi (\approx 3 Hz contro i \approx 10 Hz del caso non epilettico). Le dinamiche del segnale, durante un attacco, diventano molto meno complesse, assumendo la caratteristica morfologia *picco-onda* (ovvero un'attività 'bursting' di ampiezza minore, seguita da un'onda lunga più ampia). Le analisi non lineari accennate in precedenza ci permettono di studiare gli strani attrattori propri della crisi *ricostruiti* nello spazio delle uscite ritardate (utilizzando uno spazio di embedding tridimensionale). Questi attrattori mostrano una geometria tipica, organizzata secondo una *biforcazione omoclina* (a cui si lega il concetto di 'caos alla Shil'nikov'): le traiettorie dello stato ricostruito si avvicinano alla sella seguendone la varietà stabile, e se ne allontanano lungo la varietà instabile (essendo queste due varietà le caratteristiche caratterizzanti un'invariante di tipo sella); in fase di avvicinamento alla sella, la dinamica del sistema descrive 'l'onda' principale del complesso picco-onda, e prima di allontanarsi per iniziare il ciclo successivo oscilla in maniera irregolare attorno al punto di sella, dando luogo alla componente bursting e quindi al 'picco' del segnale. Questo comportamento trova conferma negli studi di biforcazione effettuati sulla classe dei *neural mass models*, in cui la biforcazione omoclina di tipo nodo-sella di Shil'nikov è responsabile dello stato caotico osservato.

Gli oscillatori caotici alla Shil'nikov, mostrano un'interessante proprietà di risonanza, che prende il nome di *risonanza qualitativa*, per cui se il sistema viene forzato in maniera opportuna da uno dei cicli (cicli-sella) instabili che costituiscono l'ossatura dell'attrattore, questo sincronizza con il ciclo utilizzato (che prende il nome di *ciclo generatore*), e conseguentemente si modificano le dinamiche nello spazio delle fasi, dal momento che il ciclo forzante è il nuovo attrattore del sistema. Nel lavoro di tesi si è sfruttata proprio questa proprietà per costruire un apparato modellistico relativo alle epilessie focali e multi-focali. Il sistema che è stato utilizzato per le simulazioni numeriche è l'oscillatore di *Colpitts*, poiché è *basso-dimensionale* (spazio delle fasi 3D), ma quando entra in risonanza qualitativa, riesce a generare segnali sinusoidali irregolari simili alle registrazioni EEG ricostruite e modellizzate, per cui è stato utilizzato per riprodurre l'attività registrabile da un focus epilettico durante un attacco.

L'intento modellistico è di delineare l'attività di *più di un focus* (ognuno descritto da un oscillatore di Colpitts); questa condizione è stata ottenuta connettendo (come primo banale esempio) tre oscillatori di Colpitts per creare una rete *diretta* e *pesata* di macro-aree neuronali, ognuna con attività elettrica simile alle altre – espressa dall'oscillatore caotico alla Shil'nikov – e con influenze sulle altre macro-aree che possono essere stimate a partire da registrazioni EEG, MEG, o fMRI mediante analisi statistiche o analisi *causal modeling*.

Ogni focus epilettico candidato ad essere il punto d'inizio dell'attacco è stato modellizzato come un nodo speciale della rete (si è considerato un solo candidato per simulazione) forzato dal proprio ciclo generatore, e quindi soggetto ad una limitazione della sua attività su un attrattore basso-dimensionale (quasi periodico) in un intorno del ciclo forzante. É da notare il fatto che l'oscillatore forzato non sincronizza con il ciclo generatore per l'influenza degli altri nodi della rete, infatti la rete non forzata è caotica nel suo complesso, il che significa che ogni oscillatore ha dinamica caotica (che non presenta sincronia con gli altri nodi), ed è più probabile che l'effetto dei nodi non forzati su quello forzato osteggi l'insorgere della sincronizzazione anziché favorirlo. Nell'ottica del modello, il ciclo generatore assume il ruolo dello stimolo esterno (già elaborato dal cervello) nelle epilessie riflesse, ma lo si è utilizzato anche per descrivere gli effetti di alcuni disturbi funzionali o lesioni, per cui il nodo alterato presenta complessità limitata, che richiama la dinamica del ciclo generatore, ma in maniera spontanea.

Questo approccio modellistico mira ad essere un supporto nell'identificazione del focus epilettogeno. Sfruttando i corretti oscillatori caotici, che descrivano o ripropongano l'attività elettrica delle macro-aree corticali coinvolte in una crisi epilettica, e informazioni realistiche sulla connettività cerebrale, è possibile verificare quali sono le zone della corteccia maggiormente inclini a scatenare l'attacco epilettico. Questi corrispondono a quei nodi che, forzati dal loro ciclo generatore, sono in grado di risuonare con esso e di forzare parte della rete (o tutta la rete) a fare altrettanto, trasmettendo a loro volta uno stimolo simile a quello ricevuto, tramite le connessioni della rete. In questo modo si possono simulare attacchi focali o multi-focali.

Struttura

Il lavoro è organizzato in questo modo: il capitolo 1 descrive le caratteristiche principali degli attacchi epilettici: come vengono classificati, il loro significato fisiologico e i meccanismi che portano all'insorgenza della crisi, per permettere al lettore di capire per quale motivo specifiche porzioni della corteccia possono dar luogo alla diffusione dell'attività epilettica mentre altre no. Nel seguito 1.3 vengono riportate alcune delle principali tecniche per registrare l'attività cerebrale, nello specifico, l'*elettroencefalogramma* (EEG) 1.3.1 e l'*imaging a risonanza magnetica funzionale* (fMRI) 1.3.2 sono sviluppati i maggior dettaglio, a causa del loro utilizzo per ottenere informazioni sulla connettività corticale, che hanno un ruolo cruciale nella definizione dei pesi della rete per un'applicazione realistica del modello; alla fine del capitolo si trova una breve sezione per presentare le tecniche utilizzate nella stima della connettività corticale 1.4.

Il capitolo 2 invece riguarda il caos, precisamente vengono presentati quegli aspetti della teoria del caos che possono essere applicati a problemi neurofisiologici ed epilettici. Il capitolo comincia con una descrizione di carattere generale su quello che va sotto il nome di *caos deterministico* 2.1, che dice che alcune dinamiche particolarmente complesse, che potrebbero sembrare 'rumore', si sviluppano invece su base deterministica – e quindi possono portare informazioni utili sulle caratteristiche del sistema che le ha generate; segue una sezione sugli *aspetti caotici della fisiologia* 2.2, in cui sono riportati pochi esempi che elencano alcune delle geometrie frattali che possiamo trovare in determinate strutture

anatomiche, e anche i comportamenti caotici nel dominio del tempo di un certo numero di segnali biologici (e.g. le serie RR, la gait analysis...), in particolare le caratteristiche caotiche riscontrabili nell'attività cerebrale 2.3 (e.g. la dimensione frattale), ovvero, tutte le tematiche di cui si occupa questo lavoro di tesi. Nel seguito si trova una sezione per lo più a carattere matematico 2.4 riguardante l'algoritmo utilizzato per ottenere informazioni sul sistema caotico in esame a partire dalle serie temporali che ne sono output; tale approccio, che prende va sotto il nome di ricostruzione dello strano attrattore, si è rivelata molto utile nel permetterci di capire l'attività cerebrale in ottica caotica. La sezione che segue 2.5 tratta argomenti (propri della teoria dei sistemi non-lineari) relativamente alle dinamiche caotiche dell'attività cerebrale, come le biforcazioni omocline e il cosiddetto caos alla Shil'nikov; quest'ultimo è una delle 'vie per il caos', ovvero quelle particolari condizioni per ottenere dinamiche caotiche da un sistema deterministico. Questa sezione ha lo scopo di fornire una descrizione sufficientemente chiara del quadro teorico necessario per comprendere i capitoli seguenti, più tecnici e meno teorici. L'ultima sezione 2.6 presenta un famoso modello per la rappresentazione delle dinamiche cerebrali (Neural Mass Model, NMM) ed elenca velocemente le caratteristiche di questo modello rispetto al modello di Colpitts, con lo scopo di sottolineare le differenze fra i due, e motivare la scelta del secondo.

Segue quindi il capitolo 3 riguardante i metodi utilizzati per ottenere i risultati discussi nelle ultime pagine dello scritto, questo capitolo è così strutturato: all'inizio si trova una descrizione piuttosto dettagliata del fenomeno della 'risonanza qualitativa', fondamentale per lo sviluppo dell'intero lavoro; quindi si espone il set di ODEs che costituiscono il modello di Colpitts, e si esegue un'analisi di quest'ultimo per mostrare alcune delle traiettorie esistenti nello spazio delle fasi per diversi valori dei parametri. Nella sezione che segue viene riportato uno studio di 'continuazione' di un ciclo specifico, al fine di ottenere il ciclo generatore per quei valori dei parametri in cui si ha il caos, e ancora, le formule utilizzate per connettere il nodi l'un l'altro e gli effetti derivanti da questa procedura. In fine vengono presentati e discussi i risultati delle simulazioni.

Un'analisi più dettagliata dei risultati si può trovare nell'ultimo capitolo 4, insieme ad alcuni spunti per gli sviluppi futuri di questo approccio.

Metodi

La risonanza qualitativa è una proprietà mostrata da quei sistemi dinamici che presentano, per determinati valori dei parametri, il cosiddetto caos alla Shil'nikov (*i.e.* dinamiche caotiche strutturate come una biforcazione omoclina), forzando in maniera opportuna questi sistemi è possibile modificarne le dinamiche, passando dal caos ad un'attività basso-dimensionale. La risonanza qualitativa funziona nel seguente modo: il ciclo generatore è un ciclo (ciclo-

sella) instabile presente nell'attrattore caotico non forzato, che è allo stesso tempo soluzione dell'oscillatore forzato; il sistema viene sottoposto all'effetto periodico del segnale forzante, e a causa dell'origine 'interna' di quest'ultimo, è possibile stabilizzare (localmente) in feedback il ciclo generatore (instabile) presente nell'insieme degli infiniti cicli-sella, tipici del caos alla Shil'nikov. La caratteristica che permette ai sistemi con dinamiche caotiche alla Shil'nikov di andare incontro a risonanza qualitativa, è la particolare dinamica dello stato quando passa vicino al punto di sella. Le traiettorie in quella regione, sentendo l'influenza della sella, rallentano, arrivando quasi a fermarsi, per poi ripartire. Quando ripartono mostrano uno sfasamento rispetto al ciclo generatore che è sostanzialmente scorrelato con quello che aveva prima del passaggio vicino alla sella (per via della dipendenza sensibile dello sfasamento 'in uscita' dalla sella, da quello 'in entrata'). In questo modo lo sfasamento tra stato del sistema e segnale forzante cambia in maniera di fatto imprevedibile ad ogni giro, e prima o poi lo stato dell'oscillatore si troverà sufficientemente vicino e in fase col ciclo generatore, da sincronizzare con esso. La risonanza qualitativa può essere definita un fenomeno robusto, infatti, dà buoni risultati anche se il ciclo generatore è ottenuto per set di parametri simili (ma non esattamente coincidenti) al nominale, oppure per segnali che del ciclo generatore sono approssimazioni grossolane (e.g. segnali lineari a tratti).

L'oscillatore di Colpitts è un modello di ODEs che caratterizza un dispositivo elettronico largamente usato nel campo delle comunicazioni. Per valori realistici dei parametri, il modello mostra un attrattore globale, caotico, organizzato secondo una biforcazione omoclina del tipo Shil'nikov fuoco-sella. Per ricavare il segnale forzante dev'essere innanzitutto identificato il ciclo generatore: prendendo in considerazione l'analisi di biforcazione del sistema di Colpitts, si è scelta la prima delle molte curve di biforcazione omocline presenti, per via delle caratteristiche morfologiche del segnale che si genera in un suo intorno.

Partendo lontano (nello spazio dei parammetri) dal punto in cui si ha la biforcazione, si è selezionato un ciclo stabile e se n'è eseguita la 'continuazione'. In questo modo è stato possibile isolare il ciclo stabile inizialmente selezionato, per valori dei parametri nella ragione caotica, poco distante dal punto in cui si trova l'omoclina scelta, dove non sarebbe stato altrimenti visibile in quanto instabile. Il segnale derivante da questo ciclo (in funzione del tempo), può essere ricavato con poche semplici righe di codice MATLAB ed essere successivamente inserito nelle equazioni del sistema come input esterno forzante. Nelle equazioni originali del sistema isolato l'effetto forzante si ottiene perturbando la seconda equazione di stato, in un certo istante *t*, con la differenza fra la seconda variabile di stato ed il segnale appena ottenuto. Quando il sistema comincia a funzionare attorno al ciclo generatore stabilizzato, la differenza forzante va rapidamente a 0, permettendo al sistema di stare in maniera abbastanza stabile su questo attrattore regolarizzato.

Il lavoro si spinge oltre questa situazione, e cerca di verificare se la capacità di risuonare vista per il singolo nodo, esiste ancora per più sistemi connessi in rete. In questo caso si sono dovute modificare leggermente le equazioni, e allo stesso modo si è modificata anche la forma dello stimolo esterno, che, comunque, complessivamente si comporta come faceva la forzante originale. Come risulterà chiaro nella sezione dedicata, la nuova forzante descrive meglio la reale situazione fisiologica dell'encefalo. La struttura di connessione implementa uno scambio d'informazioni bidirezionale tra le seconde componenti (e solo fra queste) di due nodi della rete, i pesi dei link sono normalizzati fra 0 e 1, e i percorsi di comunicazione sono indipendenti l'uno dall'altro, *e.g.* il nodo A può inviare molte informazioni al nodo B, ma ricevere poco. A causa della simmetria esistente in termini di forzante fra il nodo isolato e quello connesso, il nodo forzato regolarizza le sue dinamiche anche nel caso della rete, benché in quest'ultima situazione, per via delle influenze dei nodi non forzati, l'attrattore regolarizzato non coincide esattamente con la morfologia del ciclo generatore, e quindi assume dinamiche 'simili' (non uguali) a quelle del ciclo che l'ha forzato (questa condizione prenderà il nome di 'sincronizzazione imperfetta'). Comunque la dinamica regolarizzata si comporta essa stessa come segnale forzante per gli altri nodi, che a loro volta mostreranno dinamiche meno complesse; quindi la rete è in grado di sincronizzare.

Risultati

La rete proposta ha una topologia completamente connessa, con connessioni forti dal nodo 1 ai nodi 2 e 3, medie dai nodi 2 e 3 verso 1, e deboli tra 2 e 3. Si sono analizzate due differenti condizioni sperimentali, nel primo caso (favorevole) il segnale forzante agisce sul nodo 1, nel secondo caso (sfavorevole) invece sul nodo 2; come ci si aspettava (date le caratteristiche di connettività della rete) i risultati indicano il nodo 1 come il focus epilettogeno più probabile. Quando si forza il nodo 1, caratterizzato da un elevato potere diffusivo, questo modifica il suo comportamento passando dal caos ad una sincronizzazione imperfetta (più ampia e con una forma leggermente diversa) con il ciclo generatore, su un attrattore basso-dimmansionale e quasi-periodico, e inoltre (come previsto) la regolarizzazione interessa anche i nodi non forzati; questo caso riproduce la condizione in cui l'attività epilettica, con origine in una porzione confinata della corteccia, riesce a diffondere e a reclutare altre aree corticali, in cui impone l'attività periodica. Al contrario, il secondo esperimento non mostra sincronizzazione stabile, ma esibisce dinamiche caotiche come in assenza di forzante, dimostrando che i nodi poco connessi sono meno propensi a scatenare attacchi epilettici; l'unica differenza significativa che si riscontra in questo secondo caso sta nelle traiettorie del nodo forzato, che risultano più ampie. Le dinamiche dell'attacco raggiungono la condizione di regime, a partire dall'attività normale, dopo un transitorio in cui mostrano un'iniziale diminuzione della sincronizzazione. Questo risultato è in linea con i dati clinici riportati in letteratura (e viene sfruttato anche nelle tecniche di predizione degli attacchi).

Conclusioni

Questo approccio modellistico indica come foci epilettogeni più probabili, quei nodi che con maggior facilità riescono ad innescare il fenomeno di risonanza qualitativa in una parte considerevole della rete. I modelli precedenti di attacchi epilettici utilizzavano i *neural mass models*, che sono in grado di riprodurre dinamiche realistiche di EEG con e senza attività epilettica, ma per diversi valori dei parametri, il che significa che per simulare una crisi è necessario modificare alcuni dei parametri del sistema; al contrario l'approccio proposto in questo lavoro è in grado di generare entrambe le dinamiche senza bisogno di modificare i parametri del sistema, semplicemente come risposta ad uno stimolo periodico.

In questo lavoro di tesi sono presentati risultati preliminari (e piuttosto artificiali) che dimostrano però che l'idea può funzionare, ma necessita ovviamente di analisi sistematiche, e maggiormente dettagliate, su reti più realistiche. Andrebbero investigate reti di oscillatori di Colpitts realistiche, in cui le informazioni di connettività siano ricavate da dati EEG, MEG, o fMRI e con un fitting parametrico che sia in grado di uguagliare l'attività delle diverse macroaree in assenza di attacchi. In seguito si useranno i neural mass models che, nonostante siano alto-dimensionali, producono dinamiche più realistiche. In quel caso sarebbe interessante verificare se il fenomeno della risonanza qualitativa, osservato e studiato per gli attrattori di Shil'nikov organizzati secondo una biforcazione omoclina *fuoco-sella*, si verifica anche nelle vicinanze di una biforcazione omoclina *nodo-sella* responsabile degli attrattori caotici delle registrazioni EEG in un neural mass model. Infine, questo apparato modellistico potrebbe essere testato con dati clinici in cui i foci epilettogeni sono noti da analisi alternative.

I risultati essenziali del lavoro sono presentati nell'articolo [7]

Abstract

The work

In this work a modeling framework for *focal* and *multi-focal* epilepsy is presented, which aims at identifying the most probable *epileptogenic foci*, that is, those regions of the cerebral cortex driving the epileptic response.

There exist different kind of epilepsy, depending on the number and the extent of the cortical areas displaying epileptic activity; as a gross split, we can find *focal (multi-focal) epilepsy* and *generalized epilepsy*, either the pathological activity is confined to a specific portion of the cortex, or affects the whole brain, respectively. Epileptic activity may arise spontaneously, as a result of functional disorders or lesions, or be triggered by an external stimulus (the latter case is referred to as 'reflex epilepsy' – *photosensitive* being the most common type; other stimuli can be auditory, autonomic, somatosensory, olfactory, or vestibular). The work focuses on focal and multi-focal epilepsies, trying to design a modeling framework capable, after necessary refinements, of represent the electrical activity proper of the cerebral cortex both in normal (seizure-free) and pathological conditions, in order to point out those foci that, because of their connections, can let the epileptic activity spread, and those that can't do so.

In the past years nonlinear time-series analysis have been performed on human EEG recordings, both from healthy and epileptic subjects, the results arising suggests the normal (seizure free) brain activity to be chaotic, relatively high-dimensional, and asynchronous across cortex macro-areas, whereas EEG recordings during seizures show remarkable synchrony on low dimensional (periodic-like) attractors, characterized by a reduced mean frequency (around 3 Hz, w.r.t 10 Hz seizure-free mean frequency). The signal dynamics appear to become significantly less complex, showing the peculiar *peak-wave* morphology (a minor bursting activity followed by an ample long wave).

Nonlinear analysis mentioned before let us study the seizure strange attractors *reconstructed* in the space of time-delayed recordings (using a 3D embedding). These attractors show the typical geometry organized by a *homoclinic bifurcation* (related to 'Shil'nikov chaos'): the reconstructed state appears to approach the saddle equilibrium by following the stable manifold, and leave it through the unstable one (those two manifolds being the constitutive features of a saddle invariant); when approaching the saddle, the trajectories describe the long wave of the peak-wave cycle, and before departing for the next cycle they irregularly oscillate around the saddle, thus creating the bursting ('peak') activity of the signal. This behaviour is confirmed by the bifurcation analysis of the class of *neural mass models*, where the Shil'nikov saddle-node homoclinic bifurcation is responsible of the observed chaotic state.

Shil'nikov-like chaotic oscillators have an interesting resonance property, called *quali-tative resonance*, stating that if the system is properly forced by one of the unstable cycles (saddle-cycles) composing the backbone of the attractor, it synchronizes with this cycle (referred to as *generating cycle*), and displays modified dynamics, the forcing cycle being the new system attractor. That's the the property exploited in this work in order to build a modeling framework for focal and multi-focal epilepsy. The system used for numerical simulations is the *Colpitts* oscillator, because it is *low-dimensional* (3D phase space), but yet generates, when qualitatively resonating, irregular sine-like signals similar to reconstructed and modeled epileptic EEG recordings, hence it has been used to mimic the activity resulting from an epileptic focus during a seizure.

The modeling purpose is representing the activity of more than just one focus (each being described by Colpitts oscillator); this case has been modeled connecting (as first trivial example) three Colpitts oscillators creating a *directed* and *weighted* network of neuronal macro-areas, each with similar electrical activity – described by a Shil'nikov-like chaotic oscillator – and with influences on other macro-areas that can be estimated from the statistical or *causal modeling* analysis of EEG, MEG, and fMRI recordings.

Each candidate epileptic focus has been modeled as a special node of the network (just one node per simulation) that is forced by its generating cycle, thus limiting its activity to a low-dimensional (periodic-like) attractor around the forcing cycle. It deserves to be stressed the fact that the oscillator does not synchronize with the cycle due to the influence of other nodes of the network. Indeed, the forcing-free network is globally chaotic *i.e.* each oscillator displays chaotic dynamics (without synchronization with other nodes), and it's more likely that the influence other nodes exert on the forced one prevents the synchronization onset, rather than aid it. In the model point of view, the generating cycle plays the role of the (physiologically processed) external stimulus in reflex epilepsies, but it has been equally used to describe effects of functional disorders or lesions, *i.e.* the impaired node will exhibit limited complexity, resembling generating cycle dynamics, spontaneously.

This modeling framework is aimed at supporting the identification of the epileptogenic focus. Using proper chaotic oscillators, describing or mimicking the electrical activity of the cortex macro-areas (involved in an epileptic seizure), and realistic connectivity informations one can test which are the cortical areas most prone to trigger the epileptic seizure. These

correspond to the nodes that, when forced by their generating cycle, are able to resonate with it and force part, or the entire network, to do the same, by transferring a similar stimulus through the network connections. Single- or multi-focal seizures can therefore be simulated.

Structure

The work is so organized: chapter 1 describes the principal features of epileptic seizures: their classification, their physiological meaning and the mechanisms which lead to the seizure onset, in order to let the reader understand why specific portions of the cortex can give rise to epileptic activity diffusion while others don't. Then some of the most important tecniques to record cerebral activity are reported 1.3, in particular, *electroencephalogram* (EEG) 1.3.1 and *functional magnetic resonance imaging* (fMRI) 1.3.2 are developed in detail because of their exploitation in obtaining informations on the cortical connectivity, which play a key role in the setting up of the network weights for a realistic use of the model; in the end of this chapter there is a brief section on the tecniques used for the estimation of the cortical connectivity 1.4.

Chapter 2 instead is about deterministic chaos, more precisely it deals with the methodologies that can be applied to neurophysiology and epileptic disorders. It starts with a general description of the so called *deterministic chaos* 2.1, which state that some very complex dynamics, that could look like 'noise', develop on a deterministic basis instead - and thus can bring useful information on the generating system features; it follows a section on the chaotic aspects of physiology 2.2, in which a few examples are reported listing some of the fractal geometries we can find in anatomical structures, and also the chaotic behaviors in the time domain of a number of biological signals (e.g. RR series, gait analysis...), and more in specific the chaotic features proper of the brain activity 2.3 (e.g. typical fractal dimensions), that is, all the topics this work strongly deals with. Then follows the mostly mathematical section 2.4 about the algorithm used to obtain informations on the chaotic system analyzed from the time series collected as outputs; this approach, called *reconstruction of the strange* attractor, has been very useful to let us understand the brain activity in a chaotic fashion. Section 2.5 of this chapter deals with some peculiar topics (from non-linear systems theory) related to the chaotic dynamics of the brain activity *i.e.* the *homoclinic bifurcations* and the so called *Shil'nikov chaos*; the latter is one of the 'routes to chaos', that is, those peculiar conditions to obtain chaotic dynamics from a deterministic non-linear system. This section is ought to give a quite clear description of the theoric framework necessary to understand the following, more technical but less theorical, chapters. The last section 2.6 introduces a famous model for representing the cerebral dynamics (Neural Mass Model, NMM), and rapidly lists the features of this model against Colpitts model in order to highlight the differences between them, and explain why Colpitts model has been choosed.

Then it comes the chapter 3 concerning the methods used to achieve the results discussed in the end of the work, this chapter is structured this way: first of all we can find a quite deep presentation of the 'qualitative resonance' phenomenon, basilar to the development of the whole work; then the set of ODEs constituting the Colpitts model is displayed, and the system analysis is performed in order to present some of the trajectories existing in the phase space for different parameter values. The following section reports the 'continuation' of a specific cycle to obtain the generating cycle for the parameters value for which chaos exists, and then the formulas used to connect the nodes one-another and the effects brought by this procedure.

In the end the simulations results are displayed and discussed. A more detailed analysis of the data is in the last chapter 4, where we can also find the future steps that should be done in order to further develop this work.

Methods

The qualitative resonance is a property shown by dynamical systems that exhibit, for some parameter values, the so called Shil'nikov chaos (i.e. chaotic behavior organized by a homoclinic bifurcation). These systems, when properly forced, can be constrained to change their dynamical features, from chaos to a low-dimensional activity. Qualitative resonance works this way: the generating cycle is an unstable (saddle) cycle contained in the unforced chaotic attractor, which is also a solution for the forced oscillator. The system undergoes the periodic effect of the forcing signal and because of its 'inner' origin, one can feedback (locally) stabilize the (unstable) generating cycle present in the set of the infinities saddle-cycles proper of the Shil'nikov chaos. The features that allows just Shil'nikov-like chaotic system to exhibit qualitative resonance is the particular dynamic of the state when passing near the saddle. In that region the trajectories, feeling the saddle influence, slow down, almost stop, and then re-start with a phase shift w.r.t. the generating cycle that is basically scorrelated with the phase they had before (due to the high sensitivity of the outgoing w.r.t. the incoming phase). This way the phase shift between the state and the forcing trajectory randomly-like changes at each turn, and sooner or later the oscillator state will be sufficiently close and in phase with the generating cycle, to synchronize with it. Qualitative resonance could be defined a robust phenomenon, in fact it works even if the generating cycle is obtained for different, but similar, parameter settings and for signals that are rough approximations (e.g. piecewise linear) of the real one.

The Colpitts oscillator is an ODE model for an electronic device widely used in comunication systems. For realistic values of the parameters, the model has a global chaotic attractor organized by a Shil'nikov saddle-focus homoclinic bifurcation. To obtain the forcing signal, one first has identify the generating cycle: tacking in to account the bifurcation analysis of the Colpitts system, one of the multiple homoclinic bifurcation curves (the first one) has been choosed because of the dynamical features of the signals originating around it.

Starting away from the bifurcation site (in the parameter space), a stable cycle is selected and the 'continuation' procedure is performed. This way it has been possible to isolate the same cycle initially selected, but for the parameter values (near the homoclinic bifurcation) in the chaotic region, where it can't otherwise be seen because of its instability. The time series from this cycle can simply be elicited by an easy MATLAB code and then be included in the system equations as external forcing input. In the original equations of the isolated system the forcing signal perturbed just the second equation of the system, and was built in such a way that when the system started working around the 'stabilized' generating cycle, the forcing signal rapidly went to 0, letting the system quite stably remaining on this regularized attractor.

The work goes beyond this condition, trying to assess whether the resonating capability of the single node, still exists for many connected systems creating a network. In this case the equations have been slightly modified, and so happened to the external stimulus, that globally still behaves the same way the original signal did. As will be clear in the dedicated section, the new forcing signal better describes the real physiological sitution of the brain. The connection architecture implements a two-way information exchange among the second components (not the others) of two network nodes, the link weights are normalized among 0 and 1, and comunication paths are independent one-another, *e.g.* node A can strongly send informations to node B but receive less. Because of the existing symmetry between isolated-node and connected-node in terms of forcing effects, the forced node regularizes also in the network case, although this time, because of the feedback influencies from the unforced nodes, the regularized attractor doesn't match exactly the generating cycle morphology (this situation will be referred to as 'imperfect synchronization'). Anyway the regularized dynamic acts as a driving signal itself for the other nodes, which in turn will display less complex dynamics; so the network the level of synchronization increases in the network.

Results

The network proposed has all-to-all topology, with high connection strength from node 1 to nodes 2 and 3, medium strength from 2 and 3 to 1, and low strength between 2 and 3. Two different sperimental conditions have been studied, in the first case (positive) the forcing signal acts on node 1, in the second case (bad) it acts on node 2; not surprisingly (given the network connectivity) arising results suggest oscillator 1 as the most probable epilepto-

genic focus. When forcing the node 1, characterized by strong diffusive power, it changes its behavior passing from chaos to imperfect synchronization (wider, slightly different shape) with the generating cycle on a low dmensional, periodic-like, attractor, and moreover (as expected) the regularization results also in non-forced nodes; this case mimicks the condition in which the epileptic activity, originating in a bounded portion of the cortex, diffuses and reclutes other cortical areas where it forces periodical activity. Conversely, the second experiment doesn't exhibit synchronization, but displays chaotic dynamics as without the forcing signal, showing that weakly connected nodes are less able to trigger the epileptic seizure; the only difference emerging after the forcing onset is in the forced system trajectories that result wider than before. The seizure dynamics reach regime after a transient from the normal brain activity showing an initial decrease of synchronization. This is in line with clinical data in literature (and has also been exploited for seizure prediction).

Conclusions

This modeling framework suggests as the most probable epileptic foci those nodes that most easily trigger the qualitative resonance in a significant part of the network. Previous models of epileptic seizures make use of *neural mass models*, which are able to reproduce realistic seizures and seizures-free EEG dynamics, but for different parameter settings. It means that to simulate the seizure it is necessary to change some of the system parameters; in contrast, the framework proposed here is able to generate both dynamics for the same parameter setting, as a response of the periodic forcing.

In this work preliminary (and rather artificial) results are presented, showing that the idea can work, but systematic and more detailed analyses on more realistic networks are obviously required. Realistic Colpitts oscillators networks, with connectivity estimated from EEG, MEG or fMRI data, and with parametric fitting able to match the seizure-free activity of the various cortex macro-areas should be investigated. Then, the more realistic (though higher dimensional) neural mass models will be used. There, it would be interesting to see if the qualitative resonance phenomenon, observed and investigated for Shil'nikov attractors organized by a *saddle-focus* homoclinic bifurcation, also occurs close the Shil'nikov *saddle-node* homoclinic bifurcation which is responsible of the EEG chaotic attractors in a neural mass models. Eventually, this framework could be tested against clinical data for which the epileptogenic foci are known from alternative analyses.

The main results of this work are presented in [7].

Capitolo 1

Epilessia

1.1 Caratteristiche

L'epilessia viene definita come *un'entità sindromica caratterizzata da manifestazioni accessionali che tendono ad essere ricorrenti e che sono espressione di iperattività parossistica di gruppi di neuroni cerebrali* [53]. Si tratta dunque di una 'condizione cronica' in cui episodi caratterizzati da attività eccessiva ed incontrollata delle cellule cerebrali, detti 'attacchi', si presentano in maniera ripetuta e spontanea.

Le caratteristiche principali dell'attività cerebrale durante un attacco epilettico sono *l'ipereccitabilità cellulare*, ovvero un'attivazione anomala dei neuroni, i quali generano scariche ripetute in risposta a stimoli che, in condizioni normali, indurrebbero un'attività ridotta; e *l'ipersincronia* dell'attività di sparo delle cellule [27].

Una prima classificazione delle diverse forme di epilessia, che tiene conto della semeiologia¹ delle crisi, distingue *epilessia generalizzata*, quando l'attività epilettica, estesa a tutto il cervello, provoca spasmi tonico-clonici che interessano tutto il corpo e può portare alla perdita di conoscenza; *epilessia parziale*, se solo alcune aree corticali vanno incontro ad attivazione patologica, i cui sintomi dipendono dalla posizione del focus; o *epilessia indeterminata*, quando non è palesemente riscontrabile nessuno dei casi precedenti. A seconda poi dell'eziologia troviamo *epilessia idiopatica*, non sostenuta cioè da cause organiche, *epilessia sintomatica*, sostenuta da lesioni cerebrali organiche, ed *epilessia criptogenetica*, sostenuta da cause organiche di cui non si conosce però la natura. Esiste poi una classe di epilessie, che va sotto il nome di *epilessie riflesse* (reflex), che insorgono in risposta a stimoli esterni (e.g., *epilessie fotosensibili*) [53].

¹La semeiologia si occupa delle manifestazioni (dei sintomi) della patologia.

Attacchi focali

Gli attacchi focali (o *parziali*), possono interessare qualunque parte dell'encefalo [27], sia aree circoscritte della porzione corticale, sia strutture cerebrali o tronco-encefaliche più profonde. Le aree cerebrali in cui ha origine l'attività patologica vengono definite *foci* epilettogeni. Un focus è costituito da un gruppo di neuroni in condizione di *l'ipereccitabilità*, infatti le crisi di questa malattia insorgono quando il livello basale di eccitabilità di alcuni agglomerati cellulari supera una soglia critica, in condizioni sottosoglia l'attacco epilettico non ha luogo. La sintomatologia associata a questo tipo di attacchi è dipendente dalla posizione del focus e dall'estensione della regione interessata.

Gli attacchi epilettici focali sono spesso conseguenza di lesioni o turbe funzionali localizzate, ad esempio cicatrici, che esercitino una 'trazione' del tessuto nervoso, o masse tumorali, che comprimano una porzione limitata dell'encefalo; altre cause sono le distruzioni circoscritte del tessuto cerebrale o ancora circuiti neuronali locali congenitamente malfunzionanti. Le fasi di sviluppo di un attacco parziale possono essere divise nel seguente modo: si ha in principio un periodo *interictale*, seguito da una fase di *sincronizzazione* (da cui si ottiene un cosiddetto 'attacco generalizzato secondario'). Un'ulteriore suddivisione di questo tipo di epilessie è la seguente:

- Attacchi Parziali Semplici rimangono confinati nelle aree corticali e non arrivano ad interessare i nuclei profondi e quindi non causano al paziente la perdita di conoscenza. Questi attacchi provocano sussulti localizzati controlateralmente alla porzione di corteccia (motoria) interessata; cominciano con spasmi muscolari che vanno via via aumentando fino a sfociare in movimenti clonici dell'intera area corporea interessata (*Focal Motor Seizures*). Nel caso delle cosiddette *epilessie Jacksoniane*, le contrazioni, partendo dalla regione della bocca, si propagano progressivamente in direzione caudale, fino ad interessare gli arti inferiori. Solitamente in questo caso il focus è localizzabile nella corteccia motoria primaria [35].
- Attacchi Parziali Complessi al contrario si verificano quando il focus è localizzato nel sistema limbico o quando l'attività all'interno del focus epilettogeno (corticale) è così intensa da eccitare anche la porzione mesencefalica del sistema attivante, così da scatenare un attacco generalizzato *secondario* (che a differenza di quelli primari, definiti in seguito, ha origine parziale, appunto). Un attacco parziale complesso può provocare la perdita di conoscenza del paziente, la successiva estensione rigida delle estremità (detta *fase tonica*) ed infine spasmi diffusi a tutti gli arti (*fase clonica*). Questa sequenza di effetti prende il nome di attacco secondario tonico-clonico [35].

Gli attacchi parziali sono preceduti da sintomi ben precisi, che prendono il nome di *aure*. Un'aura è un insieme di sensazioni (senso di paura, peso allo stomaco, percezione intensa di un odore) tutte dovute all'attività elettrica che si origina nel focus, e solitamente sono il campanello d'allarme di un attacco incipiente. Allo stesso modo, a seguito di un attacco il paziente si trova in un *periodo postictale*, ovvero quel lasso di tempo che intercorre tra la fine di un attacco e il ritorno alla normalità [35].

Attacchi generalizzati

Gli attacchi generalizzati (*primari*), a differenza degli attacchi parziali non sono preceduti da un'aura, né seguiti da periodi postictali, e coinvolgono da subito entrambi gli emisferi cerebrali. Si è soliti distinguere crisi *convulsive* e *non convulsive*, a seconda che le manifestazioni siano di tipo clonico o tonico, rispettivamente. I due esempi più diffusi di crisi generalizzate sono il grande male epilettico (*grand mal*) e il piccolo male epilettico (*petit mal*).

• **Grand Mal** è caratterizzato da scariche neuronali di elevata intensità che interessano tutte le regioni dell'encefalo, dalla corteccia ai nuclei profondi, al tronco encefalico, fino al talamo. Quando le scariche vengono trasmesse al midollo spinale, provocano contrazioni muscolari toniche (che durano all'incirca 30 secondi) seguite, verso la fine della crisi, da contrazioni cloniche delle estremità, di durata maggiore (1-2 minuti).

Complessivamente una crisi di grand mal comincia in maniera improvvisa (senza l'allarme delle aure), ha una durata variabile da pochi secondi ad alcuni minuti ed è seguita da una fase di depressione post-critica dell'intero sistema nervoso, a seguito di tale condizione il paziente viene a trovarsi per diversi minuti in uno stato stuporoso, e spesso appare poi sonnolento per diverse ore.

Il tracciato EEG tipico che si registra durante un attacco di grand mal è caratterizzato da scariche sincrone di ampiezza elevata che coinvolgono l'intera corteccia, il fatto che questa caratteristica sia presente in entrambi gli emisferi indica che i circuiti neuronali che scatenano la crisi coinvolgono intensamente le regioni basali dell'encefalo, che proiettano in corteccia in modo generalizzato. Onde simili a quelle registrate in corteccia si riscontrano anche in corrispondenza del talamo e della formazione reticolare tronco-encefalica [27].

• **Petit Mal** è un attacco generalizzato di tipo *non convulsivo*, strettamente affine al grand mal in quanto, quasi certamente, come quest'ultimo coinvolge il sistema attivante talamo-corticale. Questa forma di epilessia è di solito caratterizzata da un periodo di incoscienza o di diminuzione dello stato di coscienza che ha una durata di alcuni secondi, in questo lasso di tempo il soggetto presenta contrazioni muscolari simili a piccole scosse, che sono evidenti ad esempio nella chiusura e apertura delle palpebre (il cosiddetto *eye blinking*).

Un attacco di petit mal, a differenza del grand mal, non lascia al paziente sintomi particolari e il soggetto, una volta finita la crisi, può riprendere le attività interrotte. Complessivamente questa sequenza di eventi prende il nome di *assenza (absence seizure)* ed è tipica dell'età evolutiva, e tende a scomparire intorno ai 30 anni di età.

Le registrazioni EEG di un petit mal, come verrà approfondito in sez. 1.3.1, hanno una morfologia molto particolare, definita *picco-onda (peak-wave activity)*e rilevabile su tutta la corteccia, questa presenza diffusa permette di dedurre che un ruolo fondamentale nella generazione di tale pattern è giocato dal sistema talamo-corticale (a conferma di ciò, esperimenti su cavie animali hanno mostrato che tale attività è conseguenza dell'oscillazione di un sistema di neuroni di cui fanno parte anche neuroni inibitori GABA-ergici che sono cellule reticolari talamiche, si veda, a riguardo la sez. 1.2) [27].

1.2 Generazione dell'attività epilettica nel focus

Ogni neurone in un focus ha un'attività elettrica stereotipata e sincronizzata che va sotto il nome di *paroxysmal depolarizing shift* (PDS), che consiste in una improvvisa depolarizzazione di 20-40 mV della durata di 50-200 mSec che agisce da trigger per un treno di potenziali d'azione in corrispondenza del picco della PDS, si veda a riguardo Fig. 1.1.



Figura 1.1: PDS. *Tracciato sup*.: andamento del potenziale di membrana di un neurone piramidale non inibito, con treno di potenziali d'azione in corrispondenza del picco di PDS; *tracciato inf*.: potenziale di membrana di un neurone inibito dall'azione di una corrente iperpolarizzante, in questo caso il treno di potenziali d'azione è assente.

Tipicamente questa depolarizzazione è seguita da un'iperpolarizzazione, definita *afterhyperpolarization* (AHP nel seguito), che, come anche la PDS, ha una morfologia dipendente dalle caratteristiche intrinseche della membrana dei neuroni interessati (come i canali tensione-dipendenti Na⁺ K⁺ e Ca²⁺), e dalle sinapsi eccitatorie (glutammatergiche) e inibitorie (GABA-ergiche) del neurone. La fase di depolarizzazione deriva principalmente dall'attivazione dei canali eccitatori glutammatergici come i canali AMPA² e NMDA³-recettori, e dai canali tensione-dipendenti Ca²⁺. I canali NMDA-recettori sono particolarmente adatti ad aumentare l'eccitabilità neuronale, perché la loro azione, accentuata dalla depolarizzazione di membrana, permette agli ioni Ca²⁺ di entrare nella cellula [35].

Non tutti i neuroni presentano la dinamica del PDS, ma alcuni, come i neuroni piramidali dell'ippocampo nella regione CA3, presentano PDS in condizioni normali. Il comportamento standard della maggiorparte delle cellule corticali in risposta ad uno stimolo eccitatorio è la sequenza *potenziale post-sinaptico eccitatorio – potenziale post-sinaptico inibitorio* (EPSP-IPSP), in quest'ottica il PDS può essere visto, da un punto di vista qualitativo, come un'esagerazione della sequenza EPSP–IPSP [35]. L'AHP è responsabile della durata del PDS, e il suo progressivo attenuarsi è il fattore principale dell'insorgenza di un attacco epilettico *clinico*⁴. L'AHP dipende prevalentemente dall'attività dei canali K⁺ calcio- e voltaggio-dipendenti e dalle conduttanze GABA-mediate K⁺ (GABA_A) e cloruro (GABA_B). In particolare l'ingresso di ioni Ca²⁺ attraverso i canali Ca²⁺ voltaggio-dipendenti e i canali NMDA, attiva i canali K⁺ calcio-dipendenti. Questa sequenza alternata di depolarizzazioni e iperpolarizzazioni è il risultato dell'attività sinaptica in ingresso al neurone in esame [35].

Le manifestazioni cliniche sono assenti se l'attività elettrica anormale interessa un numero ristretto di cellule, se un focus ad esempio è costituito da 1000 neuroni probabilmente non si avranno effetti evidenti sul paziente, ma attraverso un'esame EEG di superficie, l'attività sincrona di quell'area ristretta risulterà in uno spike interictale, o in una forma d'onda di breve durata e di intensità considerevole. Come accennato in precedenza, possiamo distinguere due fasi nello sviluppo di un attacco epilettico: fase *interictale*, quella che si presenta prima di un attacco o fra due attacchi successivi, e fase *ictale*, quella dell'attacco vero e proprio.

Durante la fase interictale, l'attività elettrica anormale è confinata all'interno del focus dall'azione dell'AHP, che a sua volta è strettamente collegato ai meccanismi inibitori feedforward e feedback, messi in atto dagli interneuroni inibitori (si vedrà nel seguito come queste dinamiche di comunicazione fra neuroni corticali e interneuroni siano la base dei modelli che rappresentano l'attività elettrica cerebrale) [27]. Complessivamente quello che si ottiene da questa rete di interconnessioni è un *inibitory surround*, che è il vero ostacolo alla diffusione dell'attività anomala (e quindi dell' attacco) al di fuori del focus.

 $^{^{2} \}alpha$ -amino-3-idrossi-5-metilisotiazol-4-propionato

³N-metil-D-aspartato

⁴l'aggettivo *clinico* in gergo medico indica un disturbo che si manifesta in maniera sintomatica, con sintomi evidenti; si contrappone a *subclinico*, riferito ad un disturbo già presente ma che non si sta ancora manifestando in maniera esplicita

Quando si sviluppa un attacco focale, questa 'inibizione' viene meno, l'AHP nei singoli neuroni scompare gradualmente secondo i meccanismi esposti in precedenza, e l'attacco comincia a diffondersi. La propagazione alle regioni corticali adiacenti avviene sottoforma di onde sincrone dovute alla presenza di *circuiti riverberanti locali* che riescono gradualmente a reclutare porzioni corticali poste nelle immediate vicinanze del focus epilettogeno [27]. In queste condizioni accade che in singoli neuroni non avvenga ripolarizzazione, e che si arrivi, di conseguenza, alla generazione di potenziali d'azione continui e in alta frequenza. La causa principale che permette la scomparsa dell'inibitory surround, è la labilità delle trasmissioni GABA-ergiche. Le scariche intense che si generano nel focus hanno come conseguenza l'inattivazione delle risposte GABA-mediate, nonostante gli interneuroni deputati a produrre tali risposte rimangano vitali. Ulteriori aspetti che possono bloccare l'inibizione al contorno sono cambiamenti cronici nella struttura dendritica, si pensi ad esempio a parametri come la densità di recettori e canali o alla concentrazione di ioni nei comparti exracellulari [35].

Di particolare interesse sono anche i meccanismi di trasmissione dell'attività anormale, infatti scariche prolungate di potenziali d'azione possono venire trasmesse a porzioni distanti nel cervello, e in quelle zone, possono agire da trigger per la generazione di treni di potenziali d'azione in neuroni che a loro volta si ricollegano alle cellule nel focus dell'attacco, rinforzando l'attività anomala di quell'area (le connessioni tra *neocorteccia* e *talamo* sono un esempio di tali schemi di rinforzo).



Figura 1.2: Schema di diffusione dell'attività elettrica anomala. Nel caso di epilessie focali (**a**) l'attacco parte da un focus e si propaga attraverso le fibre della commissura intraemisferica (1), verso la corteccia omotopica controlaterale (2) e verso i centri subcorticali. Negli attacchi parziali generalizzati secondari (**b**) l'attività arriva alle porzioni subcorticali grazie ai neuroni che proiettano sul talamo (4) e da qui, attraverso le connessioni talamo-corticali, si propaga in tutto l'encefalo. Negli attacchi generalizzati primari (**c**) il focus è situato nei nuclei profondi e da qui l'attività arriva rapidamente in corteccia

In fase di diffusione l'attività anomala segue i percorsi canonici dell'attività corticale non patologica, si pensi ad esempio alle connessioni intracorticali tra corteccia sensoriale e corteccia motoria primaria, o tra solchi adiacenti, alle connessioni talamo-corticali, e ancora alla connessione interemisferica costituita dal corpo calloso. Questi percorsi possono giocare un ruolo fondamentale nella diffusione dell'attacco [35]. Esistono almeno due forme di diffusione: una lenta, che comporta sintomi crescenti (tipico il caso dell'epilessia Jacksoniana),

ed una più rapida che permette alle crisi focali di generalizzare in maniera improvvisa. Una rapida generalizzazione secondaria è caratteristica delle crisi con focus neocorticale, mentre quelle che si originano nel sistema limbico sono più lente. In Fig. 1.2 viene riportata una rappresentazione schematica delle vie di propagazione dei segnali anormali nelle epilessie focali e generalizzate.

Ancora oggi, nei casi di epilessie non-reflex, non sappiamo perché un attacco si presenti in un determinato momento [35]. É noto che in alcuni soggetti condizioni di stress o privazione del sonno possono scatenare un attacco, inoltre, condizioni corticali diffuse di tipo colinergico, nonadrenergico e serotonergico possono avere effetti di modulazione dell'attacco. Infine, nel caso di epilessie reflex, stimoli sensoriali (come pattern di flash luminosi) possono scatenare l'attacco andando a modificare, in funzione della frequenza di stimolo, l'azione dei recettori NMDA e l'inibizione GABA-ergica. Allo stesso modo il meccanismo di arresto di una crisi lascia ancora alcuni interrogativi, una certezza è che l'attività anomala non termina a causa dell'esaurimento delle risorse metaboliche.

Concentrandosi però sulle dinamiche di evoluzione dell'attacco e ricordandosi quanto detto all'inizio di questo paragrafo, ci si può fare un idea di come la crisi si risolva: si è detto in precedenza che uno degli ostacoli principali alla diffusione dell'attività anomala in corteccia è l'afterhyperpolarization che segue un PDS. Nelle prime fasi di un attacco generalizzato secondario, i neuroni in una area epilettica sono sottoposti ad una depolarizzazione prolungata, essi continuano a generare potenziali d'azione e come conseguenza si ha un indebolimento dell'azione dell'AHP, il risultato è la diffusione della crisi e, una volta attivati anche i neuroni del tronco encefalico e del midollo spinale, si ha la comparsa delle contrazioni toniche. L'evoluzione della crisi comporta la ripolarizzazione dei neuroni, e la ricomparsa dell'AHP; i cicli di *depolarizzazione-ripolarizzazione* che risultano sono i responsabili della fase clonica dell'attacco. Segue un periodo di ridotta attività elettrica (il periodo postictale) che si manifesta con lo stato confusionario in cui il paziente si trova al termine dell'attacco [27].

1.3 Metodiche di rilevazione

L'attività cerebrale può essere registrata mediante tecniche differenti, ognuna di questa sfrutta una particolare proprietà fisica per indagare l'encefalo e riporta precise informazioni fisiologiche. Concentrandosi sullo studio di pazienti epilettici, si è interessati a monitorare gli istanti in cui insorge la crisi, quali aree coinvolge (nel caso delle e. focali), modi e topologia di propagazione e termine. Verranno nel seguito presentate tre metodologie, esponendo, di volta in volta, pregi, difetti e casi d'applicazione di ciascuna.

1.3.1 Elettroencefalogramma

Il segnale elettroencefalografico (EEG) rileva, in maniera continuata nel tempo, la differenza di potenziale registrabile tra elettrodi *esploranti*, ed elettrodi *di riferimento* (modalità di registrazione *monopolare*). I primi vengono posizionati, secondo uno schema fisso denominato *sistema 10-20*, sullo scalpo, al contrario, gli altri sono posizionati in distretti corporei inerti o comunque non dotati di attività elettrica propria, come i lobi delle orecchie (ma anche i mastoidi, il dorso delle mani, ecc ...), che costituiscono un riferimento 'non cefalico', e anche sullo scalpo stesso, nel qual caso si parla di riferimento 'cefalico'. Un'alternativa è registrare la differenza di potenziale tra due elettrodi sullo scalpo, senza usare elettrodi di riferimento (modalità *bipolare*). Oggigiorno, le tecniche di elaborazione digitale dei segnali, fanno sì che la differenza fra modalità mono- e bipolare, vada via via riducendosi. Infatti è possibile registrare i segnali in una di queste due modalità e successivamente, in fase di processing, eseguirne un'elaborazione indipendentemente dalla modalità di acquisizione.

Fin'ora si è fatto riferimento alle registrazioni *di superficie*, ovvero quelle che registrano l'attività neuronale attraverso elettrodi posizionati sullo scalpo. A queste si contrappongono le misure *di profondità*, che si eseguono inserendo direttamente gli elettrodi nell'encefalo e permettono di registrare segnali con una maggior risoluzione spaziale, restituendo i cosid-detti *local field potentials*. Data l'invasività della procedura di registrazione, questa si esegue al fine di pianificare l'atto chirurgico in pazienti candidati a subire un intervento, nel qual caso è necessario conoscere con esattezza la localizzazione di un focus epilettico. Per registrare l'attività corticale si utilizzano griglie di elettrodi subdurali (elettrocorticografia), mentre per indagare strutture profonde, si fa ricorso ad elettrodi di profondità multi-contatto impiantati nel cervello (stereo-EEG). Recentemente sono stati sviluppati elettrodi particolari per lo stereo-EEG, in grado di eseguire misurazioni intracellulari, ma fino ad ora si sono eseguite misure extracellulari [62]

Ponendo l'attenzione sui singoli tracciati (vd. Fig. 1.3.1), è possibile identificare pattern caratteristici, dipendenti dalla localizzazione dell'elettrodo e dalle condizioni in cui si trova il soggetto (sonno REM, sonno profondo, veglia, attenzione); considerando invece l'insieme delle registrazioni, si può dire che l'EEG riporta il *comportamento collettivo della corteccia* [35].

Uno svantaggio delle registrazioni EEG di superficie è quello di non riuscire a rappresentare fedelmente l'attività delle strutture profonde, ma soltanto di quelle corticali, il che limita il campo d'applicazione di questa tecnica. Inoltre, le strutture che separano la sorgente del segnale dall'elettrodo che la deve registrare sono fonte di attenuazione, osso e strati epiteliali hanno effetti capacitivi e resistivi in un ipotetico circuito che modellizzi il sistema.

Un segnale EEG è caratterizzato da ampiezze comprese tra 10 e 500 μ V, mentre il range



Figura 1.3: Esempio di tracciato EEG in cui sono visibili le caratteristiche del segnale durante una crisi epilettica (a). Nel box (b) è riportato un dettaglio del tracciato che mostra la morfologia *picco-onda* visibile nei tracciati completi [5]. Spettro caratteristico di un segnale EEG fisiologico (c).

di frequenze tipico va da 0.1 a 30 Hz e viene convenzionalmente suddiviso in 5 bande caratteristiche [3] riscontrabili in tutti i tracciati fisiologici e mostrate nel box (c) di Fig. 1.3.1. Tali bande, definite con le lettere dell'alfabeto greco, sono: *ritmo* α (8-13 Hz), associato a stati di veglia rilassata e rilevabile in corrispondenza del lobo parietale ed occipitale; *ritmi* β e γ (13-30 Hz e >30 Hz, rispettivamente), sono indicativi di una corteccia attivata, si registrano in condizioni di attenzione, di concentrazione, e sono localizzati di norma nelle aree frontali della corteccia; *ritmo* δ (0.5-4 Hz) è un ritmo lento, che raggiunge le ampiezze massime registrabili ed è tipico del sonno profondo e di condizioni patologiche come il coma o forme tumorali; infine il *ritmo* θ (4-7 Hz), caratterizzato anch'esso da ampiezze considerevoli e tipico delle condizioni di sonno profondo [3].

Quando si presentano fenomeni di sincronizzazione che interessano vaste aree, le correnti si sommano, raggiungendo intensità maggiori della norma (200-300 μV [20]) e ben distinguibili dall'attività canonica, questi episodi potrebbero manifestarsi in soggetti sani(1-2 secondi a 7-15 Hz durante il sonno [35]) e quindi non destare preoccupazione, oppure in soggetti epilettici, nel qual caso potrebbero essere indizi del luogo in cui verrà a trovarsi un focus.

1.3.2 Risonanza magnetica funzionale

L'imaging a risonanza magnetica (*Magnetic Resonance Imaging, MRI*) è una tecnologia che sfrutta le proprietà magnetiche dei tessuti biologici, al fine di ottenere informazioni sulle strutture in esame. Il principio fisico che sta alla base di quest'indagine è, come suggerito dal

nome, la capacità degli atomi costituenti la materia (e in particolare degli atomi di idrogeno), di 'risuonare' in risposta ad impulsi magnetici a radiofrequenza.

Durante un'indagine MRI, il paziente viene immerso in un campo magnetico longitudinale di intensità costante, denominato stazionario e solitamente indicato con \vec{B}_0 (in notazione vettoriale); la potenza di tale campo dipende dal tipo di scanner che lo genera, e ad intensità maggiori, corrispondono immagini di qualità migliore, con miglior risoluzione, i macchinari più diffusi in ambito clinico sono quelli in grado di generare campi di 1-1.5 *Tesla (T)* (i modelli più potenti e più recenti, impiegati nella ricerca, arrivano a 7-11 T).

Investiti dal campo \vec{B}_0 , i momenti magnetici ($\vec{\mu}$) degli atomi – inizialmente orientati casualmente nello spazio – si dispongono parallelamente a \vec{B}_0 , dando luogo ad un *vettore magnetizzazione* (\vec{M}), somma dei singoli momenti $\vec{\mu}$. Senza dilungarsi sulle tecniche di codifica atte ad identificare la posizione di una specifica porzione di tessuto, si consideri un generico volume unitario nello spazio. Il vettore \vec{M} viene forzato a ruotare sul piano perpendicolare all'asse di \vec{B}_0 da un opportuno impulso \vec{B}_1 , che una volta terminato, lascia \vec{M} libero di riallinearsi a \vec{B}_0 , questa fase non forzata – detta *di rilassamento* – è quella in cui il tessuto restituisce l'energia immagazzinata durante la prima fase, e proprio quest'energia restituita costituisce il segnale rilevato dallo scanner MRI (che prende il nome di *Free Induction Decay, FID*; vd. Fig. 1.4 (c)). Durante il riallineamento possiamo distinguere due diverse dinamiche di rilassamento, entrambe con andamento esponenziale: un rilassamento *trasversale* (nel piano) caratterizzato da una costante di tempo T2 e dovuto allo sfasamento dei momenti $\vec{\mu}$ non più forzati da \vec{B}_1 , ed un rilassamento *longitudinale* (lungo \vec{B}_0) con costante di tempo T1, dovuto all'effetto di \vec{B}_0 (che spento \vec{B}_1 , è rimasto il solo campo presente), in Fig. 1.4 viene riportata una semplice schematizzazione delle dinamiche esposte [36].



Figura 1.4: Rappresentazione schematica delle dinamiche di rilassamento del vettore \vec{M} in un esame MRI. (a) il vettore \vec{M} ha un modulo iniziale (blu) che si riduce con costante di tempo T2 rimanendo sul piano (rosso). (b) con $\vec{B_1} = 0$, \vec{M} si ridispone come $\vec{B_0}$, aumentando la componente sull'asse z (la freccia blu aumenta il proprio modulo, tendendo verso la freccia rossa). (c) segnale Free Induction Decay (FID), la costante di tempo T2 (e T1, non riportata in figura) caratterizzano un'esponenziale decrescente (crescente nel caso di T1).

Considerando il volume di tessuto generico citato in precedenza, lo possiamo immaginare costituito da strutture di diversa natura (differenti caratteristiche magnetiche, diverse densità di atomi di idrogeno), ogni porzione del volumetto dunque restituirà un segnale dipendente dalle proprie caratteristiche. Da ciò deriva il fatto che un'immagine MRI è una *mappa* della distribuzione spaziale delle proprietà magnetiche nel volume. Questa capacità dell'MRI di *leggere* la natura dei tessuti scansionati, la rendono uno strumento potentissimo in termini di quantità di informazione ricavabile, si consideri infatti che esistono più tecniche di contrasto per un'immagine in risonanza, ed ognuna di queste restituisce un'informazione ben precisa: è possibile ottenere immagini *pesate in T1, in T2, immagini con pesatura 'flair'* (un tipo particolare di T1), *pesate in densità* (ρ), *angiografie*, indagini sulle proprietà *diffusive (trattografie)* dei liquidi nell'encefalo (e quindi sulle strutture che ne ostacolano la diffusione), analisi di tipo *funzionale (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)* [36].

La risonanza magnetica funzionale (fMRI), una delle tecniche d'indagine più recenti, risulta particolarmente interessate (per le caratteristiche che verranno esposte) per i casi di pazienti epilettici. Si tratta di una particolare tipologia di analisi MRI in cui si ha interesse a registrare la risposta emodinamica che si presenta in un'area cerebrale a seguito di variazioni dell'attività neurale; i vantaggi principali di questa metodica sono la *bassa invasività* e, soprattutto rispetto ad altri metodi di indagine funzionale (PET, SPECT), *l'assenza di radiazioni*.



Figura 1.5: Esempio di slices ottenute mediante fMRI, durante l'esecuzione di un task cognitivo (lettura) in un soggetto sano.

Per capire il funzionamento e i risultati dell'fMRI, bisogna introdurre il concetto di segnale BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*). Quando le cellule nervose si attivano (per ragioni fisiologiche o patologiche), il loro consumo di ossigeno (*cerebral metabolic oxy*- gen consumption $CMRO_2$) aumenta, e conseguentemente, con un delay variabile tra 1 e 5 secondi, aumenta il flusso sanguigno (*regional cerebral blood flow, rCBF*) nel distretto più attivo.

Il sangue che arriva alle cellule attivate è ricco di ossigeno, e quindi di *ossiemoglobina*, al contrario il sangue che si allontana dalla porzione d'interesse, dopo aver lasciato l'ossigeno alle cellule, ha una concentrazione prevalente di *desossiemoglobina*. Dal punto di vista della risonanza magnetica, le due qualità di sangue sono molto differenti in quanto la desossiemoglobina è paramagnetica, mentre l'ossiemoglobina è diamagnetica, questa peculiarità influisce sul valore della costante temporale T2, che *aumenta* con l'aumentare della concentrazione di ossiemoglobina (e diminuisce per alte concentrazioni di desossiemoglobi-na). Un aumento di T2 si riflette in un aumento del segnale di risonanza, da cui la definizione di un segnale *dipendente dal livello di ossigenazione del sangue*, l'andamento tipico del segnale BOLD in concomitanza di un'attivazione neuronale impulsiva prende il nome di *hemodynamic response function* (HRF).

Una volta ottenuta una mappa di distribuzione del segnale BOLD, siccome in questo caso non si è interessati a ricavare informazioni anatomiche sull'encefalo del paziente, ma ad individuare l'area in cui c'è maggior attività, dopo una fase di preprocessing che normalizza le immagini su un'anatomia standard, si procede con l'analisi statistica del segnale di ogni voxel (*statistical parametric mapping*, SPM) [22, sez. IV]. Nelle registrazioni *event related* ad esempio, si effettua un confronto tra i dati registrati e dati di un modello ottenuto dalla convoluzione dell'HRF con una sequenza di impulsi corrispondenti agli istanti temporali in cui ci si aspetta che si verifichino gli eventi, con l'obiettivo di verificare la validità di ipotesi nulle riguardo effetti regionali specifici. Considerando pazienti epilettici, al contrario, non è possibile ipotizzare di conoscere gli istanti precisi in cui avrà luogo un attacco, quindi il vettore degli istanti temporali verrà costruito analizzando il tracciato EEG che si registra in contemporanea alla scansione fMRI, che, solitamente è il tracciato della fase interictale (Cfr. sez. 1.1).

Le statistical parametric maps sono immagini i cui valori dei voxel, sotto specifiche ipotesi nulle, sono distribuiti secondo una funzione di densità di probabilità nota, solitamente una T di Student, o una distribuzione F [22, sez. IV], si veda un esempio in Fig. 1.5.

1.3.3 Magnetoencefalogramma

La MEG (Magnetoencefalografia) è una tecnica di 'imaging' non invasiva, e ad alta risoluzione temporale, per lo studio dell'attività magnetica nell'encefalo. Viene registrata l'induzione magnetica all'esterno dello scalpo, generata dall'attività neuroelettrica del cervello [25].

Tale attività è associata ai potenziali post-sinaptici di gruppi di neuroni che sparano in sincronia, sia a riposo, sia durante task cognitivi. Il vantaggio di questa tecnica rispetto al-

l'EEG è che le immagini che ne derivano presentano meno l'effetto di 'blurring' dovuto alla bassa connettività del cranio. Solitamente i segnali MEG sono estremamente deboli e per rilevarli correttamente sono necessari sensori caratterizzati da un'elevata sensitività [25]. Per registrare correttamente l'attività magnetica cerebrale, si utilizzano i cosiddetti *superconducting quantum interference devices* (SQUIDs) Fig. 1.6 , in cui i sensori, che funzionano basandosi su fenomeni della meccanica quantistica, sono portati a temperature estremamente basse, per raggiungere il regime superconduttivo.



Figura 1.6: Esempio del set up di un esame magnetoencefalografico, durante l'esecuzione di un task cognitivo (lettura).

Le fonti di disturbo di un segnale MEG sono molteplici, possono provenire dal soggetto stesso, come l'attività cerebrale di background, l'attività elettrica del cuore, i movimenti oculari, e delle palpebre; oppure avere origine 'ambientale', generato cioè dal movimento di oggetti magnetici nel campo di registrazione, o da dispositivi elettrici. Tutti questi artefatti solitamente hanno modulo maggiore di quello dei segnali registrati, ed interferiscono pesantemente in fase di registrazione, di conseguenza si cerca di ridurne al massimo gli effetti per ricavare un segnale d'interesse. Siccome l'insorgenza di questi segnali di interferenza è indipendente dallo stimolo inviato al paziente, o dalla risposta che ne consegue, possono essere soppressi utilizzando metodi che si basano sull'assunzione di indipendenza delle sorgenti, come ad esempio il metodo delle componenti indipendenti (*independent component analysis*, ICA), o il metodo delle componenti principali (*principal component analysis*, PCA) [25]. La tecnica MEG viene utilizzata per ricavare informazioni di tipo 'funzionale'. Alcuni esempi sono l'identificazione delle regioni funzionali della corteccia, o la quantificazione del grado di attività in una regione (sfruttando informazioni sull'intensità del segnale). Per quanto riguarda l'utilizzo della MEG in ambito epilettico, essa trova applicazione nell'individuazione dell'attività epilettica di sparo, oppure, in caso di chirurgia per il trattamento dell'epilessia, si rivela utile nel discriminare le zone epilettogene da rimuovere evitando aree neurologiche importanti da preservare per non provocare danni neurologici [25].

La tecnica MEG è poco diffusa, le strutture sul territorio italiano che sono in grado di eseguire questo tipo di analisi sono attualmente due, di conseguenza la maggiorparte delle indagini su pazienti epilettici (per ricavarne dati di connettività, o pianificare un intervento chirurgico) sono EEG o fMRI.

1.4 Stime di connettività

Nelle sezioni precedenti sono state riportate le metodiche principali di identificazione delle aree cerebrali interessate da attività epilettica, ma queste tecniche, da sole, non sono in grado di fornire informazioni su come le aree in esame possano comunicare l'una con l'altra. Nell'analisi di un'attacco epilettico è invece di fondamentale importanza capire com'è organizzato il flusso d'informazione fra distretti cerebrali (*connettività cerebrale*). Da un'informazione di connettività, infatti, è possibile risalire alla rete che connette i foci caratterizzati da attività epilettica, e, nella migliore delle ipotesi, ad identificare il focus da cui la crisi comincia a diffondersi (e questo è l'obiettivo di questo lavoro).

La stima dei flussi di informazioni corticali sfrutta pattern di connettività che possano fornire indicazioni sulla direzione di ogni link e sul peso che questi hanno all'interno della rete. A tal proposito sono stati sviluppati diversi metodi per la stima della connettività a partire da segnali cerebrali registrati con le modalità descritte in 1.3 [4] [23], in particolare esistono due definizioni di connettività corticale: la *connettività funzionale (functional connectivity)*, e la *connettività effettiva (effective connectivity)*, [24].

La prima risponde alla definizione di 'correlazione temporale fra eventi neurofisiologici spazialmente distanti', mentre la seconda è definita come 'il più semplice circuito cerebrale che produrrebbe le stesse relazioni di causalità temporale osservate sperimentalmente fra segnali prelevati da siti corticali differenti' [3]. Il fattore che distingue i due approcci è la modalità di stima, più precisamente le assunzioni che permettono di ottenere i risultati, infatti la connettività funzionale fa un uso diretto dei dati, senza ipotizzare l'esistenza di un modello alla base della generazione dei dati (approccio *data-driven*), al contrario la connettività effettiva verifica l'adeguatezza di un modello di generazione dati, confrontando i dati veri con quelli ottenuti dal modello (approccio *model-driven*).

Seguendo l'approccio riportato da Friston in [23], per ottenere dati di connettività esistono due approcci, che riflettono la schematizzazione dicotomica functional/effective connectivity, il *Dynamic Causal Modelling* (DCM), che cerca di modellizzare come l'attività di un'area del cervello sia influenzata dall'attività di una seconda area (effective connectivity), e il *Granger Causal Modelling*, che cerca una traccia di quest'influenza cercando correlazioni nell'attività di due o più regioni cerebrali (functional connectivity). Tra le tecniche che si basano sul concetto di connettività effettiva, oltre al DCM esiste anche – ma è un approccio datato rispetto a quest'ultimo – lo *Structural Equation Modeling* (SEM) riportato in [3]. L'approccio SEM stima la struttura della covarianza dei dati (che richiama l'analisi di Granger), in quanto tiene presente che le informazioni ricavate da approcci emodinamici (come l'fMRI) soffrono dell'effetto di una scala temporale grossolana – alcuni secondi – dovuta al ritardo con cui il flusso ematico cerebrale reagisce agli stimoli. Questa risoluzione temporale è ben diversa dalle dinamiche elettriche neuronali, quindi la tecnica SEM è stata impiegata per l'analisi di connettività a partire da dati EEG, dotati di una risoluzione molto migliore.



Figura 1.7: Schema di connettività cerebrale ricavato con tecniche spettrali multivariate DTF e PDC.

Infine, consideriamo due approcci che fanno uso di tecniche spettrali multivariate: la *Di*rected Transfer Function (DTF) e la Partial Directed Coherence (PDC), queste due tecniche si basano sul concetto di *causalità alla Granger*, che conferisce loro il vantaggio di restituire informazioni anche sulla *direzionalità* del flusso di dati. Le tecniche come la SEM infatti, essendo legate ad un'analisi di coerenza (si sfruttano gli spettri dei segnali EEG) che non ha natura direzionale, non ci possono dire nulla da questo punto di vista.

Capitolo 2

Dinamiche complesse

2.1 Caos deterministico

'Può il batter d'ali di una farfalla in Brasile provocare un tornado in Texas?'. Questa domanda, ricca di fascino e suggestione, venne usata da Lorentz nel 1972 per intitolare una sua conferenza, ed oggi è famosa e associata all'idea di 'caos'. Il concetto trova origine in un saggio del 1950 di Alan Turing, dal titolo *Computing machinery and intelligence* [59], in cui si dice che 'The displacement of a single electron by a billionth of a centimetre at one moment might make the difference between a man being killed by an avalanche a year later, or escaping'. In entrambi i casi si fa riferimento ad una delle caratteristiche distintive di un sistema 'caotico', ovvero la *dipendenza sensibile alle condizioni iniziali*.

La rappresentazione più comune dell'evoluzione temporale di un sistema dinamico

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{f}(\mathbf{x}(t)) \qquad t \in \mathbb{R}^n$$
(2.1)

è lo spazio di stato, in cui vengono rappresentate le traiettorie descritte dal sistema. Per completezza concettuale si introduce il concetto di 'flusso' $\varphi(t, X_0)$, il quale, partendo da una posizione iniziale X_0 , restituisce il valore dello stato X dopo un tempo di evoluzione t. Nello spazio di stato si possono identificare insiemi di punti con proprietà particolari, attorno ai quali il sistema assume un comportamento diverso da quello che assume nel resto dello spazio, tali insiemi di punti vengono chiamati *attrattori*. Si consideri innanzitutto la definizione di attrattore:

Definizione 1 (Attrattore) Un insieme chiuso e invariante $A \subset \mathbb{R}^n$ si definisce attrattore se e solo se obbedisce alle seguenti proprietà:

• *è indecomponibile:*

$$\forall X', X'' \subset A \quad \exists t : \varphi(t, X') \cap X'' \neq 0 \tag{2.2}$$
• è attraente: \exists un intorno aperto e invariante U di A tale che

$$\boldsymbol{\varphi}(t_i, \boldsymbol{x}_0) \to A \tag{2.3}$$

per

$$\forall \boldsymbol{x}_0 \in U; \quad t \to \infty$$

Per completezza si introduce anche il concetto di 'bacino d'attrazione' B dell'attrattore A, che è l'insieme

$$B(A) = \cup \varphi(t, U) \tag{2.4}$$

 $con t \leq 0.$

La proprietà espressa dalla (2.2) dice che un attrattore A è individuato da un suo punto qualsiasi \mathbf{x}_0 , nel senso che la traiettoria che ha origine in \mathbf{x}_0 riempie densamente A. Nella (2.3) invece si dice che partendo da un punto \mathbf{x}_0 vicino all'attrattore, si tende asintoticamente verso l'attrattore. Esempi di attrattori 'canonici' sono gli *equilibri*, ovvero soluzioni costanti della (2.1) (che soddisfano quindi l'equazione $\mathbf{f}(\mathbf{x}) = \mathbf{0}$) cui il sistema tende per $t \to \infty$; i *cicli*, soluzioni periodiche di periodo T della (2.1); ed infine, salendo di complessità, i *tori*, che sono soluzione di sistemi caratterizzati da almeno due soluzioni periodiche (cicli) γ_i con frequenze caratteristiche *incommensurabili* (in rapporto irrazionale). Questi ultimi due attrattori (non ha senso estendere il discorso agli equilibri) hanno caratteristiche che non erano state espresse nella definizione (1), ovvero: date due traiettorie che hanno origine in due punti vicini sull'attrattore, esse restano vicine, senza divergere l'una dall'altra; sono insiemi di dimensione intera (il toro ha dimensione intera almeno *paria* 2 in \mathbb{R} ,ⁿ). A partire da queste osservazioni aggiuntive, si può introdurre la nozione di *strano attrattore*. Gli elementi di questa classe hanno caratteristiche che li differenziano da tutti gli attrattori discussi fin'ora:

- hanno dimensione *non* intera (frattalità).
- hanno traiettorie divergenti.

Quest'ultima caratteristica è particolarmente interessante in quanto racchiude in se il concetto esposto ad inizio capitolo di 'sensibilità alle condizioni iniziali', si prendano in considerazione due condizioni iniziali molto simili fra loro: lasciando evolvere il sistema nel tempo, le due traiettorie che si sono originate molto vicine l'una all'altra, si potrebbero trovare anche agli antipodi dell'attrattore. Questa proprietà sembra però scontrarsi con la definizione stessa di attrattore, nell'accezione in cui si fa riferimento all'attrattività, ed è quindi necessario che alle dinamiche localmente divergenti (fase di *stretching*) debbano seguire dinamiche globalmente convergenti (fase di *folding*) [51]. Il meccanismo appena accennato prende il nome di *stretching* & *folding* e permette di affermare che le traiettorie aventi origine nel bacino di attrazione B(A) dello strano attrattore A finiranno col trovarsi nella porzione di spazio, limitata, occupata dallo strano attrattore stesso, ma una volta entrate in esso non si potrà più dire nulla riguardo alla loro esatta posizione all'interno di A.

L'aspetto da sottolineare è che i sistemi che presentano queste caratteristiche, pur essendo perfettamente deterministici, finiscono per evolvere in modo apparentemente casuale, da cui la definizione (quasi ossimorica) di *caos deterministico*. Tornando invece alla proprietà di frattalità dei sistemi caotici, molti studi hanno evidenziato la natura frattale di gran parte dei fenomeni fisici e biologici, come si vedrà in sez. 2.2 il corpo umano è ricco di esempi di strutture a geometria frattale [6].

L'introduzione del concetto di caos deterministico ha avuto un impatto non indifferente nello studio dei sistemi dinamici (e nei relativi campi d'applicazione), tutti i risultati che prima venivano definiti *rumore* infatti, potevano essere ri-studiati alla luce della nozione di caos deterministico. Lo studio del caos deterministico in termini tecnici è molto complesso, e la dimostrazione *formale* dell'esistenza di uno strano attrattore in sistemi dinamici a tempo continuo è un'impresa decisamente ardua e realizzata in pochi casi fino ad oggi, il più noto dei quali è probabilmente quello dell'equazione di Lorenz, col suo caratteristico strano attrattore (mostrato in Fig. 2.1) che ricorda le ali di una farfalla.



Figura 2.1: Strano attrattore di Lorenz.

Risulta invece relativamente più semplice constatare la presenza di caratteristiche caotiche nelle simulazioni numeriche di un sistema dinamico, o nei valori di alcuni parametri come *l'esponente di Liapunov* e la *dimensione di correlazione*. Considerando le dinamiche di evoluzione delle traiettorie di un sistema dinamico, ci si focalizzi su due traiettorie originate

in due punti diversi ma infinitamente vicini e tra i quali sia presente una differenza $\partial x(0)$ generica (ovvero che non sia sempre orientato ortogonalmente alla direzione di massima espansione del sistema), si può rappresentare l'evoluzione delle due traiettorie in termini di variazione di $\partial x(0)$ per $t \to \infty$:

$$\|\partial x(t)\| \to e^{\mathcal{L}_{1,\mathbf{x}(0)}t} \|\partial x(0)\|$$
(2.5)

si noti che in questa scrittura compare solo l'esponente con pedice 1 che rappresenta l'autovalore *dominante* del sistema (tutti gli altri risultano trascurabili). Il vaolre L_1 prende il nome di *esponente dominante di Liapunov* e determina se, mediamente, traiettorie infinitamente vicine (come quelle che abbiamo considerato) si allontanano, nel qual caso avremo $L_{1,x(0)} > 0$, o si avvicinano, $L_{1,x(0)} < 0$. Ad esempio, per i cicli e per i tori avremo $L_{1,x(0)} = 0$ (due punti che partono ad una certa distanza l'uno dall'altro, rimangono a quella distanza anche una volta sull'attrattore), mentre nel caso di strani attrattori, caratterizzati appunto da *divergenza esponenziale* delle traiettorie, avremo $L_{1,x(0)} > 0$ [17] [1].

Oltre agli esponenti di Liapunov, esistono altri indici in grado di comunicarci informazioni sulla complessità del sistema in analisi, molti di questi indici prendono il nome di *dimensione*. Esistono svariati indicatori, chiamati *dimensioni frattali*, nati per quantificare la complessità di un insieme frattale (come sono gli insiemi definiti da un sistema caotico), da cui il nome; di queste dimensioni, tutte molto simili l'una all'altra, ricordiamo la *dimensione di correlazione*, la *dimensione di box-counting* e la *dimensione di Liapunov* [17] [6].

La dimensione di correlazione (d_C) , in particolare, permette di ottenere, in maniera relativamente semplice, informazioni sulla complessità del sistema, a partire da una sua traiettoria; si tratta infatti una misura relativa all'insieme $S = \{x(0), x(1), ...\}$ dei punti generati da un sistema a tempo discreto. Questa sua proprietà fa sì che la d_C venga utilizzata spesso per caratterizzare un sistema complesso di cui non si conosce la struttura matematica né il livello di complessità – come spesso accade nei sistemi fisiologici, di cui possiamo solo limitarci a registrare l'uscita. Per ricavare la d_C , è necessario introdurre, per un r > 0 fissato, la *funzione di correlazione* C(r), definita come la frazione di coppie di punti della traiettoria che hanno tra di loro distanza inferiore a r, in altre parole si potrebbe dire che questa dimensione tiene conto della densità di punti nell'attrattore.

$$C(r) = \lim_{t \to \infty} \frac{n^{\circ} coppie(x(i), x(j)) t.c. \|x(i) - x(j)\| < r}{n^{\circ} coppie(x(i), x(j))}$$
(2.6)

l'insieme S ha dimensione d_C se, fissato un r piccolo, C(r) varia secondo la legge di potenza

$$C(r) = \gamma r^{d_{\rm C}} \implies \log C(r) = \log \gamma + d_C \log r$$
 (2.7)

dove γ è un'opportuna costante di proporzionalità, e da cui si ottiene, per $r \to 0$, la definizione di dimensione di correlazione

$$d_C = \lim_{r \to 0} \frac{\log C(r)}{\log r} \tag{2.8}$$

operativamente, C(r) si calcola per vari valori di r, e si costruisce il grafico di $\log C(r)$ in funzione di $\log r$ (ricordandosi del fattore logaritmico dovuto alla forma della (2.7)), da cui si ricava d_C come pendenza del tratto lineare della sigmoide, vd. Fig. 2.2 [17].



Figura 2.2: Andamento della funzione sigmoide da cui si ottiene, come pendenza del tratto lineare, il valore di d_C .

2.2 Caos in fisiologia

L'applicazione di tecniche di analisi non lineare a dati di origine biologica, ha grandi potenzialità e promette risultati importanti, senza dimenticare che si tratta di un approccio introdotto solo da pochi anni e necessiti di ulteriori approfondimenti e verifiche di affidabilità [58]. Negli anni, con l'avvento di tecnologie sempre più raffinate si è venuti in possesso di dati nuovi e sempre più abbondanti in ambito biologico e medico, per i quali alcune analisi statistiche lineari tradizionali rischiano di essere inadatte; esse infatti considerano questi dati come l'uscita di sistemi *puramente stocastici* limitandone le applicazioni in ottica diagnostica, ma se si parte dal presupposto che tali sistemi hanno in realtà natura deterministica, mascherata da fattori di aperiodicità ascrivibili al caos deterministico, le potenzialità di quegli stessi dati (studiati con tecniche non lineari) aumentano [55].

Nella sezione precedente si è introdotto il legame tra caos e frattalità, in generale si può dire che gli strani attrattori sono caratterizzati da dimensioni frattali, ovvero la loro

caratteristica geometrica nello spazio delle fasi non può essere descritta con valori interi (per l'attrattore di Lorenz di Fig. 2.1, ad esempio, in letteratura si trovano valori di $d_C = 2.06$). In particolare, può risultare utile elencare quelle che sono le caratteristiche proprie degli insiemi frattali che li distinguono dalle strutture a geometria tradizionale [43]:

- geometria complessa su scala arbitrariamente piccola
- autosomiglianza
- dimensione non intera

Se della dimensione non intera si è già discusso, è bene approfondire gli altri due aspetti, tanto più che sono strettamente collegati. Se si definisce *complessa* la geometria di un frattale in scala 1:1, zoomando un dettaglio dell'oggetto si vedrà che è ancora caratterizzato dalla stessa complessità, non solo, i motivi morfologici che caratterizzano l'ente non zoomato si ritrovano esattamente identici anche su scale più piccole, quest'ultima caratteristica viene definita *autosimiglianza*. Un esempio semplice e uno più complesso di autosimiglianza in geometrie frattali sono mostrati in Fig. 2.3 [43].



Figura 2.3: Esempi di entità frattali. (a) curva di Von Koch: ad ogni iterazione ogni segmento viene diviso in tre parti uguali e sulla porzione centrale si costruisce un triangolo equilatero. (b) insieme di Mandelbrot: la frontiera è frattale.

Come accennato in precedenza, il corpo umano è ricco di esempi di geometrie frattali e caoticità [8] [41], basti pensare alle reti di neuroni, alle ramificazioni dell'albero bronchiale, dell'albero arterioso polmonare, i vasi della retina e molti altri esempi. Le connessioni con struttura ad albero appena citate hanno l'obiettivo di aumentare il più possibile l'efficienza del passaggio dal grande al piccolo o dal semplice al complesso, si pensi ai fenomeni diffusivi che avvengono tra alveoli e capillari o tra capillari e tessuti, è la ramificazione frattale delle strutture interessate che consente di arrivare ad un tale livello di dettaglio. Un esempio degno di nota, non foss'altro per l'importanza fisiologica dell'organo in questione è quello del

cuore: il muscolo cardiaco presenta in più punti una struttura frattale: l'albero coronale che raccoglie e distribuisce il sangue nel cuore, le corde tendinee che collegano le valvole mitrale e tricuspide alle pareti interne, e le fibre del purkinje che conducono lo stimolo elettrico dagli atri ai ventricoli [6].

L'aspetto interessante della complessità in fisiologia è che l'autosimilarità propria degli enti frattali non si presenta solo in termini spaziali (strutture fisiologiche con geometria frattale), ma la si ritrova anche analizzando le serie temporali di molti segnali fisiologici: pressioni, ventilazione, correnti ioniche, flussi sanguigni, frequenza cardiaca [41]. Un esempio di questa caratteristica è il segnale RR (intervallo temporale fra due battiti in funzione della sequenza di battiti), il cui andamento su tempi lunghi (e.g. 2 ore) si ripresenta anche per sotto-intervalli della registrazione totale (30 minuti e 15 minuti); addirittura il tasso di secrezione di neurotrasmettitore presenta fluttuazioni che hanno caratteristiche autosimili nel tempo [40].

Un ulteriore esempio di caoticità in ambito fisiologico è dato dagli studi di *gait analisys*, l'analisi della deambulazione, risulta infatti che una camminata 'sana' presenta dinamiche ad elevata complessità per quanto riguarda gli intervalli tra un passo e il successivo (in analogia con l'RR). Inoltre, quando un soggetto sano viene lasciato libero di camminare con naturalezza (camminata libera) si ottengono, mediante la tecnica della *detrended fluctuation analisys*, valori ascrivibili a condizioni ad elevata complessità, mentre per un'andatura ritmica, triggerata da un metronomo, i risultati rilevano una diminuzione della complessità [6]. Questi risultati aprono a considerazioni non banali: nonostante il concetto di *omeostasi* (condizione di stabilità interna delle proprietà chimico-fisiche di un organismo vivente) suggerisca una condizione di regolarità e di ordine controllato delle dinamiche fisiologiche, la condizione di 'normalità' risulta essere invece quella caotica e sono molti gli studi da cui risulta che alla diminuzione di caoticità di un sistema fisiologico è associato uno stato patologico [26] [30].

Nel seguito verrà approfondito in termini formali il concetto di dimensionalità del caos in relazione alla complessità delle dinamiche, ma è intuitivo associare elevata [bassa] complessità ad un caos definito *alto- [basso-] dimensionale*, e quindi collegare la condizione patologica ad una diminuzione della dimensionalità del caos sottostante;

2.3 Caos nell'EEG

Siccome il lavoro si occupa di una patologia del sistema nervoso centrale qual è l'epilessia, una sezione a parte viene dedicata al caos in ambito neurologico. Nelle sezioni precedenti si è accennato alla geometria frattale presente nello schema di connessioni sinaptiche. Anche in questo caso, oltre alla frattalità geometrica delle strutture interessate, è presente un fattore di autosimilarità anche nelle serie temporali dei dati originati da tale sistema. Molti studi si sono interessati all'analisi della dimensione del caos nelle dinamiche cerebrali [38] [50] [48] [58], quello che si evince dalla letteratura è che, anche nel caso cerebrale, alta complessità è sinonimo di buona salute, mentre qualunque 'forte' diminuzione di questo parametro concerne la condizione patologica. Non a caso è stato usato il termine 'forte', infatti la complessità delle dinamiche cerebrali è molto variabile, non solo in termini di sano [patologico], ma anche in relazione al task cognitivo richiesto al soggetto [67] [58].

Variazioni di dimensione di correlazione sono state registrate ad esempio per diverse condizioni di forza in un grip [38]: aumentando la forza esercitata nell'esecuzione del grip, la dimensione di correlazione aumentava linearmente con la forza (suggerendo che il reclutamento dei motoneuroni in condizioni normali avviene in maniera linearmente proporzionale alla forza richiesta). Un ambito fisiologico in cui è possibile osservare cambiamenti nel livello di complessità delle dinamiche cerebrali è l'alternanza delle fasi di sonno-veglia, e delle diverse fasi del sonno [13], in cui si distinguono [5, Tab. 1]: veglia e sonno REM, caratterizzati da un caos 'alto-dimensionale', dimensione $\cong 10$ (con forte contributo delle frequenze α in zona occipitale durante la veglia, cfr. 1.3.1); sonno non-REM a più bassa-dimensionalità, con strani attrattori di dimensioni frattali che vanno da 4.4 ± 0.1 a 5.03 ± 0.07 . Per quanto riguarda il fattore età in molti articoli si sostiene l'idea che con l'aumentare degli anni la complessità delle dinamiche vada aumentando in maniera monotona, a causa dell'aumento del numero di aggregati neuronali responsabili delle dinamiche dell'EEG [2] [37].

Un discorso differente riguarda i casi non fisiologici, in ottica di alta [bassa] dimensionalità sono state analizzate molte patologie neurologiche, dal morbo di Alzheimer, al Parkinson, alla depressione, all'epilessia [28].

2.4 Ricostruzione dello strano attrattore

Gli strani attrattori di cui si è parlato fin'ora possono essere ottenuti in due modi: partendo dal set di equazioni differenziali (*Ordinary Differential Equations*, ODEs) per ricavare le traiettorie del sistema nello spazio delle fasi (esempio di Lorenz, Fig. 2.1); oppure partendo dalle serie temporali output del sistema, attraverso il processo di *ricostruzione*.

La ricostruzione dello strano attrattore è il caso più utile, in quanto consente di ricavare informazioni sullo stato del sistema in analisi (supposto in condizioni di regime, *i.e.* su un attrattore [55]) a partire dai dati generati dal sistema stesso. In ambito bioingegneristico un approccio del genere è largamente sfruttabile in quanto il corpo umano è un 'sistema' complesso, composto da sottosistemi parzialmente indipendenti, da ognuno dei quali è possibile ricavare dati ed informazioni senza però conoscere con esattezza le variabili responsabili di quel determinato output (in alcuni casi la misura di alcune variabili è tecnicamente impossibile); per questo motivo si cerca di costruire *modelli* sempre più complessi e dettagliati che

siano in grado di 'spiegare' al meglio, in termini matematici, i meccanismi che regolano il funzionamento di ogni sistema, cfr. sez. 2.6.

Il punto di forza della teoria di *ricostruzione dello stato* consiste nella proprietà dell'attrattore, ricostruito in uno spazio *m* dimensionale che prende il nome di *spazio di embedding*, di possedere le medesime proprietà (dimensione frattale, esponenti di Liapunov) di quello *vero*, che è ignoto. Sfruttando questa proprietà evidenziata da Takens nel 1981 nel suo lavoro 'detecting strange attractors in turbolence' [19], è possibile eseguire misure di complessità sull'attrattore ricostruito essendo sicuri che i risultati sono validi anche per l'attrattore del sistema. Un aspetto che è bene stressare è che i due attrattori *non sono uguali*, ma hanno le medesime caratteristiche geometriche e dinamiche. L'idea che dai valori di una variabile d'uscita di un sistema dinamico *lineare* sia possibile ricostruire lo stato del sistema è dovuta a Kalman, che nel 1960 indicò questa possibilità per i sistemi lineari, negli anni '80 i gruppi di Packard e Ruelle estesero il ragionamento ai sistemi non lineari. Si consideri il caso più semplice [17]: dato un sistema lineare *n*-dimensionale

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = f(x(t) = Ax(t)) \\ y(t) = g(x(t)) = cx(t) \end{cases}$$
(2.9)

campionando l'uscita y con passo τ (in modo tale che valga la relazione $t = k\tau$ e quindi che il tempo discreto valga k quando il tempo continuo vale t), si ottiene

$$\begin{cases} x(k+1) = \tilde{A}x(k))\\ y(k) = cx(k) \end{cases}$$
(2.10)

in cui $\tilde{A} = e^{A\tau}$.

Registrando l'uscita per *n* istanti temporali si ottiene il set di equazioni

$$y(k) = cx(k)$$

$$y(k+1) = cx(k+1) = c\tilde{A}x(k))$$

$$\vdots$$

$$y(k+n-1) = cx(k+n-1) = c\tilde{A}^{n-1}x(k))$$

che in forma matriciale risulta

$$\begin{vmatrix} y(k) \\ y(k+1) \\ \vdots \\ y(k+n-1) \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} c \\ c\tilde{A} \\ \vdots \\ c\tilde{A}^{n-1} \end{vmatrix} x(k) = \tilde{O}x(k)$$
(2.11)

Nel caso di un sistema 'generico' (non corrispondente ad una condizione particolare, come il nostro) la matrice $\tilde{O}[n \times n]$ definita 'di osservabilità' risulta invertibile – a condizione che si tratti di una matrice non-singolare – e di conseguenza si può affermare che in un sistema lineare il *vettore delle uscite ritardate* [19] [17]

$$z_{\rm n}(t) = \left| y(t)y(t+\tau) \dots y(t+(n-1)\tau) \right|^{\rm T}$$
(2.12)

è equivalente allo stato del sistema, dal momento che

$$x(k) = \tilde{O}^{-1} z_{\rm n}$$
 (2.13)

Rispetto a questa struttura teorica bisogna notare alcune differenze: per calcolare effettivamente lo stato, come espresso nelle formule, è necessario conoscere le matrici 'di stato' Ae 'di uscita' c del sistema e di conseguenza anche l'ordine n. Nei casi operativi (specialmente in ambito fisiologico) tali grandezze non sono note (nemmeno n per le difficoltà ad identificare e registrare tutte le variabili), ed inoltre i sistemi studiati sono non-lineari, nonostante queste difficoltà l'attrattore può comunque essere ricostruito a partire dal vettore delle uscite ritardate.

Quello che si fa con questi passaggi è sfruttare le proiezioni di un sistema che si trova su un attrattore A per costruire un nuovo attrattore A_r 'ricostruito' che abbia le medesime proprietà dell'originale (i due attrattori si definiscono *diffeomorfici*). Perché l'attrattore A_r possa effettivamente essere considerato rappresentativo delle caratteristiche di A deve essere ricostruito in uno spazio *m*-dimensionale definito *spazio di embedding* che abbia dimensione di embedding *m* maggiore della dimensione frattale dell'attrattore A, infatti, se la *m* di embedding non è scelta in maniera opportuna, A_r presenterebbe caratteristiche non corrispondenti a quelle di A. Si prenda il sistema rappresentato dalla (2.9), che funziona su un attrattore $A \subset \mathbb{R}^n$, ed è caratterizzato da dimensione frattale d, di questo si registra la serie temporale [19] [17]

$$y(0), y(\tau), y(2\tau), \dots, y((N-1)\tau)$$
 (2.14)

sempre caratterizzata da passo di campionamento τ (time delay), di cui si considerano solo m elementi (con m intero e 0 < m < N) che andranno a costituire il vettore $z_{\rm m}(t)$ delle uscite ritardate, introdotto in precedenza. Per ogni valore del vettore

$$\{z_{\rm m}(t), z_{\rm m}(t-\tau), z_{\rm m}(t-2\tau), \dots\}$$

si avrà un punto nello spazio *m*-dimensionale di embedding in cui si vuole ricostruire l'attrattore, il procedimento funziona correttamente se tra i due spazi $\mathbb{R}^n \in \mathbb{R}^m$ esiste una relazione *univoca*. Quindi si sta implicitamente definendo una $G : \mathbb{R}^n \to \mathbb{R}^m$ tale che

$$z_{\rm m}(t) = G(x(t)) \tag{2.15}$$

A questo punto si noti che la dimensione m può effettivamente essere definita di embedding per l'attrattore A (non è infatti una proprietà dell'attrattore ricostruito, ma dell'originale, l'obiettivo è quantificarla correttamente per ottenere un attrattore A_r equivalente ad A) se la funzione G è *invertibile*, ovvero

$$\forall x', x'' \in A; \quad se \ x' \neq x'' \Rightarrow G(x') \neq G(x'') \tag{2.16}$$

e se m è di embedding, allora \mathbb{R}^m è uno spazio di embedding per A e *l'immagine* $A_r = G(A)$ dell'attrattore A prende il nome di *attrattore ricostruito*. Esiste una vasta letteratura sulla stima ottima di m e τ , ma certamente la soluzione ottima è fortemente dipendente dall'applicazione [31].

La corretta stima dei parametri in gioco ha l'obiettivo di evitare che nella rappresentazione dell'attrattore A_r ci siano punti ambigui, che appaiono vicini quando non lo sono in realtà, ad esempio, un ciclo rappresentato in \mathbb{R}^2 potrebbe essere disposto in maniera sfavorevole rispetto alle coordinate e quindi risultare come una traiettoria con punti che si incrociano, se si rappresenta lo stesso attrattore in \mathbb{R}^3 il problema si risolve in quanto i due punti 'apparentemente' vicini in \mathbb{R}^2 risulterebbero ora correttamente distanziati, tali punti prendono, in \mathbb{R}^2 , il nome di *falsi vicini*, in quanto la loro vicinanza è solo apparente e dovuta ad una rappresentazione non ottimale. Ovviamente all'aumentare del valore di *m* si avrebbero caratterizzazioni sempre migliori dell'attrattore, ma la dimensione *m* è definita come quella per cui la traiettoria che si ottiene in A_r non presenta auto-intersezioni, per questo motivo si ha la condizione *necessaria* ma non *sufficiente* che m > d.

Come si trova il valore 'ottimo' di m? Dal teorema di ricostruzione di Whitney del 1936 [65], ripreso successivamente da Mané (1981), Takens (1981) [19] e Yorke (1991), si può dire che se l'attrattore A ha dimensione d, e f, g (vd. (2.9)) e τ sono generici, m è di

embedding se

$$m > 2d \tag{2.17}$$

Intuitivamente si può giustificare questa espressione considerando che prese due 'varietà' entrambe di dimensione d, e uno spazio m - dimensionale, si ha intersezione quando

$$d + d - m \ge 0 \tag{2.18}$$

ovvero quando la dimensione dello spazio intersezione è positiva [17]. La (2.17) segue intuitivamente dalla negazione della (2.18). Va detto che la condizione espressa dalla (2.18) è fin troppo conservativa e spesso può essere sostituita dalla relazione

$$d < m \le 2d \tag{2.19}$$

Resta la difficoltà di lavorare con serie temporali provenienti da sistemi di cui si conosce poco o nulla (e quindi il valore di d non è noto), ne risulta che, fermo restando il vincolo espresso dalla (2.19), ipotizzando un valore di d piccolo, la dimensione di embedding dev'essere trovata per tentativi, effettuando opportune verifiche per l'attrattore ricostruito ad ogni valore di m.

Le tecniche di ricerca di auto-intersezioni che si basano su un'ispezione visiva non possono essere utilizzate per m > 3 e risulta quindi necessario far ricorso ad elaborazioni numeriche; la più famosa è forse il *metodo dei falsi vicini*, che poggia le fondamenta sul fatto che due punti vicini per t_0 , se sono 'veri vicini', restano tali anche in istanti temporali successivi, mentre per i 'falsi vicini' esisterà un istante temporale $\tilde{t} > t_0$ in cui i due punti saranno a distanza maggiore di quella iniziale. Dati due punti $z_m(i)$ e $z_m(j)$ si potrebbe studiare la distanza relativa [17] fra di loro in istanti successivi, ovvero

$$\hat{D} = \frac{d(i,j) - d(i+1,j+1)}{d(i,j)}$$
(2.20)

se i due punti fossero veramente vicini, il valore del numeratore dovrebbe essere sempre $\cong 0$ (e così anche il valore di \hat{D}).

L'altro parametro da impostare correttamente per essere sicuri della bontà della ricostruzione è il *time delay* τ , in teoria è possibile utilizzare ogni valore di τ , in realtà, come si vede da Fig. 2.4, la bontà della ricostruzione è dipendente dal valore di questo parametro. Se si considerano valori di τ troppo piccoli il risultato non è buono in quanto il campionamento è così fitto che non si riesce a distinguere una componente dalla successiva, ed è come se si andasse ad inseguire la variabilità sovrapposta alla dinamica dei dati, al contrario considerando valori troppo lontani l'uno dall'altro si ottiene che i valori campionati sono fra di loro indipendenti e quindi non in grado di comunicare propriamente il contenuto informativo del sistema. Nel



Figura 2.4: Strano attrattore di Lorenz ricostruito per differenti valori di τ . (a) $\tau = 0.05$ i punti sono troppo simili l'uno all'altro, tendono a disporsi sulla bisettrice; (b) $\tau = 0.15$ valore migliore del precedente, qui la dinamica è ben riconoscibile; (c) $\tau = 0.25$ passo troppo grande, si perde l'informazione contenuta nell'attrattore.

caso di analisi non lineari, una delle tecniche utilizzate per ricavare il corretto valore di τ , è prenderlo in corrispondenza del *primo minimo della funzione di mutua informazione*¹, (*MI*) di y(t), ovvero un valore limite oltre il quale i dati perdono di correlazione e al di sotto del quale la correlazione è frutto del rumore e non dell'informazione effettiva [17].

2.5 Biforcazioni omocline e caos alla Shil'nikov

Quando si considera un sistema non lineare parametrico $\dot{x}(t) = f(x(t), p)$, con p set di parametri, lo si può definire *strutturalmente stabile* quando, cambiando di poco f attraverso una perturbazione dei parametri p, il quadro di stato rimane *topologicamente equivalente* [52], dove per equivalenza topologica si intende la condizione di due quadri di stato ottenibili l'uno dall'altro mediante semplici deformazioni. Quando un sistema non è strutturalmente stabile invece, può andare incontro a *biforcazioni*

Definizione 2 (stabilità strutturale parametrica) Un sistema $\dot{x}(t) = f(x(t), \bar{p})$ è strutturalmente stabile se e solo se $\exists \varepsilon > 0$ tale che per

$$\forall p : \|p - \bar{p}\| < \varepsilon \tag{2.21}$$

i quadri di stato di $\dot{x}(t) = f(x(t), p)$ sono topologicamente equivalenti a quello di $\dot{x}(t) = f(x(t), \bar{p})$.

 $\frac{1}{I(\tau) = \sum_{n=1}^{N} P(y(n), y(n+\tau)) \log_2 \left(\frac{P(y(n), y(n+\tau))}{P(y(n)), P(y(n+\tau))} \right)}$ con $P(\cdot, \cdot)$ probabilità congiunta, e $P(\cdot)$ probabilità marginale. **Definizione 3 (biforcazioni)** I valori \bar{p} per cui il sistema non è strutturalmente stabile prendono il nome di biforcazioni

Si può affermare che per ogni valore p dei parametri il sistema cambia il suo comportamento dinamico, e di conseguenza cambiano anche le sue traiettorie nello spazio delle fasi, dando vita, di volta in volta a set di attrattori diversi: equilibri, cicli, tori e selle – che sono particolari tipologie di singolarità dei sistemi del second'ordine i cui autovalori sono uno positivo e uno negativo, il che organizza lo spazio delle fasi in due *varietà*, una stabile (attrattiva) e una instabile (repulsiva) si veda a riguardo Fig. 2.5, (a). Quando la variazione di p è tale da



Figura 2.5: Esempi di selle. (a) Sella su un piano 2D, si distinguono le varietà stabili e instabili e le traiettorie che si comportano come indicato dalle varietà. (b) Sella omoclina, nello specifico si tratta della traiettoria da cui si è ricavato il segnale forzante che verrà introdotto nel capitolo 3, si tratta di una omoclina organizzata in una struttura *fuoco-sella*.

lasciare separati questi insiemi di attrattori non si avrà una biforcazione, al contrario, quando due invarianti arrivano a collidere, quello che ne consegue è una modifica degli spazi delle fasi da cui risultano non equivalenti (topologicamente). Il valore p^* per cui due invarianti collidono si chiamano punti di biforcazione, e a seconda del tipo di attrattori che entrano in collisione e delle caratteristiche del quadro delle fasi prima e dopo p^* , si riconoscono diverse biforcazioni. Una classe in particolare è utile per comprendere i capitoli futuri di questo lavoro: quella delle *biforcazioni omocline*.

Una traiettoria *omoclina* è quella che connette una sella con se stessa (si parla infatti anche di *ciclo omoclino*), e può presentarsi sottoforma di 'tori-sella' e 'strane selle'. Il ciclo rappresentato in Fig. 2.5, (b) è un esempio di ciclo omoclino. In generale queste traiettorie particolari si presentano solo per precisi valori dei parametri, sono quindi biforcazioni a tutti gli effetti, e parlando in termini di collisioni di invarianti, si può definire la biforcazione omoclina come la collisione tra un ciclo e una sella. Nel dettaglio, si considerino (in \mathbb{R}^2 , per comodità di raffigurazione) un ciclo e una sella sufficientemente distanti fra loro da non

influenzarsi l'un l'altro. Al variare del parametro p del sistema i due invarianti andranno avvicinandosi, in questo modo la dinamica del ciclo verrà influenzata dalla presenza della sella; infatti, quando una traiettoria generica passa in prossimità di una sella (vd. Fig. 2.5, (a), a riguardo), viene attratta dalla varietà stabile dell'invariante, ma giunta in prossimità di una sella (che è il punto d'intersezione delle due varietà), sente l'influenza della varietà instabile e se ne allontana; più la traiettoria si trova a passare vicina alla sella, più forte sarà il potere attrattivo di questa e più tempo impiegherà la traiettoria ad allontanarsi.

Quando il ciclo considerato precedentemente si avvicina alla sella, la porzione di traiettoria prossima alla varietà stabile si deformerà, tendendo verso la sella, per poi allontanarvisi; in questo modo, il ciclo che in origine era caratterizzato da periodo T, si troverà ad avere un periodo T' > T a causa dell'effetto attrattivo della sella appena descritto, e più i due invarianti si avvicinano, più il periodo del ciclo risente dell'effetto della sella, e aumenta. Il ciclo deformato che si trova in prossimità della sella prende il nome di *ciclo pizzicato* a causa della deformazione che subisce, quando infine il parametro p si trova ad avere valore p^* per cui esiste la biforcazione, ciclo e sella si trovano a coincidere ed il periodo tende ad infinito. In formule risulta:

$$T \to \infty \qquad per p \to p^*$$

questa caratteristica può essere sfruttata per 'scoprire' le biforcazioni omocline [52] in quanto plottando il valore del periodo al variare del parametro p, in corrispondenza della biforcazione omoclina si trova una curva caratteristica come quella riportata in Fig. 2.6.



Figura 2.6: Curva di continuazione di una biforcazione omoclina dell'oscillatore di *Colpitts* utilizzato nel seguito. Al variare del parametro p il periodo continua ad aumentare fino a tendere ad infinito in corrispondenza del valore p^* ; in questo caso la curva, particolarmente complessa, ha la forma tipica dell'omoclina di Shil'nikov.

La presenza o meno di una biforcazione omoclina, come di qualunque altra biforcazione, può essere ben rappresentata dalle cosiddette *curve di biforcazione*, queste curve (funzione dei parametri del sistema) individuano, nel piano dei parametri su cui sono rappresentate, regioni caratterizzate da comportamenti dinamici differenti e sono utili per ottenere una rappresentazione 'at a glance' delle caratteristiche dinamiche del sistema. Al variare dei parametri infatti, vengono presentati i punti per cui esiste la biforcazione; tali curve, che possono risultare anche molto complicate (frattali), si costruiscono a partire da un valore dei parametri per cui si sia individuata una biforcazione, e, per 'continuazione' si estendono, fino a costruire la curva vera e propria.

Il metodo di *continuazione* è un approccio *numerico* generale, con lo scopo di rappresentare, in uno spazio \mathbb{R}^{q} , una curva definita dalle *q*-1 equazioni

$$\begin{cases}
F_1(p_1, p_2, \dots, p_q) = 0 \\
F_2(p_1, p_2, \dots, p_q) = 0 \\
\vdots \\
F_{q-l}(p_1, p_2, \dots, p_q) = 0
\end{cases}$$
(2.22)

A partire dal punto p^0 per cui è vera $F(p^0) \cong 0$, viene generata la sequenza di punti p^1, p^2, \ldots tali che $F(p^i) \cong 0$, $\forall i$. I passi dell'algoritmo così come sono presentati in [52] sono i seguenti:

• **Predizione (tangente)**: a partire dal punto p^i si calcola il versore tangente \vec{v}^i e si esegue un passo γ^i nella direzione indicata da \vec{v}^i :

$$\tilde{p}^{i+l} = p^i + \vec{v}^i \gamma^i \tag{2.23}$$

il valore \tilde{p}^{i+1} che si ricava deve essere *corretto* col secondo passo dell'algoritmo.

- Correzione (Metodo di Newton): si cerca una soluzione F(p) = 0 del sistema espresso in (2.22), nel piano p_j = p̃_jⁱ⁺¹, perpendicolare a ṽ_jⁱ, che è la componente di ṽⁱ con modulo maggiore.
- Aggiornamento: se l'aggiornamento è stato 'facile', ovvero se il vettore v
 ⁱγⁱ era in prossimità della curva vera, si può *aumentare* il valore del passo γⁱ, in quanto la direzione puntata dal versore tangente è quella in cui si sviluppa la curva di biforcazione soluzione della (2.22); se al contrario l'aggiornamento è stato 'difficile' si deve *diminuire* il valore di γⁱ.

Lo studio di continuazione eseguito sul modello di Colpitts utilizzato in questo lavoro, che dà come risultato la curva di Fig. 2.6, è stato eseguito col pacchetto MATCONT [18] sviluppato in ambiente MATLAB.

Il ciclo omoclino di tipo fuoco-sella rappresentato in Fig. 2.5,(b) può presentarsi nel caso di un sistema a tempo continuo di ordine n = 3 per cui la sella ha un autovalore reale λ_1 (da cui la varietà monodimensionale), e due autovalori complessi e coniugati λ_{23} (che danno vita alla varietà bidimensionale – fuoco – che giace su un piano). Dalla figura si vede che la traiettoria *si avvicina* al punto di sella (perpendicolarmente al piano del fuoco) in maniera diretta, quindi è possibile identificare come varietà *stabile* quella associata all'autovalore *reale*, che in questo caso sarà negativo (da cui la stabilità); allo stesso modo la traiettoria *si allontana* dalla sella percorrendo delle spirali sempre più ampie, questo tipo di dinamica prende il nome di *fuoco* e nel caso specifico di Fig. 2.5 (b), siccome la traiettoria esce dalla regione della sella, si tratterà di un *fuoco instabile*, cui sono associati i due autovalori complessi *negativi*.

Si noti che coi segni degli autovalori invertiti si otterrebbe un *fuoco stabile* che porta verso la sella e una varietà instabile perpendicolare al piano della sella e che dal esso si allontana. Quando si presenta questa condizione, è bene verificare la disposizione degli autovalori rispetto all'asse immaginario ($\Im m$), infatti, per valori del parametro p che si discostano leggermente dalla p^* di biforcazione, si potrbbe incorrere in uno di questi casi: definita

$$\sigma = \lambda_1 + \mathbb{R}e(\lambda_{23})$$

se l'autovalore dominante – cioè il più vicino all'asse – è quello reale e σ è positiva, il ciclo omoclino sarà *instabile* (le traiettorie che partono vicine ad esso vi si allontanano); all'opposto, con autovalore dominante reale e σ negativa si avrà un ciclo omoclino *stabile* (con traiettorie che vi convergeranno asintoticamente); infine, e questo è il caso che si studierà nel prossimo capitolo, se dominante è la coppia di autovalori complessi e coniugati, nascono infiniti *cicli-sella* nell'intorno dell'omoclina (che non esiste più perché non ci si trova in p^*), che possono dar luogo ad un attrattore caotico con geometria analoga a quella dell'orbita omoclina. Quella appena esposta è una delle cosiddette 'strade per il caos', e le dinamiche caotiche che ne derivano prendono il nome di *caos omoclino* o *caos alla Shil'nikov*.

2.6 Modelli

Uno degli approcci di studio al mondo fisiologico e medico è la *modellizzazione*, si cerca, sfruttando modelli matematici con specifiche proprietà, di ricreare le dinamiche del sistema ignoto che si sta analizzando. Alcune volte ci si basa su conoscenze fisiologiche specifiche di un distretto, si costruiscono modelli che riproducano un'architettura cellulare in particolare, che generino segnali simili a quelli registrati, che modellizzino le proprietà fluidodinamiche di un apparato. In questo lavoro ci si è concentrati sui modelli esistenti in ambito cerebrale, per verificare quali di questi fossero utilizzabili per lo studio dell'epilessia; in letteratura

esistono molti modelli nati per lo spiegare il comportamento delle dinamiche neuronali, il modello probabilmente più diffuso è quello che va sotto il nome di *Neural Mass Model*, *(NMM)* [57], [68], [60].

I primi lavori su un modello a parametri concentrati dell'attività neuronale sono dei primi anni '70, ad opera di Wilson e Cowan prima [66], e successivamente di Lopes da Silva [39] e Freeman [21], in seguito il modello è stato modificato e ampliato, Jansen & Rit [34] ad esempio partono dal lavoro di Lopes Da Silva per sviluppare il loro lavoro del 1995. Il modello in questione descrive le funzionalità neurali a livello *mesoscopico*, ovvero rappresenta frequenze di sparo *medie* e potenziali postsinaptici *medi* in una popolazione di neuroni (da cui 'neural masses'), ma partendo comunque da un livello di dettaglio che considera i *neuroni* come unità elementari di calcolo.

Quindi non si cerca di modellizzare le dinamiche di funzionamento della singola cellula, come invece si faceva nei modelli *singolo-neurone* del tipo *integrate-and-fire* o in casi ancora più elaborati come Hodgkin e Huxley [33] o Hindmarsh e Rose [32], ma si studiano i comportamenti che emergono dall'interazione di più blocchi elementari, in quanto si è visto che sono esattamente queste relazioni che danno luogo alle dinamiche tipiche registrabili in soggetti sani e patologici.

Questi modelli, in particolare si faccia riferimento alle equazioni riportate da [57], dove si considera un circuito elementare di tre masse neurali (NMs) interconnesse (i.e. cellule piramidali, interneuroni eccitatori ed interneuroni inibitori) che dovrebbero essere responsabili del'attività di un'area corticale, riescono a generare, per valori adeguati dei parametri, la maggior parte delle forme d'onda proprie di un tracciato EEG in condizioni normali [68], [60], e durante un attacco epilettico [57].

L'analisi sviluppata in questo lavoro di tesi si differenzia dai lavori appena riportati in quanto si è considerato un modello (di Colpitts, per la cui caratterizzazione matematica si rimanda alla sez. 3) che, continuando ad essere strettamente legato ai segnali cerebrali in termini di strano attrattore [5], si pone ad un livello ancora più generale, infatti l'intento non era di riprodurre i dettagli delle comunicazioni fra gruppi di cellule, ma l'attività di una porzione corticale così come risulta da un'indagine EEG, *indipendentemente* dalle popolazioni cellulari sottostanti.

Questo approccio ha permesso di utilizzare un modello costituito da sole 3 ODEs, e quindi di ridurre sensibilmente la complessità del problema rispetto ai lavori precedenti, i quali erano caratterizzati da set di 6 ODEs del prim'ordine accoppiate in maniera non-lineare per modelli che riproducono il *mean neuronal state* [57], e set di ben 18 ODEs per modelli 'completi' di una singola area corticale [60]. Se si considera la prospettiva di connettere più modelli in una rete completa, risulta chiaro che la complessità computazionale diventa di difficile gestione. Nel caso sviluppato in questo lavoro, al contrario, si devono considerare complessivamente 9 ODEs per il caso di rete a 3 nodi completamente connessa.

Capitolo 3

Materiali e Metodi

3.1 Risonanza qualitativa

Negli ultimi vent'anni si sono compiuti numerosi sforzi nel campo della sincronizzazione di sistemi dinamici con caratteristiche caotiche, e altrettanti per quel che riguarda il controllo degli stessi. In questa sezione viene presentato un fenomeno fortemente correlato con queste tematiche, la *risonanza qualitativa*. Si affronta l'analisi teorica e sperimentale di questo fenomeno, al fine di comprendere come può essere sfruttato nell'ambito della modellizzazione degli attacchi epilettici.

Nel lavoro di De Feo [14], cui si fa riferimento per la trattazione, lo studio viene condotto su più sistemi dinamici, tutti con comportamento caotico organizzato secondo una biforcazione omoclina di tipo fuoco-sella (caos alla Shil'nikov). Nel seguito 3.2 si parlerà approfonditamente solo dell'oscillatore di Colpitts in quanto è il modello che si è scelto per condurre gli esperimenti in questo lavoro, ma non mancheranno accenni ad altri sistemi.

I modelli con le caratteristiche dinamiche appena descritte (caos alla Shil'nikov del tipo fuoco-sella), hanno una proprietà particolare che emerge quando vengono perturbati dall'esterno; se subiscono una *leggera* perturbazione ad opera di un segnale simile al loro ciclo generatore, essi modificano la loro dinamica tendendo ad assumere un comportamento caotico molto circoscritto, che risulta essere strettamente correlato al ciclo generatore che ha causato questo effetto.

Con *ciclo generatore* si intende quel particolare ciclo sella che, al variare dei parametri del sistema, arriva a scontrarsi con un equilibrio-sella, dando vita alla biforcazione omoclina(cfr. sez. 2.5)

In [14] si dice che questo fenomeno, chiamato *risonanza qualitativa*, si verifica certamente quando a forzare il sistema è il ciclo generatore, ma anche per quei casi in cui a perturbare leggermente le dinamiche del sistema è un segnale *qualitativamente simile* (da cui il nome) al ciclo generatore propriamente detto. Inoltre, per questo stesso fenomeno, risulta che se a forzare il sistema è un segnale generico, scorrelato dal ciclo generatore del sistema, le dinamiche di quest'ultimo rinforzano la loro caratteristica caotica e si dice che il sistema va in *anti-risonanza*. In generale, si può dire che ogniqualvolta lo stato del sistema si restringe su una soluzione periodica o su una soluzione caotica caratterizzata da varianza 'piccola', si dice che il sistema è in 'risonanza qualitativa', e al contrario, quando lo stato forzato percorre traiettorie caotiche con varianza maggiore della norma, il sistema si dice in 'anti-risonanza'.

Le applicazioni concrete di questa proprietà si trovano ad esempio in problemi di riconoscimento di pattern temporali, ovvero, dati un segnale e un sistema caotico che ammetta risonanza qualitativa (il quale avrà traiettorie tutte differenti e comunque molto simili), si può verificare quanto il segnale dato è simile a quello rappresentato dal sistema caotico – se sono simili, infatti, si avrà risonanza, se non lo sono, si avrà anti-risonanza. Tra i modelli che presentano questa proprietà, trattati per esteso in [14], ci sono il modello di Rosenzweig-MacArthur [29] di una catena alimentare comprendente tre specie e, ovviamente, l'oscillatore di colpitts [54] – più altri modelli presentati nell'appendice di [15]. Questi due modelli presentano diagrammi di biforcazione molto simili, caratterizzati da un set infinito di biforcazioni omocline che organizzano la coesistenza globale di soluzioni periodiche e caotiche.

Per capire meglio come si sviluppa il fenomeno della risonanza qualitativa è bene definire formalmente il problema: si consideri un sistema *n*-dimensionale, generico, parametrico $\dot{x} = F(x, \varphi)$ il quale presenti, per un determinato set di parametri ($\varphi = \tilde{\varphi}$), dinamiche caotiche alla Shil'nikov. A questo sistema viene applicato il segnale forzante, da cui si ottiene

$$\dot{x} = F(x,\varphi) - \alpha e_i(x_i - u(t)) = \begin{bmatrix} f_1(x,\varphi) \\ \vdots \\ f_i(x,\varphi) - \alpha(x_i - u(t)) \\ \vdots \\ f_n(x,\varphi) \end{bmatrix}$$
(3.1)

Nella (3.1) si vede bene che, ad opera del vettore e_i composto da tutti elementi nulli ad eccezione dell'*i*-esimo che è unitario, la forzate viene applicata soltanto ad una delle *n* equazioni che compongono il sistema. Si noti che il termine forzante in realtà è una differenza fra l'*i*-esima variabile di stato e un segnale u(t) derivante dall'*i*-esima variabile del ciclo generatore dello strano attrattore; quest'ultimo segnale, come accennato poco sopra, potrebbe non essere esattamente lo sviluppo temporale del ciclo generatore, risultati sperimentali [14] hanno dimostrato, a conferma della robustezza del fenomeno, che si può ottenere risonanza qualitativa anche utilizzando i) approssimazioni lineari del segnale originale; ii) segnali sporcati da rumore gaussiano additivo; iii) segnali ottenuti con modulazione random delle ampiezze e delle fasi.

Il guadagno α che assume valori 'piccoli' va a pesare il contributo della differenza forzante, ed è proprio per via del valore contenuto di α che in precedenza si è parlato di 'leggera' perturbazione, la quale, si ricordi, moltiplica un termine di *feedback* $-x_i$, che è proprio quello che permette di stabilizzare il ciclo come attrattore per il sistema forzato.

A questo punto sorge il problema di quale sia il criterio per cui si possa definire 'piccolo' α : il parametro si considera piccolo quando

$$\max_{\substack{x_i \in SA \\ u(t) = x_i(t), x_i \in GC}} (\alpha | (x_i - u(t)) |) < \frac{1}{\beta} E \left[|f_i(x)| \ t.c. \ x \in SA \right]$$

$$\beta > 1$$
(3.2)

Nella (3.2) compaiono $x, x_i \in SA$ e $u(t) = x_i(t), x_i \in GC$, che, rispettivamente indicano che le traiettorie x_i appartengono allo strano attrattore (SA), e che il segnale u(t) è la serie temporale della variabile di stato x_i durante il suo moto sul ciclo generatore (GC). Inoltre, con $E[\cdot]$ si indica l'operazione di valore atteso. In pratica, si dice che la perturbazione massima $\alpha |x_i - u(t)|$ sull'evoluzione di x_i dev'essere almeno β volte minore della variazione di x_i nel sistema non perturbato. Una definizione formale di risonanza qualitativa è la seguente:

Definizione 4 (Risonanza Qualitativa) Il sistema si definisce 'qualitativamente risonante' quando

$$\int_{t-nT_{G}}^{t} \left(x_{i}(\tau) - u(\tau)\right)^{2} d\tau < \frac{1}{\gamma} E \left[\int_{t-nT_{G}}^{t} \left(x_{i}(\tau)|_{x_{i}\in SA} - x_{i}(\tau)|_{x_{i}\in GC}\right)^{2} d\tau\right]$$

$$\gamma > 1, \quad n \in \mathbb{N}$$

$$(3.3)$$

In cui $\gamma > 1$ è un fattore di scala e T_G è il periodo del ciclo generatore.

Questa scrittura dice che, perché ci sia risonanza, le dinamiche del sistema forzato devono essere γ volte più vicine al segnale forzante u(t) di quanto le dinamiche del sistema non forzato siano vicine alla traiettoria del ciclo generatore. Il segnale forzante u(t) invece è solitamente un segnale periodico o la perturbazione di un segnale periodico [14], per cui a partire da un segnale (*base*) periodico di periodo T_0

$$u_b(\tau), \quad u_b(0) = u_b(T_0), \quad \tau \in [0, T_0]$$
(3.4)

è possibile ottenere un segnale simile ad $u_b(\tau)$ ma di periodo generico T riscalando il segnale nel tempo, ovvero

$$u(t) = u_b(t\frac{T_0}{T} \mod T_0)$$
 (3.5)

Un esempio di risonanza qualitativa (per l'attrattore di Colpitts) è riportato in Fig. 3.1, in cui si vede bene che le dinamiche caotiche dello strano attrattore non forzato – pannello di sinistra – avvolgono completamente il ciclo generatore da cui deriva la forzante, mentre una volta considerata l'azione del segnale forzante – pannello di destra – le dinamiche regolarizzate arrivano a coincidere quasi completamente con il ciclo generatore stesso; in questo caso si è utilizzato $\alpha = 1$.



Figura 3.1: Esempio di risonanza qualitativa (in un oscillatore di Colpitts). Oscillatore non forzato [verde] con sovrapposta la traiettoria del ciclo generatore [blu], (a). Oscillatore forzato [verde], praticamente coincidente con il ciclo generatore [blu], (b).

Ma bisogna tenere in considerazione il fatto che non sempre il segnale forzante è ricavato esattamente dal ciclo generatore; per quei casi dove alla dinamica del segnale è sovrapposto un rumore gaussiano, sono necessarie ulteriori considerazioni. Per eseguire lo studio del sistema di Colpitts in termini di risonanza qualitativa ci si è posti nel caso più semplice, in cui il segnale forzante deriva direttamente dal ciclo generatore, senza nessun tipo di modifica (linearizzazione a tratti, rumore gaussiano, modulazioni random di modulo/fase), e pro-

prio questa ipotesi viene ripresa ora per fornire una spiegazione di natura 'geometrica' del fenomeno. Il caso in cui ci si trova corrisponde ad una semplice ricostruzione di un sistema lineare periodico (si vedano [11] e [10] per approfondimenti in merito) in cui si prende in considerazione un sistema autonomo *non*-lineare del tipo

$$\begin{cases} \dot{x} = F(x), & x \in \mathbb{R}^n, \ F : \mathbb{R}^n \mapsto \mathbb{R}^n \\ y = H(x), & y \in \mathbb{R}^m, \ F : \mathbb{R}^n \mapsto \mathbb{R}^m, \ m < n \end{cases}$$
(3.6)

che ha y come uscita, e ammette una soluzione periodica, di periodo T, tale che:

$$\hat{x}(t) : \hat{x}(t+T) = \hat{x}(t)
\dot{\hat{x}}(t) = F(\hat{x}(t))
\hat{y}(t) = H(\hat{x}(t))$$
(3.7)

Si dimostra facilmente che $\hat{x}(t)$ è una soluzione periodica anche per un sistema del tipo:

$$\begin{cases} \dot{x} = F(x) - K(y - \hat{y}), \quad \forall K : \dim(K) = n \times m \\ y = H(x) \end{cases}$$
(3.8)

il quale, si noti, ha la stessa struttura del sistema forzato introdotto nella (3.1), in cui y ha preso il posto della x_i e \hat{y} della u(t) (che comunque era una realizzazione nel tempo del ciclo generatore, molto simile ad x_i , quindi la simmetria è completa). Risulta invece più complicato dimostrare che $\hat{x}(t)$ è soluzione stabile del sistema (3.8), indipendentemente dalle sue proprietà di stabilità nel sistema (3.6), ovvero, che anche se $\hat{x}(t)$ fosse soluzione *instabile* del sistema (3.6), comunque sarebbe una soluzione *stabile* del sistema (3.8) – questo è effettivamente il nostro caso, si ricordi infatti che il ciclo generatore da cui si ricava u(t), viene individuato quando è *stabile*, lontano dall'omoclina, ma viene poi continuato fino a quando lo si trova, *instabile*, immerso nell'infinità di cicli sella *instabili*, in prossimità dell'omoclina). Attraverso una *linearizzazione* di (3.8), otteniamo:

$$\begin{cases} \dot{\delta x} = A(t)\delta x - K\underbrace{(y - \hat{y})}_{\delta y} \\ \delta y = C(t)\delta x \end{cases}$$
(3.9)

in cui

$$\delta x(t) = x(t) - \hat{x}(t)$$

$$\delta y(t) = y(t) - \hat{y}(t)$$

$$A(t) = \frac{\partial F(x)}{\partial x}|_{x=\hat{x}(t)}, \quad A(t+T) = A(t)$$

$$C(t) = \frac{\partial H(x)}{\partial x}|_{x=\hat{x}(t)}, \quad C(t+T) = C(t)$$

A (.)

(.)

(...)

Dalla teoria del controllo, si deriva che per sistemi di questo tipo, se la coppia (A(t), C(t)) è osservabile, si riesce, utilizzando un'opportuna matrice di guadagno di feedback, periodica, K = K(t) : K(t + T) = K(t), ad assegnare in maniera arbitraria gli esponenti di Lyapunov [1] (EL) del sistema (3.9). A questo punto, l'obiettivo è impostare gli EL tutti < 0, in modo che la soluzione $\delta x(t) = 0$ del sistema (3.9) sia stabile, e di conseguenza lo sia anche la soluzione $\hat{x}(t)$ per il sistema (3.8) – inoltre, se la matrice C(t) è costante ($C(t) = \overline{C}$) si può affermare che esiste almeno una matrice costante K tale che $\delta x(t) = 0$ sia stabile [14]. In pratica grazie alla retroazione è possibile stabilizzare la dinamica (instabile) della soluzione periodica del sistema (3.6)

Si potrebbe pensare che la asintotica stabilità del sistema (3.9) porti automaticamente alla convergenza dello stato del sistema (3.8) al ciclo generatore.

In realtà, siccome la stabilità della soluzione $\hat{x}(t)$ è una proprietà *locale*, perché vi sia convergenza occorre che l'uscita y del sistema (3.8) e il segnale \hat{y} siano approssimativamente in fase, ovvero che siano approssimativamente in fase gli stati x(t) e $\hat{x}(t)$.

Infatti, dato che il sistema (3.8) è non autonomo, perché vi sia convergenza, non basta che x(t) sia vicino ad un generico punto del ciclo, ma occorre che x(t) sia vicino a quel particolare punto $\hat{x}(t)$ raggiunto dal ciclo all'istante t. Perché ci si trovi in una condizione del genere, è necessario poter impostare la fase di uno dei due in modo tale che la condizione iniziale x(0) del sistema sia effettivamente vicina a $\hat{x}(0)$

Ciò che ne deriva è quindi che la stabilizzazione del ciclo generatore è conseguenza della retroazione applicata al sistema, ma la sincronizzazione delle traiettorie dello stato con la dinamica del ciclo generatore è possibile solo se la traiettoria dello stato e quella del segnale forzante si ritrovano sufficientemente vicine e in fase tra di loro.

Nel caso in esame la condizione di 'fase' tra stato del sistema e segnale forzante è implicitamente soddisfatta per via della particolare dinamica che si genera attorno ad una biforcazione omoclina. In uno strano attrattore alla Shil'nikov, infatti, la sella dell'omoclina fa in modo che le traiettorie dell'attrattore cambino la loro fase in maniera di fatto random ogni volta che passano vicino all'equilibrio (cfr. sez. 2.5). Al contrario, la fase del segnale forzante rimane sempre uguale, e quindi – per K tale che le condizioni di Shil'nikov vengono rispettate (da cui il vincolo su α piccolo) – prima o poi arriverà quell'istante in cui i continui sfasamenti dello stato lo faranno ritrovare *in fase* con il segnale forzante [14]. Solo allora si otterrà sincronizzazione tra sistema forzato e segnale forzante.

Il sistema (3.9) può essere considerato un 'filtro periodico' che prende in ingresso un δy_{in} nella prima equazione, e restituisce un δy_{out} come uscita della seconda; questo filtro è caratterizzato da un fattore di *noise reduction ratio* (NRR¹) univocamente definito dalla K. Se si pensa quindi di dare in ingresso al sistema (3.9) un segnale $\hat{y}(t) + \varepsilon_{in}$, che si discosta dalle dinamiche esatte del ciclo generatore di un fattore ε_{in} , dato dal rumore gaussiano, si otterrà in uscita un segnale $\delta y = \varepsilon_{out}$, in cui la varianza di ε_{out} è NRR volte minore di quella di ε_{in} [14]. Come risultato si otterrà che la convergenza del sistema verso $\hat{x}(t)$ sarà dettata da NRR. La robustezza di questo metodo sta nel fatto che funziona in maniera analoga anche per perturbazioni 'non-gaussiane' del ciclo generatore. Ciò è possibile grazie alla proprietà di 'continuità dello spazio vettoriale', per cui si osserva che lo Jacobiano del sistema considerato in un punto diverso dal ciclo generatore, sarà, *per continuità*, 'simile' allo Jacobiano in corrispondenza del ciclo generatore; quindi, siccome questo apparato teorico si basa su un'approssimazione dello Jacobiano (vd. passaggi per ottenere il sistema (3.9)), è possibile forzare il sistema con segnali che sono perturbazioni seguenti. Nel caso di sistemi



Figura 3.2: Rappresentazione di uno strano attrattore alla Shil'nikov nelle condizioni in cui si ha risonanza qualitativa.

¹Questo fattore, espresso in decibels, rappresenta il rapporto fra la varianza dell'output e quella dell'input, a seconda di K l'NRR può essere positivo (amplificazione rumore) o negativo (riduzione rumore).

fortemente dissipativi – come è l'oscillatore di Colpitts, appunto – lo strano attrattore alla Shil'nikov giace su un manifold quasi bidimensionale, che prende il nome di 'manifold di reinserimento' (*reinjection manifold*), sul quale si ritrovano: una direzione trasversale attraente (indicata in figura con le frecce verdi), che rende trasversalmente stabile l'attrattore, e lungo cui le traiettorie si avvicinano al manifold; una direzione repulsiva per le traiettorie ad esso parallele (frecce rosse in figura), che rende caotico il sistema; il ciclo omoclino vero e proprio (nero), e il ciclo generatore (blu), che, come si vede è immerso nel manifold. In quest'ottica, vorremmo un guadagno di feedback K in grado di stabilizzare la soluzione periodica $\hat{x}(t)$, lasciando quasi invariate le dinamiche stabilizzanti, e modificando in maniera decisa le componenti repulsive per renderle stabili (effetto descritto dalle frecce gialle in Fig. 3.2).

Nel nostro caso non c'era interesse a verificare l'esistenza del fenomeno di risonanza qualitativa per segnali *più o meno diversi dal ciclo generatore*; anzi è bene utilizzare una dinamica propria del sistema, infatti, è verosimile che il segnale che arriva in una macroarea corticale, forzandola, abbia dinamica simile a quella propria dell'area target: in quanto proveniente da un'altra regione cerebrale – in cui è stato opportunamente processato – caso di reflex epilepsy. Un'ipotesi alternativa è che le dinamiche del nodo si regolarizzino autonomamente, senza bisogno di un trigger esterno, a causa di lesioni nel tessuto (cicatrici) o di ammassi tumorali. In questo secondo caso il segnale forzante è un mero artificio matematico atto a provocare il cambio di dinamiche, senza corrispondenze dirette con un entità reale, quindi la sua morfologia non interessa.

In realtà quest'ultima affermazione non è del tutto vera, la forma d'onda forzante mostrata in Fig. 3.3 infatti, pur essendo direttamente derivante dal ciclo forzante, senza modifiche, è stata *scelta* proprio per la sua morfologia: essa presenta un primo set di oscillazioni contenute in modulo, subito seguite da un'onda di ampiezza molto maggiore, questa morfologia ricorda la caratteristica *picco-onda* propria delle registrazioni EEG durante un'attacco epilettico, (vd. Fig. 1.3.1 (a) e (b)). Per ottenerla, come detto in precedenza, si è proceduto a 'continuare' un ciclo stabile, esistente lontano dalla biforcazione omoclina (il dettaglio dei valori dei parametri verrà dato in seguito, quando si introdurrà il modello di Colpitts), fino ad ottenere *quello stesso ciclo* per valori dei parametri molto prossimi a quelli della biforcazione.

In Fig. 3.4 si mostra il confronto fra il ciclo stabile di inizio continuazione (verde), e quello forzante (rosso), che si trova lungo il percorso di continuazione. Si noti che nello spazio di stato i due cicli sono molto vicini, ma la loro morfologia cambia: il ciclo rosso presenta più avvolgimenti attorno alla sella (in quello verde si distingue solo un accenno del primo) facendo intravedere la caratteristica *fuoco-sella* della biforcazione omoclina alla Shil'nikov (cfr. sez. 2.5). La forma d'onda di Fig. 3.3 rappresenta l'andamento nel tempo della variabile di stato x_2 del ciclo forzante (rosso in Fig. 3.4).



Figura 3.3: Forma d'onda del segnale forzante. Questa morfologia rappresenta il valore assunto, nel tempo, dalla variabile x_2 del sistema nel descrivere l'orbita del ciclo forzante (ciclo rosso di Fig. 3.4). Il segnale ha durata T corrispondente al periodo del ciclo forzante.



Figura 3.4: Il ciclo stabile (verde), che è stato selezionato come punto di partenza della continuazione, mostra una morfologia abbastanza semplice, pur essendo già distinguibili l'area del fuoco e l'ampia traiettoria del ciclo omoclino, non ci sono evidenti avvolgimenti attorno al punto di sella. Il ciclo forzante (rosso), presenta una divisione accentuata fra le orbite del fuoco (più contenute e fitte) e l'orbita maggiore dell'omoclina, ma soprattutto è ben visibile il punto in cui si avrà la sella, attorno al quale si addensano le traiettorie del fuoco instabile.

3.2 Oscillatore di Colpitts

Questo lavoro è stato sviluppato prendendo in considerazione, come modello della singola area corticale il modello di Colpitts [54] [46], tutti i risultati sperimentali ottenuti, e presentati nel seguito, derivano da questo modello. Si tratta di un modello di equazioni differenziali ordinarie (ODEs) per un device elettronico (oscillatore sinusoidale a singolo-transistor) largamente usato nel campo dei sistemi di comunicazione. Si è scelto l'oscillatore di Colpitts in quanto è basso-dimensionale (3D) ma tuttavia è in grado di generare segnali irregolari simil-sinusoidali che ricordano i dati EEG, sia in termini di ricostruzione dello strano attrattore [5], [57] sia in termini di dinamiche temporali: in [12] viene utilizzato per simulare le dinamiche di un EEG.

Il sistema è del tipo

$$\frac{dx}{dt} = \dot{x} = \frac{1}{\tau} F(x), \qquad x \in \mathbb{R}^3$$
(3.10)

in cui τ è un fattore di scala temporale che permette di ottenere segnali con le caratteristiche desiderate – nel nostro caso una frequenza media di ~ 3 Hz durante la simulazione dell'attacco. Per valori realistici dei parametri, il modello ammette una biforcazione omoclina alla Shil'nikov del tipo *fuoco-sella*, e conseguentemente, variando di poco il set di parametri, esso ha un attrattore caotico alla Shil'nikov, che risulta globalmente attrattivo. Scrivendo le 3 equazioni di stato per esteso, l'oscillatore di Colpitts assume la forma:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = \frac{g}{Q(1-k)} \left[-\alpha_F n(x_2) + x_3 \right] \\ \frac{dx_2}{dt} = \frac{g}{Qk} \left[(1-\alpha_F) n(x_2) + x_3 \right] - Q_0 (1-k) x_2 \\ \frac{dx_3}{dt} = -\frac{Qk(1-k)}{g} \left[x_1 + x_2 \right] - \frac{1}{Q} x_3 \end{cases}$$
(3.11)

 $\operatorname{con} n(\cdot)$ elemento non-lineare equivalente a:

$$n(x_2) = exp(-x_2) - 1 \tag{3.12}$$

e i cui parametri sono definiti a partire dalle grandezze fisiche degli elementi elettronici che costituiscono il circuito.

Considerando alcune ipotesi (verosimili) è possibile semplificare le equazioni del modello: assumendo $Q_0 \rightarrow 0$, e $\alpha_F = 1$, le equazioni del modello *ideale*, che è quello che è stato effettivamente utilizzato, risultano:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = \frac{g}{Q(1-k)} \left[-n(x_2) + x_3 \right] \\ \frac{dx_2}{dt} = \frac{g}{Qk} x_3 \\ \frac{dx_3}{dt} = -\frac{Qk(1-k)}{g} \left[x_1 + x_2 \right] - \frac{1}{Q} x_3 \end{cases}$$
(3.13)

Come si nota dalla (3.13), le caratteristiche del modello dipendono solamente dai parametri $g, Q \in k$, in cui k ha solo un 'effetto di scala' sulle equazioni del modello, e $g \in Q$ sono i due parametri che effettivamente verranno usati nell'analisi.

Il sistema, a seconda del set di parametri utilizzato, assume comportamenti diversi, alcuni dei quali sono mostrati in Fig. 3.5, in (a) si riportano alcune traiettorie per cui il sistema, partendo da posizioni diverse nello spazio, converge in un equilibrio (fuoco); in (b) vengono riportate traiettorie che arrivano su un ciclo, ed infine in (c) si può vedere uno strano attrattore caratteristico del sistema di Colpitts.



Figura 3.5: Esempi di attrattori del sistema di Colpitts per parametri variabili. (a) Fuoco stabile, $(k = 0.5, \log_{10}(g) = -0.5, \log_{10}(Q) = -0.5)$. (b) Ciclo stabile, $(k = 0.5, \log_{10}(g) = 0.041393, \log_{10}(Q) = 0.1761)$. (c) Strano attrattore, $(k = 0.5, \log_{10}(g) = 0.75, \log_{10}(Q) = 0.2)$

Per caratterizzare il sistema dal punto di vista dinamico (in funzione dei parametri) ne è stata considerata innanzitutto *l'analisi di biforcazione* [16], da cui si ricava il complesso *diagramma di biforcazione* riportata in Fig. 3.6, che mostra lo spazio dei parametri per k = cost. = 0.5, in cui g e Q sono espressi in scala logaritmica (i valori dei parametri, anche nel seguito, sono da considerarsi $\log_{10}(g)$ e $\log_{10}(Q)$).

Nel diagramma, oltre alle biforcazioni omocline, compaiono biforcazioni *flip, tangenti di cicli*, e *period doubling*, tutte organizzate secondo una struttura ripetitiva in cui, ad ogni replica, si assiste all'aumento del numero di avvolgimenti che la traiettoria omoclina descrive



Figura 3.6: Diagramma di biforcazione per il sistema (3.13 sul piano (Q, g) dei parametri. Si noti la presenza di set ripetuti di curve di biforcazione, in particolare per le curve di biforcazioni tangenti $T^{(i)}$ (rosse), flip F_i . Le curve di biforcazione omocline sono indicate in verde.

prima di ritornare all'equilibrio sella – per dare una misura della complessità del sistema, si pensi che sono state presentate soltanto alcune delle curve di biforcazione che lo caratterizzano, ovvero quelle che delimitano la regione dello spazio dei parametri dell'oscillatore con comportamento caotico che coesistono con cicli caratterizzati da un numero limitato di avvolgimenti.

Come detto in precedenza, l'attenzione si è focalizzata sulla prima delle curve di biforcazione omocline che si vedono in Fig. 3.6. Per ottenere un segnale, funzione del tempo, in grado di forzare opportunamente il sistema (3.13), è stato necessario ottenere un ciclo in prossimità della biforcazione. Dalla teoria di Shil'nikov (cfr. sez. 2.5), è noto che la traiettoria omoclina esiste *solo* per quel valore del parametro (o del set di parametri, in questo caso) p^* per cui si assiste alla biforcazione, per valori dei parametri che si discostano, seppur leggermente, da p^* , la traiettoria omoclina scompare e lascia il posto (se le parti reali ed immaginarie degli autovalori sono disposte in maniera opportuna) al caos omoclino.

Obiettivo di questa fase del lavoro è stata quindi l'individuazione del ciclo-sella (instabile) in prossimità dell'omoclina. Per trovarlo (ed isolarlo) si è scelto come punto iniziale il punto A di Fig. 3.7 al quale corrisponde il ciclo verde (stabile) mostrato in Fig. 3.4.

Come risulta chiaro dalla Fig. 3.7, la soluzione migliore per arrivare alla curva di biforcazione omoclina (verde, indicata con $h^{(1)}$), partendo da A, consiste nel diminuire $\log_{10}(Q)$ lasciando invariato il valore di $\log_{10}(g)$, seguendo in pratica il tracciato in rosso. Per implementare questo passaggio è stato utilizzato MATCONT² [18].

²In questo lavoro è stato utilizzata l'interfaccia grafica di MATCONT, ma ne esiste una versione parallela (CL_MATCONT) gestibile dalla command window di MATLAB.



Figura 3.7: Dettaglio del diagramma di biforcazione per il sistema (3.13 sul piano (Q, g) dei parametri.

MATCONT è un software sviluppato in ambiente MATLAB, che, date in ingresso le equazioni del sistema, permette di calcolarne le evoluzioni temporali, e soprattutto, come suggerito dal nome, di eseguire studi di continuazione (un'esempio di alcune schermate è riportato in Fig. 3.7). Una volta trovato un'invariante, MATCONT ne identifica la natura (equilibrio, ciclo, ...) e permette diverse continuazioni a seconda della caratteristica biforcazione che si sta cercando. Dopo aver individuato il ciclo del punto A, è stato chiesto a MATCONT di continuarlo, a questo punto il SW permette di selezionare quali parametri del sistema si intende vincolare e quali si vogliono lasciar liberi, si ricordi che, come spiegato in (2.5), la continuazione si effettua modificando i *parametri* del sistema.

Nel nostro caso, dunque, il punto A corrisponde ai parametri k = 0.5, $\log_{10}(g) = 0.5$, $\log_{10}(Q) = 0.2177$, e a partire da questi valori si è scelto di vincolare $\log_{10}(g) = 0.5$ e di far diminuire $\log_{10}(Q)$ – come mostrato in Fig. 3.8 (a), primo box rosso – fino al punto in cui si trova la biforcazione. Ricordandosi che in un'omoclina il periodo cresce rapidamente avvicinandosi alla biforcazione, si è lasciato variare anche il periodo del ciclo, vd. secondo box rosso di Fig. 3.8 (a).

Come si vede nel terzo box rosso di Fig. 3.8 (a), il SW permette di selezionare quali biforcazioni si vogliono identificare durante la continuazione (*branching, period-doubling, fold, Neimark-Sacker*). Il modo migliore per visualizzare la continuazione di un ciclo verso un'omoclina è quella (già mostratain Fig. 2.6) in cui si plotta il periodo in funzione del parametro lasciato libero – nel nostro caso, $\log_{10}(Q)$. Una volta individuata questa curva, è stato possibile registrare il valore $\log_{10}(Q_{hom}) = 0.1501$ attorno a cui le oscillazioni della curva vanno smorzandosi, e per cui il periodo $T \rightarrow \infty$; siccome per ricavarne la forma d'onda che andrà a forzare il sistema si intende trovare il ciclo instabile 'vicino' all'omoclina,

Starter		User functions
	Initial Point	<u>*</u>
© k	0.5	Name ok_param Add ok_param *
logQ	0.21771502	Update
logg	0.5	Label ok Delete
Period	17.3389	res=logQ-0.15
Jac	obian Data	
increment	1e-005	
Discr	etization Data	
ntst	50	
ncol	4	
Mo	nitor Singularities	OK
Branching	yes -	
Period-dou	bling yes -	MatCont
Fold	yes 👻	Select Compute Window Type Options Help
Neimark-Sa	acker yes	Class ODE
Monitor	isenfunctions	System colpitts ideal
ok_param	yes 🝷	Point Type LC
multipliers Calculate	yes Phase Response	Derivatives SSSNN Duration Status
Input	0	

Figura 3.8: Alcune schermate del software MATCONT. (a) Finestra *starter*, in cui è possibile impostare la continuazione, si notano i parametri del sistema selezionati come 'liberi' e la biforcazioni da registrare. (b) Finestra *user function* in cui definire le condizioni da ricercare sulla curva di biforcazione. (c) Finestra iniziale di MATCONT.

e non l'omoclina stessa, ci si concentra su un valore

$$\log_{10}(\hat{Q}): |\log_{10}(\hat{Q}) - \log_{10}(Q_{hom})| \le \varepsilon$$
 (3.14)

con ε piccolo a piacere, da cui risulta $\log_{10}(\hat{Q}) = 0.15$.

MATCONT permette inoltre di definire delle 'user function' che verifichino il raggiungimento di determinate condizioni (di interesse per l'utente) sulle curve di continuazione. In questo modo si definisce (Fig. 3.8, (c)) una funzione con l'etichetta 'ok_param' del tipo $log_{10}(\hat{Q}) = 0.15$. Ogni volta che la curva di continuazione raggiunge un punto con $log_{10}(Q) =$ 0.15, MATCONT ne memorizza i dati, ovvero i punti che costituiscono il ciclo in quel punto, i valori dei parametri, il periodo, etc. In Fig. 3.9 viene visualizzata la curva di continuazione ottenuta, e i punti in cui si incontrano delle biforcazioni; i punti d'interesse per la nostra analisi sono visualizzati in verde e corredati dell'etichetta 'OK', mentre i punti in cui si presentano altre biforcazioni sono riportati in rosso, ognuno affiancato dalla rispettiva etichetta: LPC (*Limit Point Cycle*) per le 'tangenti di cicli' (in cui due cicli distinti si scontrano) e PD (*Period Doubling*) per le biforcazioni 'raddoppio di periodo' (in cui un ciclo impiega il doppio del tempo – rispetto a prima della biforcazione – a descrivere un'orbita chiusa).

In particolare si è scelto il quarto punto 'OK' che corrisponde ad un ciclo forzante caratterizzato da un valore del periodo T = 25.59949.



Figura 3.9: Continuazione del ciclo stabile individuato per $\log_{10}(g^*) = 0.5$, $\log_{10}(Q) = 0.2177$, in verde sono riportati i punti in cui si annulla la userfunction. LPC=Limit Point Cycle; PD=Period Doubling.

La dinamica di questo ciclo (mostrata in 3D in Fig. 3.4, ciclo rosso; e in 2D in Fig. 3.3)

sarà quella assunta dal sistema una volta entrato in risonanza. Inoltre, siccome il sistema in risonanza dovrebbe rappresentare l'attività elettrica di un attacco, la dinamica del ciclo è quella che descriverà la morfologia dell'EEG epilettico. A questo punto si è proceduto a riscrivere le equazioni del sistema comprendendo il termine forzante, per far ciò si è seguito lo schema presentato della (3.1). La variabile di stato che si è scelto di forzare (seguendo l'esempio di De Feo in [14]) è la seconda, perchè dà luogo ad un sistema linearizzato (vd 3.9) completamente *osservabile* e *raggiungibile*. Come già accennato, se sono verificate queste proprietà, esiste un controllore che rende il sistema di controllo asintoticamente stabile.

Il segnale u(t) ricavato dal ciclo forzante viene applicato al sistema sottratto alla seconda variabile di stato, e pesato per il coefficiente α , cfr. (3.1).

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = \frac{g}{Q(1-k)} \left[-n(x_2) + x_3 \right] \\ \frac{dx_2}{dt} = \frac{g}{Qk} x_3 - \left[\alpha(x_2 - u(t)) \right] \\ \frac{dx_3}{dt} = -\frac{Qk(1-k)}{g} \left[x_1 + x_2 \right] - \frac{1}{Q} x_3 \end{cases}$$
(3.15)

Il sistema forzato, con $\alpha = 1$, presenta risonanza qualitativa, modifica quindi le sue traiettorie, che arrivano a coincidere con la morfologia del segnale forzate, si veda Fig. 3.1 per una verifica dei risultati nello spazio di stato 3D. Una diversa prospettiva, da cui è interessante verificare il fenomeno, è lo sviluppo delle dinamiche del sistema nel tempo. In Fig. 3.10 si mostra proprio questo: nel pannello (a) è riportato l'andamento – nel tempo – dello stato in condizioni caotiche, mentre il pannello (b) mostra la dinamica del sistema regolarizzato.



Figura 3.10: Esempio delle dinamiche del sistema. *Tracciato superiore*: sistema non forzato. *Tracciato inferiore*: sistema forzato.

3.3 Messa in rete

In questa sezione viene presentata la struttura della rete nell'approccio modellistico che caratterizza il lavoro. Identificate le caratteristiche di risonanza del singolo oscillatore di Colpitts, ci si è domandato se il fenomeno della risonanza qualitativa si sarebbe mantenuto anche in una rete di oscillatori, in cui ogni oscillatore è un nodo della rete.

Si è modellizzata una rete, riportata in Fig. 3.11, con le seguenti caratteristiche:

- Completa, in cui ogni nodo è collegato a tutti gli altri nodi che compongono la rete,
- Direzionata, ovvero i link identificano in maniera univoca una direzione di scambio dati: da un nodo ad un altro nodo. Inoltre la comunicazione è bidirezionale, il che consente di distinguere il passaggio di dati 1 → 2 e 2 → 1.
- Pesata, in cui l'intensità della comunicazione fra due nodi è stabilita dai pesi w_{ij} ≥ 0 con i nodo di partenza e j nodo di arrivo; ed inoltre w_{ii} = 0, con i, j = 1,..., N ed N numero dei nodi della rete.



Figura 3.11: Schema di connettività della rete su cui si sono eseguite le prove sperimentali: l'intensità w_{ij} della connessione da *i* a *j* è proporzionale allo spessore della freccia; $w_{12} = w_{13} = 1$, $w_{21} = w_{31} = 0.5, w_{23} = w_{32} = 0.1$. *Rete Dx*: forzante (freccia rossa) applicata al nodo 1; *Rete Dx*: forzante applicata al nodo 2.

La rete è caratterizzata da un accoppiamento lineare, diffusivo, in cui il flusso dal nodo *i* al nodo *j* è dato da $w_{ij}Hx^{(i)}$, dove la matrice $3 \times 3 \text{ non} - negativa H$, che prende il nome di 'profilo di diffusione', stabilisce le connessioni tra le variabili di ogni nodo, (ovvero come $x_1^{(i)}, x_2^{(i)}, x_3^{(i)}$ influenzano $x_1^{(j)}, x_2^{(j)}, x_3^{(j)}$) e il parametro *d* modula l'intensità dell'accoppiamento fra i diversi nodi. Nella configurazione che si è scelto di dare alla rete, per mantenere una simmetria con il singolo sistema, forzato sulla seconda equazione, si è definita *H* come una matrice di zeri, ad eccezione del solo termine $h_{22} = 1$ che connette solo le seconde equazioni di ogni nodo. In termini formali le connessioni fra il nodo i e i nodi $j \neq i$, possono essere espresse in due forme equivalenti: la (3.16), di stampo più *fisico* che distingue flussi entranti e uscenti; e la (3.17) tipicamente usata nella teoria della 'sincronizzazione per diffusione' [17]

$$\dot{x}^{(i)} = F(x^{(i)}) + d \sum_{\substack{j=1\\j\neq i}}^{N} w_{ji} H x^{(j)} - d \sum_{\substack{j=1\\j\neq i}}^{N} w_{ij} H x^{(i)}$$
(3.16)

$$\dot{x}^{(i)} = F(x^{(i)}) - d \sum_{\substack{j=1\\j\neq i}}^{N} W_{ij} H x^{(j)}$$
(3.17)

queste due sono legate dalla relazione (3.18), che permette di passare dall'una all'altra

$$W_{ij} = \begin{cases} \sum_{k \neq i} w_{ik}, & \text{se } j = i, \\ -w_{ji}, & \text{se } j \neq i. \end{cases}$$
(3.18)

Nel seguito, per lo sviluppo teorico del discorso si utilizzerà il formalismo espresso dalla (3.16), in cui, come accennato, si distinguono *due* sommatorie, una preceduta da +d e l'altre preceduta da -d, che rappresentano rispettivamente, l'informazione *in entrata* al nodo e l'informazione *in uscita* dal nodo. Al contrario, nelle simulazioni, per flessibilità di implementazione (vd. Fig. 3.12) si è fatto ricorso alla struttura della (3.16).

Se si considera una rete composta da oscillatori (non forzati) tutti identici fra loro, caratterizzati quindi dal medesimo set di parametri, è possibile trovare un'intensità di connessione tale da far sincronizzare le attività dei singoli nodi sulla dinamica dell'oscillatore non forzato. Perché questo sia possibile, deve essere verificata la condizione per cui la sommatoria dei pesi dei link *entranti* deve essere uguale alla sommatoria dei pesi dei link *uscenti*, in formule:

$$\sum_{\substack{j=1\\j\neq i}}^{N} w_{ji} = \sum_{\substack{j=1\\j\neq i}}^{N} w_{il}, \qquad \forall i = 1, \dots, N$$
(3.19)

In realtà non c'è motivo di credere che nel caso delle dinamiche cerebrali si verifichino le condizioni appena espresse, quindi non ci si deve aspettare sincronizzazioni complete della rete al crescere dell'accoppiamento d. É lecito però aspettarsi che, aumentando l'intensità

dell'accoppiamento *d*, la rete vada incontro a forme di sincronizzazione più deboli (qualitative). Inoltre sarebbe più realistico immaginare parametrizzazioni simili (ma non uguali) tra i nodi della rete che descrivono macro-aree cerebrali simili ma non identiche tra loro. Per semplicità, in quanto segue, gli oscillatori sono considerati identici (ovvero con gli stessi valori dei parametri), ma ciò non altera la natura dei risultati ottenuti.

L'ipotesi alla base delle prove sperimentali è che, sulla base delle connessioni esistenti, si possano identificare nodi 'propensi' a diffondere l'attività epilettica in tutta la rete (dando luogo alla crisi epilettica), e nodi che al contrario non sono in grado di ottenere questo risultato. Per verificare questa ipotesi, si è implementata la semplice rete a tre nodi mostrata in Fig. 3.11 in cui le connessioni dirette dal nodo 1 verso gli oscillatori 2 e 3 sono più intense rispetto a quelle che da questi vanno verso 1, e le connessioni tra i nodi 2 e 3 sono ancora più deboli – in figura questa caratteristica è rappresentata dallo spessore delle frecce (proporzionale al peso), e dal colore (blu scuro corrisponde a connessioni più forti, azzurro a connessioni più deboli).

Per identificare i nodi propensi (*foci epilettogeni*), si è proceduto a forzare ogni nodo con la forma d'onda ricavata dal ciclo generatore, e verificare le conseguenze sulla dinamica complessiva della rete. Per verificare se il nodo *i*-esimo è un focus epilettogeno si è applicata la forzante u alla seconda variabile di stato di quel nodo:

$$\dot{x}_{2}^{(i)} = f_{2}(x^{(i)}) + d \sum_{\substack{j=1\\j\neq i}}^{N} w_{ji} x_{2}^{(j)} - d \sum_{\substack{j=1\\j\neq i}}^{N} w_{ij} x_{2}^{(i)} + \alpha u$$
(3.20)

Si noti che in questo caso la forzante applicata al nodo è costituita *solamente* dall'evoluzione temporale della seconda variabile del ciclo generatore, scalata per il termine α , senza la componente di feedback dello stato $-\alpha x_2^{(i)}$. Come era stato anticipato nel sommario, ciò è possibile grazie alla connessione del nodo *i* con gli altri nodi, infatti, il termine di *outflow*

$$-d\sum_{\substack{j=1\\j\neq i}}^{N} w_{ij} x_2^{(i)}$$
(3.21)

costituisce un feedback molto simile a quello presente nella (3.15) nel caso di un oscillatore isolato. Nel caso particolare in cui
$$\frac{\alpha}{d} = \sum_{\substack{j=1\\j\neq i}}^{N} w_{ij} \tag{3.22}$$

e

$$w_{ji}$$
 piccolo con $j \neq i$, (3.23)

ci si ritroverebbe nel caso originale.

Il nodo forzato, dopo aver regolarizzato la sua dinamica, si comporterà esso stesso come forzante per i nodi $j \neq i$ cui è connesso, infatti, considerando la seconda equazione di uno dei nodi non forzati della rete, si può sviluppare il termine di inflow ed evidenziarne il contributo del nodo *i* ad ottenere:

$$\dot{x}_{2}^{(j)} = f_{2}(x^{(j)}) + \ldots + \frac{dw_{ij}x_{2}^{(i)}}{2} - d\sum_{\substack{k=1\\k\neq j}}^{N} w_{jk}x_{2}^{(j)}$$
(3.24)

che, ancora una volta presenta la struttura necessaria a regolarizzare la dinamiche del sistema, in quanto $x_2^{(i)}$ è un segnale periodico legato alla forzante originale (le dinamiche di *i* sono simili a quelle del ciclo generatore), e la sommatoria di outflow funge da retroazione. In questo modo la risonanza qualitativa riesce a diffondersi nella rete.

Per implementare la rete si è fatto ricorso a MATCONT, in cui si è definito un sistema di 9 equazioni differenziali (tre per ogni nodo) in cui soltanto il primo nodo è forzato:

$$\begin{cases} \dot{x}^{(1)} = f(x^{(1)}) + d(w_{21}x^{(2)} + w_{31}x^{(3)}) - d(w_{12}x^{(1)} + w_{13}x^{(1)}) + \alpha u \\ \dot{x}^{(2)} = f(x^{(2)}) + d(w_{12}x^{(1)} + w_{32}x^{(3)}) - d(w_{21}x^{(2)} + w_{23}x^{(2)}) \\ \dot{x}^{(3)} = f(x^{(3)}) + d(w_{13}x^{(1)} + w_{23}x^{(2)}) - d(w_{31}x^{(3)} + w_{32}x^{(3)}) \end{cases}$$
(3.25)

In Fig. 3.12 viene presentata la schermata di MATCONT in cui è possibile definire le equazioni del sistema che si ha intenzione di studiare. In ambiente analogo sono stati implementati tutti i sistemi analizzati nel corso del lavoro di tesi. Partendo dall'alto si incontrano i campi in cui inserire:

• Il nome da assegnare al sistema;

Coordinates x11 x12 x13 x21 x22 x23 x51 x32 x33 Parameters klogg log Qa (JW11,W12,W13,W21,W22,W23,W31,M32,W33,M11,M12,M13,M21,M22,M23,M31,M1 Time t Time t Derivatives 1st ord 2nd ord 3rd ord	h22,h23,h31,h32,h3,ka 4th ord 5th ord 5th ord 3(h22,h13*,23) + W13*(h11*,3,+h12*,x32,+h13*,x33)) +h32*,x22,+h33*,23) + W13*(h11*,x3,+h12*,x32,+h13*,x33)) +h32*,x22,+h33*,23) + W13*(h11*,x3,+h12*,x32,+h13*,x33))
Parameters k.logg.logO.d/W11,W12,W13,W21,W22,W23,W31,W32,W33,M11,M12,M13,N21,h22,h23,M31, Time t <tht< th=""> t t <</tht<>	h22/h23/h31/h32/h31,a 4th ord 5th ord 5th ord 8th ord 5th ord 8th ord 5th ord 8th ord 5th ord 8th ord 5th ord 12*x32,h13*x33)) 17*x22+h13*x23) + W13*(h11*x31+h12*x32,h13*x33)) 182x22+h13*x23) + W13*(h11*x31+h12*x32,h13*x33))
Time t Derivatives 1st ord 2nd ord 3rd ord - numenically - numenically 3rd ord 3rd ord - from window - symbolically • (work • (work • (work - from window - symbolically • (work • (work • (work • (work - from window - symbolically • (work	4th ord 5th ord 5th ord 12*X22+h13*X23) + W13*(h11*X3+h12*X32+h13*X23) + W13*(h11*X3+h12*X32+h13*X33)) + 132*X32+h13*X33)) + 132*X32+h13*X33)) + 132*X32+h13*X33)) + 103*(h11*X3+h12*X32+h13*X33)) + 103*X31+h32*X32+h13*X33)) + 103*X31+h32*X32+h13*X33+h13*X3+h13*X33+h13*X33+h13*X33+h13*X33+h13*X33+h13*X33+h13*X33+h13*X3
Derivatives 1st ord 2nd ord 3rd ord - Inumerically - from window - from w	4th ord 5th ord 5th ord 5th ord 5th ord 5th ord 5th ord 6th 12*X22+h13*X23) + W13*(h11*X31+h12*X32+h13*X33)) = 12*X22+h13*X23) + W13*(h11*X31+h12*X32+h13*X33)) = 12*X22+h33*X23) + W13*(h11*X31+h12*X32+h13*X33))
- numerically - from window - symbolically - from window - symbolically - for a symbolica	(12*X22+h13*X23) + W13*(h11*X3 + h12*X32+h13*X33)) (12*X21+h13*X23) + W13*(h11*X3 + h12*X32+h13*X33)) (15*X31+h22*X32+h33*X33)) (15*X21+h35*X23) + W13*(h11*X31+h32*X32+h13*X33))
- from window - symbolically =forzante(t) 11= 10 ^{\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\}	● 12*X22+h13*X23) + W13*(h11*x31+h12*x32+h13*X33)) 3*(h21*x31+h22*x32+h23*x33)] - 12*u +h32*x22+h33*x23) + W13*(h31*x31+h12*x32+h33*x33)) 10*X22+h13*x23) + W13*(h11*x31+h12*x32+h13*x33))
- symbolically = for a symbolically = for a symbolically = for (W11*(h1*x11+h12*x12+h13*x13) + W12*(h11*x21+h12*x22+h13*x2) + W22*(h11*x21+h12*x22+h13*x2) + W32*(h11*x21+h12*x22+h13*x2) + W32*(h11*x21+h12*x22+h13*x2) + W33*(h11*x21+h12*x22+h13*x2)	● 12*×22+h13*×23) + W13*(h11*×31+h12*×32+h13*×33)) 3*(h21*×31+h22*×32+h23*×33)) + 8*u +h32*×22+h33*×23) + W13*(h31*×31+h32*×32+h33*×33)) (12*×22+h13*×23) + W23*(h11*×31+h12*×32+h13*×33))
Forzante(t) 11= 10%logO*(1-k)) * (-(exp(-x12) - 1) + x13) - d*(W11*(h11*x11+h12*x12+h13*x13) + W12*(h11*x21+h12*x22+h13*x21+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x12+h12*x12+h13*x13) + W12*(h11*x21+h12*x22+h13*x21+h32*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x12+h13*x13) + W22*(h11*x21+h12*x22+h13*x21+h32*x22+h13*x21+h12*x22+h13*x21+h12*x21+h12*x21+h12*x21+h13*x21+h13*x21+h13*x21+h13*x22+h13*x22+h13*x22+h13*x22+h13*x21+h12*x21+h12*x21+h12*x21+h13*x21+h13*x21+h13*x21+h13*x21+h13*x21+h13*x22+h13*x22+h13*x22+h13*x22+h13*x21+h12*x21+h12*x21+h13*x21+h13*x22+h13*x22+h13*x22+h13*x22+h13*x21+h12*x21+h12*x22+h13*x22+h13*x22+h13*x22+h13*x21+h12*x21+h12*x21+h12*x21+h13*x21+h12*x22+h13*x22+	12*X22+h13*X23) + W13*(h11*X3 +h12*X32+h13*X33)) 3*(h21*X31+h22*X32+h23*X33)) - <mark>8*u</mark> 1+h32*X22+h33*X23) + W13*(h31*X31+h32*X32+h33*X33)) 12*X22+h13*X23) + W03*(h11*X31+h12*X32+h13*X33))
<pre>1'= 10'logg / (10'logG'(1-k)) * (-(exp(-x22) - 1) + x23) - d'(W21*(h11*x11+h12*x12+h13*x13) + W22*(h11*x21+h12*x22+h13*x2 2'= (10'logg / (10'logG'k)) * x23 - d*(W21*(h21*x11+h22*x12+h23*x13) + W22*(h21*x21+h22*x22+h33*x23) + W23*(h21*x21+h32*x22+h3 3'=-((10'logG'k(1+k)) / 10'logg) * (x21+x22) - x23/10'logG - d*(W21*(h31*x11+h32*x12+h32*x13) + W22*(h31*x21+h32*x22+h3 1'= 10'logg / (10'logG'k(1-k)) * (-(exp(-x22) - 1) + x33) - d*(W31*(h11*x11+h12*x12+h13*x13) + W32*(h11*x21+h12*x22+h13*x2 2'= (10'logg / (10'logG'k)) * x33 - d*(W31*(h21*x11+h22*x12+h13*x13) + W32*(h21*x21+h12*x22+h13*x23) + W33*(h21*x21+h12*x22+h13*x2 3'=-((10'logg / (10'logG'k)) * x33 - d*(W31*(h21*x11+h22*x12+h23*x13) + W32*(h21*x21+h12*x23+h13*x23) + W32*(h21*x21+h22*x22+h13*x23) + W32*(h21*x21+h22*x22+h13*x23) + W32*(h21*x21+h22*x22+h13*x23) + W32*(h21*x21+h22*x22+h13*x23) + W22*(h11*x21+h12*x22+h13*x23+h13*x23) + W22*(h21*x21+h22*x22+h13*x23+h13*x3+h13*x3+h13*x3+h13*x23+h13*x3+h13*x23+h13*x23+h13*x3+h1</pre>	(12*x22+h13*x23) + W23*(h11*x31+h12*x32+h13*x33))
(1= 10 ^{\0} 090 / (10 ^{\0} 090 ^{\0} (1-k)) * (-[exp[-x32], -1) + x33], -d ^{\0} (W31 ^{\0} [h11 ^{\0} X11+h12 ^{\0} X12+h13 ^{\0} X12) + W32 ^{\0} [h11 ^{\0} X21+h12 ^{\0} X22+h13 ^{\0} X2] 22= (10 ^{\0} 090 / (10 ^{\0} 090 ^{\0} K)) * x33 - d ^{\0} (W31 ^{\0} [h21 ^{\0} X11+h22 ^{\0} X12+h23 ^{\0} X13) + W32 ^{\0} [h21 ^{\0} X21+h22 ^{\0} X22+h23 ^{\0} X23] + W33 ^{\0} [h21 ^{\0} X31+h2 33=-[(10 ^{\0} 090 ^{\0} K ^{\0} (1-k)]) / 10 ^{\0} 090] * (x31+x32], x33 ^{\0} 10 ^{\0} 090 - d ^{\0} (W31 ^{\0} K11+h32 ^{\0} X12+h32 ^{\0} X12+h32 ^{\0} X13) + W32 ^{\0} (h31 ^{\0} X21+h32 ^{\0} X22+h33 ^{\0} X13) + W32 ^{\0} (h31 ^{\0} X21+h32 ^{\0} X22+h33 ^{\0} X12) + K32 ^{\0} X22+h33 ^{\0} X12) + K32 ^{\0} X22+h33 ^{\0} X12) + K32 ^{\0} X22+h32 ^{\0} X22+h33 ^{\0} X12) + K32 ^{\0} X21+h32 ^{\0} X22+h33 ^{\0} X21+h32 ^{\0} X21+h32 ^{\0} X22+h33 ^{\0} X21+h32 ^{\0} X21+h32 ^{\0} X21+h32 ^{\0} X22+h32 ^{\0} X21+h32 ^{\0} X2	23*(h21*X31+h22*X32+h23*X33)) +h32*X22+h33*X23) + W23*(h31*X31+h32*X32+h33*X33))
	12*x22+h13*x23) + (W33*(h11*x31+h12*x32+h13*x33)) 3*(h21*x31+h22*x32-h23*x33)) 1+h32*x22+h33*x23) + (W33*(h31*x31+h32*x32+h33*x33))

Figura 3.12: Implementazione della rete in MATCONT.

- Le variabili di stato, si noti che l'ordine di inserimento deve rispettare quello con cui le variabili vengono presentate nella composizione delle equazioni;
- Il set di parametri che si utilizzeranno, in questo campo sono stati inseriti i parametri propri del singolo nodo k, log₁₀(g) e log₁₀(Q) seguiti dagli elementi W_{ij} della matrice W e da quelli h_{ij} della matrice H, infine dal parametro α, che, come si vede, evidenziato da un box rosso, è stato chiamato 'a';
- La variabile che definirà il tempo;

segue lo spazio per impostare la modalità di calcolo delle derivate: *numerica, come impostato da finestra* e *simbolica*, nel nostro caso è stata selezionata la modalità numerica per tutti gli ordini di derivazione. Infine, vi è un riquadro in cui è possibile inserire il corpo delle equazioni che compongono il sistema. Come si vede, per prima è stata definita l'equazione per la definizione del segnale forzante (chiamata appunto 'forzante'), che ha il compito di prendere in ingresso l'istante temporale t e restituire il valore corrispondente sulla forma d'onda mostrata in Fig. 3.3. Siccome però il tempo evolve da 0 ad ∞ e la forma d'onda forzante è periodica, la funzione deve prendere in considerazione un valore

$$t^* = t \mod T$$

in cui T è il periodo del ciclo generatore, per identificare, anche per t > T un valore compreso sempre nell'intervallo temporale della forzante – per il codice di 'forzate', si rimanda all'appendice A. Dopo 'forzante' sono riportate le equazioni dei tre sistemi in rete.

3.4 Simulazioni

In questa sezione vengono presentati i passaggi che si sono effettuati in MATCONT per ottenere dei risultati sperimentali simulando la dinamica della rete. In precedenza si è parlato di MATCONT in termini di continuazioni, ora verrà invece considerato per effettuare delle simulazioni della dinamica del sistema analizzato. Premesso che MATCONT ha come funzione primaria quella di effettuare studi di continuazione, in questo lavoro esso si è rivelato un valido strumento anche per osservare come si evolve nel tempo la traiettoria di un sistema.

Quando si è interessati a ricavare la traiettoria di un sistema, si deve specificare in MATCONT che il punto di partenza per il calcolo della traiettoria è un 'punto generico' (*point*), come mostrato in Fig. 3.13,(a); e che il sistema deve essere calcolato lungo una sua 'orbita' (*orbit*), Fig. 3.13,(b).

In questo modo MATCONT risolverà le equazioni differenziali – utilizzando uno dei metodi implementati in MATLAB (nel nostro caso si è scelto 'ode45') – a partire dal punto

Select Compute Window Type Options	Help 🏾 🖌	Select Compute Window Ty	/pe Options Help	
Class OD Initial point > System rete Curve > Curve P OTT Point Type P Curve Type O Derivatives NNNNN Duration Status	Point	Class ODI	Initial point +	
	Equilibrium	System rete	Curve 🕨	Orbit
	Limit cycle	Curve P O(z) Point Type P Curve Type O Derivatives NNNNN Duration Status	2)	Equilibrium
	Period doubling Limit point of cycles Neimark-Sacker		IN	Limit cycle Hopf Limit point
	Hopf Limit point Branch point			Period-doubling Limit point of cycles Neimark-Sacker
	Cusp Bogdanov-Takens Generalized Hopf Zero-Hoof			Neimark-Sacker 2

Figura 3.13: MATCONT. Schermate per impostare il tipo di curva 'P_O' (point-orbit) utilizzata per simulare l'evoluzione del sistema.

iniziale scelto dall'utente. Nel caso in analsi, siccome i sistemi di equazioni implementati sono 3, è necessario fornire a MATCONT le condizioni iniziali di tutti e tre i sistemi, quindi:

- i 9 valori iniziali delle variabili di stato (Fig. 3.14, box rosso);
- i valori dei parametri interni ai modelli (Fig. 3.14, box verde), che, trattandosi per ipotesi di sistemi identici fra loro, saranno definiti una sola volta;
- il valore delle variabili di connessione(Fig. 3.14, box verde), ovvero:
 - gli elementi W_{ij} introdotti nella (3.17);
 - gli elementi h_{hk} del profilo di accoppiamento H;
 - il fattore di accoppiamento d;
- il guadagno della forzante α

Queste grandezze devono essere inserite nella finestra 'Starter di MATCONT, che è riportata, insieme ad altre, in Fig. 3.14, coi valori di una delle simulazioni effettuate.

Le altre schermate che compaiono in Fig. 3.14 sono 'Numeric', che rientra nell'insieme delle 'windows' disponibili in MATCONT per visualizzare l'avanzamento dell'elaborazione, e 'Integrator' che comprende tutti i parametri da impostare per risolvere le equazioni differenziali, come il metodo d'integrazione, l'intervallo temporale su cui integrare, *etc*.

Per le prove sperimentali, i cui risultati vengono presentati nel seguito, si è stabilito un protocollo operativo, che permettesse di generare dati confrontabili. Dovendo verificare la capacità della rete di cambiare il suo comportamento in risposta all'applicazione improvvisa di uno stimolo, in tale protocollo si sono separate tre fasi



Figura 3.14: MATCONT. Schermate con differenti funzioni: 'Starter', per impostare i parametri della simulazione (a),(b); 'Numeric', per visualizzare il valore della variabile temporale e delle variabili di stato durante la simulazione (c); 'Integrator', in cui immettere alcune indicazioni per risolvere le equazioni differenziali.

- 1. Evoluzione libera della rete fino ad ottenere dati a regime per un tempo pari a 2000 secondi.
- Applicazione della forzante per un tempo pari a 18000 secondi, sufficiente a garantire un buon margine di sicurezza nella classificazione – risonanza/non risonanza – delle dinamiche della rete.
- 3. Registrazione, per ulteriori 2000 secondi, dei dati finali.

La durata della fase 1, è giustificata dall'intenzione di ottenere dati che si possano definire con ragionevole certezza 'in risonanza' e 'non in risonanza'. Infatti, la condizione di risonanza qualitativa viene raggiunta per istanti t_{res} variabili, in funzione dello stato in cui si trova il sistema nell'istante in cui si applica la forzante, da simulazione a simulazione. Questa proprietà deriva dalla natura stessa del fenomeno di risonanza, così come è stato esposto in 3.1, ovvero, la risonanza si raggiunge quando la traiettoria del sistema si trova sufficientemente vicina e in fase con il segnale forzante. Ma lo sfasamento tra questi due segnali cambia ad ogni giro, e inoltre, data la forte sensibilità alle condizioni iniziali dei sistemi caotici, gli sfasamenti dipendono proprio dallo stato in cui si trova il sistema quando si applica la forzante. Se si considera inoltre che la condizione di risonanza, in questo caso deve interessare tutti e tre i sistemi che compongono la rete, la variabilità aumenta, in quanto ogni sistema si regolarizzerà in un istante diverso.

La topologia di rete utilizzata negli esperimenti è quella di Fig. 3.11, definita, per l'implementazione, dalla matrice W:

$$W = \begin{bmatrix} 2 & -0.5 & -0.5 \\ -1 & 0.6 & -0.1 \\ -1 & -0.1 & 0.6 \end{bmatrix}$$
(3.26)

É da notare che questa particolare configurazione è stata scelta per far sì che vi fosse un nodo (il nodo 1) favorito nella comunicazione verso la rete, e due nodi (2 e 3) con maggiori difficoltà di diffusione. Chiaramente ci si aspetta che una condizione del genere corrisponda alla presenza di un focus epilettogeno, e che l'approccio modellistico sia in grado di individuarlo correttamente.

Per verificare queste ipotesi si sono testate due diverse configurazioni: nella prima si è applicata la forzante al nodo 1, e nella seconda la si è applicata al nodo 2 – si noti che nulla sarebbe cambiato, data la simmetria della rete, se si fosse forzato il nodo 3, al posto del 2. Per ognuna di questa configurazioni si sono mantenuti costanti i valori di W e di H, modificando

solamente i parametri α e d, verificando di selezionare una coppia di valori per cui non vi fosse sincronizzazione in assenza del segnale forzante.

3.5 Risultati

In questa sezione verranno esposti i risultati ottenuti stimolando il nodo 1, e il nodo 2. Per una discussione più approfondita a riguardo, si rimanda al capitolo 4. I risultati verranno presentati sotto due differenti aspetti:

- Analisi delle dinamiche dei tre nodi della rete nei rispettivi spazi di stato: questo approccio mira ad evidenziare la *regolarizzazione* delle traiettorie a seguito della forzante, si valuterà la presenza di modifiche nella morfologia degli attrattori;
- Confronto fra le dinamiche delle variabili di stato x_2 di ogni sistema: in questo modo risulterà immediato capire se c'è stata *sincronizzazione* fra i 3 sistemi, o se le rispettive dinamiche, pur ridotte in complessità, continuano ad essere desincrone.

Seguendo il protocollo descritto in sez. 3.4 al nodo 1 e 2 della rete si sono ottenuti i risultati mostrati nelle sezioni seguenti (il transitorio non è stato riportato nelle figure).

Per tutte le figure, salvo diverse indicazioni, si considerano valide le seguenti considerazioni. In verde sono riportate le dinamiche del nodo nei primi 2000 secondi di simulazione a regime, in cui non vi è applicata nessuna forzante. Come si vede tali dinamiche stanno su uno strano attrattore ad elevata complessità (la dimensione di correlazione è \sim 2) che simula l'attività neuroelettrica in condizioni normali (assenza di attività epilettica). Si noti che la complessità effettiva calcolata su dati EEG è molto maggiore di quella raggiungibile con un sistema di 3 ODEs, ma questo aspetto è compensato dal fatto che vengono considerati più oscillatori non sincroni tra loro durante l'attività normale, quindi l'attrattore della rete non forzata ha dimensione che aumenta col numero di nodi.

La traiettoria riportata in rosso è il ciclo generatore, ed è riportato in tutti e tre i sottospazi dei 3 oscillatori per avere un confronto, in termini di ampiezza, con le dinamiche del sistema prima e dopo la forzante.

In blu infine si riportano le traiettorie del sistema forzato.

3.5.1 Forzante sul nodo 1

In Fig. 3.15 sono mostrati i risultati della stimolazione del nodo 1 della rete. Si noti che dato il caso specifico dello schema di connessione utilizzato, caratterizzato dai valori dei pesi riportati in precedenza, le dinamiche libere dei tre nodi sono leggermente diverse le une dalle altre (il nodo 1, ad esempio, presenta un'ampiezza leggermente minore di quella degli altri



Figura 3.15: Risonanza qualitativa ottenuta forzando il nodo 1 della rete di Fig. 3.11, $\alpha = 1d = 0.18$.

nodi). Si potrebbe pensare che questo comportamento in qualche modo 'anticipi' qual è il nodo (i nodi) che potrebbe far sincronizzare la rete. In realtà, l'unica deduzione che è lecito trarre da un'informazione del genere è la conferma dell'esistenza di relazioni più o meno forti tra le macro aree cerebrali (per altro già ricavabile dai dati di connettività stessi), senza poter concludere alcunchè (a priori) sulla futura regolarizzazione delle dinamiche. Inoltre, ci si aspetta che un effetto del genere risulti molto meno evidente in reti costruite basandosi su dati di connettività stimati da esami EEG, MEG, o fMRI.

Il box (a) di Fig. 3.15 rappresenta proprio il nodo 1, che, ad opera della forzante, modifica la sua dinamica andando a creare l'attrattore filiforme riportato in blu (pur sempre caotico, ma con dinamiche sostanzialmente periodiche). La complessità delle dinamiche dell'oscillatore diminuisce sensibilmente, il che risulta, non solo da un'analisi visiva, ma anche dai valori delle dimensioni di correlazione, che passano da ~ 2 a ~ 1.5 . Un aspetto interessante riguarda l'ampiezza delle dinamiche regolarizzate, che risulta maggiore di quella delle dinamiche libere, questo aspetto è riscontrabile nei segnali EEG di un attacco epilettico, in cui l'attività oltre a regolarizzarsi, aumenta in ampiezza.

Anche per quanto riguarda i nodi 2 e 3 – box (b) e (c), rispettivamente – si riscontra una sensibile diminuzione della complessità delle dinamiche forzate rispetto a quelle libere (si passa da ~ 2 a ~ 1.8 nel caso peggiore), benché in questo caso, le dinamiche regolarizzate abbiano una morfologia meno simile a quella del ciclo generatore. Ciò è dovuto al fatto che i due nodi in questione non ricevono *direttamente* la forzante, ma sentono soltanto l'effetto delle dinamiche di 1, a loro volta regolarizzate dalla forzante. Quello che è importante notare è che le dinamiche dei due nodi non forzati sono esattamente identiche nello spazio di stato, e dai risultati che seguono si vedrà che sono anche sincronizzate.

In Fig. 3.16 si riportano i confronti fra le variabili di stato x_2 dei tre nodi. Quando i due segnali sono in fase, su questo grafico si dispongono lungo una retta orientata a 45°.



Figura 3.16: Risonanza qualitativa, evidenziata mediante il plot delle componenti x_2 dei tre sistemi. Dal riquadro (c) si vede che fra i nodi 2 e 3 (non forzati) della rete vi è sincronizzazione.

In verde sono riportati i dati di confronto fra le variabili dei sistemi non forzati, mentre il caso forzato è rappresentato in blu, si noti che le serie temporali utilizzate per il grafico, nel caso dei sistemi forzati e non, hanno la stessa durata. I box (a) e (b) raffigurano l'andamento della seconda variabile di stato del sistema 1 (in ascissa) rispetto a quella dei sistemi 2 e 3, rispettivamente. In entrambi i casi si vede un insieme di traiettorie verdi abbastanza esteso, comunque orientato lungo la diagonale, che mostra che i sistemi hanno dinamiche indipendenti l'uno dall'altro (una maggiore estensione della porzione verde significa minor correlazione tra le variabili considerate). Inoltre, è da notare la morfologia simile dei due insiemi, questo significa che sia il nodo 2 che il nodo 3 si comportano in modo simile rispetto al sistema 1.

Per quanto riguarda invece le traiettorie blu, qui si può parlare di perfetta coincidenza fra (a) e (b), a dimostrare ancora una volta che i due sistemi hanno la stessa caratteristica dinamica, che si differenzia però da quella di 1. In particolare, è interessante il fatto che il confronto dei sistemi forzati descriva una traiettoria sostanzialmente periodica, questo significa che i sistemi analizzati, ad esempio 1-2, (1-3) non hanno traiettorie perfettamente coincidenti, bensì tra lo stato del sistema 1 e lo stato del sistema 2 (3) esiste uno sfasamento che rimane però mediamente costante nel tempo. In questo caso si parla di *sincronizzazione di fase* [49], ovvero, data la definizione:

Definizione 5 (Fase di un oscillatore caotico) Dato un oscillatore caotico, e individuata nello spazio di stato di questo un'opportuna 'sezione di Poincré' Π , la 'fase' dell'oscillatore è quella grandezza $\Phi(t)$ che aumenta (linearmente) di 2π ad ogni attraversamento di Π , ovvero

$$\Phi(t) = 2\pi \frac{t - t_k}{t_{k+1} - t_k} + 2\pi k, \qquad t_k \le t \le t_{k+1}$$
(3.27)

in cui $|t_{k+1} - t_k|$ è l'intervallo di tempo che intercorre tra due attraversamenti successivi della sezione di Poincaré.

chiamiamo sincronizzazione di fase tra due sistemi quella condizione per cui:

$$|\Phi_1(t) - \Phi_2(t)| \le const. \tag{3.28}$$

cioè quando la differenza di fase, pur variando nel tempo, non supera mai una soglia costante.

In (c) si vede invece il confronto fra i sistemi 2 e 3, ed in questo caso, la sincronizzazione è completa, ovvero, per ogni valore t dell'evoluzione temporale dei due sistemi, avremo

$$x_2^{(2)}(t) = x_2^{(3)}(t)$$

Inoltre, osservando i grafici dei box (a) e (b), si vede che le dinamiche blu, in parte sforano rispetto all'area verde, dimostrando un allontanamento dalla condizione di sincronizzazione (rappresentata dalla diagonale – in grigio – nelle figure) della dinamica di x_2 di entrambi i sistemi. Questa particolarità, che è ancora più marcata durante il transitorio, è in linea con i dati sperimentali [45], [44].

3.5.2 Forzante sul nodo 2

Fig. 3.17 riporta i risultati per la configurazione in cui si forza il nodo 2. In questo caso, tralasciando le dinamiche verdi (libere) e rosse (forzanti), per cui si può far riferimento ai commenti di Fig. 3.15, ci si concentra direttamente sulle traiettorie forzate.

Come si può facilmente notare, in questo caso non c'è regolarizzazione delle dinamiche a seguito dell'applicazione del segnale forzante, quindi, per questa configurazione, non si raggiunge la condizione di risonanza qualitativa. Al contrario, il sistema 2 mostra un set di traiettorie forzate sensibilmente più ampio di quello delle traiettorie libere, dimostrando che, la bassa retroazione (termini di outflow) e il contributo dei due sistemi non forzati (che inviano al nodo 2 due segnali caotici), fanno sì che addirittura si vada in anti-risonanza. I due sistemi non forzati non aumentano le loro orbite, anzi le riducono leggermente, ma non mostrano alcun segno di regolarizzazione.

In Fig. 3.18, infine, si riportano i confronti fra sistemi, quando questi non risuonano. Le dinamiche aumentate del nodo 2 fanno sì che in questo grafico le traiettorie blu siano



Figura 3.17: Assenza di risonanza qualitativa ottenuta forzando il nodo 2 della rete di Fig. 3.11, $\alpha = 1d = 0.18$.

fortemente sbilanciate verso $x_2^{(2)}$ sia nel pannello (a) che nel pannello (c), inoltre, lo sbilanciamento non mostra alcuna caratteristica periodica (come si era rilevato per Fig. 3.16), ma riempiono fittamente una regione del grafico. Anche nel box (c), in cui il confronto è fra i due nodi non forzati, pur rimanendo limitate entro una porzione minore di spazio. le traiettorie blu la riempiono fittamente, permettendoci di dedurre che i due sistemi, seppur con dinamiche confrontabili in ampiezza, non mostrano alcun tipo di sincronizzazione, né sincronizzazione di fase, né tantomeno, ovviamente, sincronizzazione completa.



Figura 3.18: Assenza di risonanza qualitativa, evidenziata mediante il plot delle componenti x_2 dei tre sistemi. Dal riquadro (b) si vede che fra i nodi 1 e 3 (non forzati) della rete non vi è sincronizzazione.

Capitolo 4

Conclusioni

L'epilessia è un disturbo neurologico che colpisce più 50 milioni di persone in tutto il mondo. Un attacco epilettico è un evento transitorio, che si manifesta con segni e/o sintomi evidenti, dovuto ad un'attività neuronale anormale [47]. L'attività epilettica può avere origine in diverse parti del cervello, ed avere manifestazioni differenti (che vanno dalla perdita temporanea di conoscenza alle convulsioni) in dipendenza della porzione colpita [9].

Durante l'attività anormale si distinguono periodi *critici* (ictali, in cui si ha l'attacco) e periodi *intercritici* (interictali, tra un attacco e il successivo). Sia l'attività interictale che quella ictale possono propagarsi nell'encefalo, e il progressivo reclutamento di aree cerebrali distanti dal punto d'origine dell'attività epilettica appare come la *diffusione* di un pattern patologico dell'EEG [9].

Le cause di questa diffusione sono da ricercare sia nella natura delle connessioni cerebrali a corto- e lungo-raggio, sia nelle caratteristiche delle regioni cerebrali coinvolte, che le rende disponibili ad essere 'reclutate' dall'attività abnormale propria delle cellule cerebrali durante un attacco epilettico. A volte, questo pattern può essere studiato a partire da conoscenze anatomiche, o in base ai dati dell'evoluzione temporale dei sintomi clinici. La maggior parte delle volte le conoscenze e le considerazioni cliniche non sono sufficienti per comprendere veramente i fenomeni di propagazione, e la domanda sul 'come' un'attività inizialmente confinata in una porzione cerebrale arrivi a diffondersi e a coinvolgere altre aree, rimane un problema aperto.

L'approccio modellistico che è stato presentato in questo lavoro, propone una metodologia che può essere applicata per individuare, fra le diverse porzioni cerebrali che si attivano durante un attacco epilettico, quella che con maggior probabilità è la responsabile dell'insorgenza della crisi. In pratica si cerca quell'area che, assumendo per prima un comportamento anormale, è in grado di trasmetterlo ad altre porzioni dell'encefalo, 'reclutandole', fino a che buona parte dei nodi interessati mostra a sua volta dinamiche regolarizzate.

Per raggiungere questo obiettivo si è utilizzato un modello descritto da tre ODEs, l'oscil-

latore di Colpitts [16] [42], per simulare l'attività neuroelettrica delle masse neuronali che costituiscono un focus epilettico. Il sistema considerato presenta una proprietà dinamica particolare, la *risonanza qualitativa* [14] [15], per cui se il sistema, partendo da una condizione caotica, viene forzato in maniera opportuna, modifica le sue caratteristiche dinamiche, ed esibisce traiettorie che si riducono in complessità, diventando periodiche. Tre di questi modelli, identici – caratterizzati cioè dal medesimo set di parametri – sono stati messi in rete, con accoppiamento di tipo diffusivo, in modo tale che vi fosse una forte comunicazione dal nodo 1 ai nodi 2 e 3; una comunicazione più debole dai nodi 2 e 3 verso il nodo 1; e una comunicazione ancora minore tra il nodo 2 e il nodo 3. In questa topologia di rete il nodo 1 sarà maggiormente propenso ad influenzare le dinamiche degli altri nodi di quanto questi non lo siano nei confronti del nodo 1. Le ipotesi che si è inteso verificare, e che sta alla base delle sperimentazioni effettuate, sono due:

- 1. La risonanza qualitativa può propagarsi, a partire da un solo nodo forzato, in una rete costituita da nodi che, presi singolarmente, sono in grado di risuonare.
- 2. A seconda della struttura della rete (forza e direzionalità delle connessioni) esistono nodi in grado di far propagare la risonanza e nodi per cui non si ha propagazione.

Dalle prove effettuate, entrambe le ipotesi risultano confermate, ovvero, la rete costruita mostra fenomeni di risonanza ogni volta che si procede a forzare opportunamente un suo nodo con particolari proprietà di connessione.

La conferma della seconda ipotesi, in particolare, fornisce gli elementi da cui prende spunto l'applicazione di questo principio al caso delle epilessie focali. Infatti, a partire da tutte e sole le aree che (da rilevazioni EEG o fMRI) hanno mostrato attività epilettica, e sfruttando le informazioni di connettività stimate da dati clinici, è possibile costruire una rete che cerchi di rappresentare le dinamiche dell'attività cerebrale durante l'inizio di un attacco epilettico, e di indicare il nodo che con maggior probabilità dà il via alla propagazione della crisi. Nel caso presentato, ci si aspetta che il nodo 1 sia quello in grado di diffondere, mentre gli altri due non abbiano tale capacità, questa aspettativa viene confermata dai risultati sperimentali, in cui la rete regolarizza le dinamiche e sincronizza parzialmente quando si applica la forzante al nodo 1, mentre rimane desincrona e con dinamiche caotiche quando si forza il nodo 2 (o, simmetricamente, il 3). In un caso del genere, a seguito della stimolazione di tutti i nodi che compongono la rete, si può affermare che il nodo 1 è il focus epilettogeno, mentre i nodi 2 e 3 non lo sono.

Dalle dinamiche mostrate in Fig. 3.15, si vede che, forzando il nodo 1, le sue traiettorie descrivono un ciclo più ampio della forzante stessa, ma morfologicamente simile; i nodi 2 e 3, invece, pur mantenendo ampiezze simili alla forzante, risultano morfologicamente

più complesse, per cui si parla di risonanza 'qualitativa'. Il motivo di queste differenze morfologiche è da ricercarsi nel mancato rispetto delle condizioni (3.22) e (3.23), infatti il rapporto $\frac{\alpha}{d}$ risulta 5.55... contro il $w_{12} + w_{13} = 2$ della sommatoria dei pesi di outflow, e la sommatoria dei pesi di inflow ha il valore $w_{21} + w_{31} = 1$.

Al contrario, come risulta da Fig. 3.17 il nodo 2 (3) non è in grado di propagare agli altri nodi gli effetti della dinamica aumentata che gli deriva dalla forzante. Ne risulta una rete in cui il nodo forzato (2) mostra dinamiche caotiche di ampiezza maggiore della norma e della forzante, e i nodi non forzati mantengono sia l'ampiezza sia la caoticità delle dinamiche.

Nel caso studiato, il termine di accoppiamento d assume il valore 0.18, un valore così piccolo è giustificato dalla necessità di evitare che la rete, pur non essendo forzata (ovvero con tutti i parametri immutati e $\alpha = 0$), vada incontro a sincronizzazione qualitativa. Può accadere infatti che, per valori elevati di accoppiamento, i tre sistemi (che nel caso studiato avevano lo stesso set di parametri) arrivino a sincronizzare dopo pochi secondi di simulazione, e una condizione del genere, ovviamente, non rappresenterebbe in maniera adeguata la condizione fisiologica del cervello. Significherebbe infatti, che in un certo istante t, due (o più) porzioni del cervello cominciano a presentare la medesima attività elettrica e la mantengono, in sincronia completa, indefinitamente.

Come si può vedere dai pannelli (a) e (b) di Fig. 3.16, in cui, si ricorda, sono riportati i confronti tra le variabili x_2 del nodo 1 rispetto ai nodi 2 e 3, le traiettorie regolarizzate escono dalla porzione verde descritta dalle traiettorie libere. Questa particolarità, nella fase di transitorio (non riportata), è ancora più marcata, il risultato è un'area blu più larga di quella verde; ciò significa che prima di raggiungere la condizione di sincronizzazione di fase (che è quella effettivamente riportata in figura), i due sistemi *riducono* la loro sincronizzazione. É da notare che questo effetto, la riduzione di sincronizzazione prima di un attacco epilettico, è presente anche nelle dinamiche fisiologiche di insorgenza di una crisi epilettica [45] [44].

Per questo lavoro è stato scelto il modello di Colpitts in quanto è in grado di generare dinamiche simili ad un tracciato EEG, sia in condizioni normali – (caotiche) seppur con complessità molto minore a quella dei segnali reali – sia in condizioni epilettiche [61]. Questa peculiarità gli deriva dal particolare strano attrattore, che ne caratterizza le dinamiche, il quale presenta comportamento caotico organizzato con una biforcazione omoclina (da cui deriva il cosiddetto caos alla Shil'nikov), già identificato nell'analisi non-lineare di dati di EEG [5]. I modelli utilizzati in precedenza per la simulazione dell'attività epilettica si basano sui Neural Mass Models [56] [57], i quali, computazionalmente più complessi, si sono dimostrati molto performanti nella modellizzazione dei segnali elettroencefalografici [63], [64] sani e patologici.

Dall'analisi di questi modelli si notano alcune differenze rispetto al Colpitts, che meritano di essere discusse.

- I NMMs presentano dinamiche caotiche generate da un'omoclina del tipo *nodo-sella*, mentre il modello di Colpitts è caratterizzato da un'omoclina *fuoco-sella*.
- I NMMs sono caratterizzati da un livello di complessità computazionale molto elevato, in cui un singolo nodo, ovvero un aggregato di cellule piramidali ed interneuroni, è descritto da un set di 18 equazioni differenziali (comprendenti neuroni piramidali, interneuroni eccitatori, ed interneuroni inibitori lenti, e veloci) [60]. Replicare un tale insieme di equazioni per ogni nodo di una rete come quella modellizzata in questo lavoro di tesi, genera rapidamente sistemi che richiedono uno sforzo computazionale non indifferente per una rete ad n nodi si deve lavorare con 18n equazioni; al contrario il modello di Colpitts genera dinamiche simili ad un tracciato EEG sfruttando solamente tre equazioni per nodo, il che permette di immaginare applicazioni con molti nodi, mantenendo un peso computazionale minore del caso precedente 3n equazioni in una rete di n nodi.
- La seconda differenza importante riguarda le dinamiche di generazione dell'attività epilettica: nei modelli NMMs per passare da dinamiche interictali a quelle di un attacco epilettico è necessario modificare i parametri delle equazioni costitutive del modello [63] [64], al contrario nelle prove sperimentali condotte sul modello di Colpitts per generare attività epilettica è sufficiente applicare una forzante ad una sola delle equazioni del modello, senza presupporre che per generare l'attacco epilettico sia necessaria una particolare ridefinizione dei parametri di eccitabilità cellulare.

In questo lavoro di tesi sono stati presentati i risultati di alcune simulazioni, che mostrano che l'idea che ne sta alla base è valida, ma che costituiscono soltanto un primo step nello sviluppo di un modello più completo, realistico e affidabile. Gli sviluppi futuri che sono auspicabili per raggiungere questo obiettivo sono, per prima cosa, l'analisi di una rete realistica di oscillatori di Colpitts, che sfrutti dati di connettività stimati da esami EEG, MEG, o fM-RI in soggetti normali ed epilettici; successivamente si potrebbe ripetere la modellizzazione usando, al posto dell'oscillatore di Colpitts, modelli più realistici (e più complessi) come i Neural Mass Models per costruire la rete e verificarne il funzionamento. In questo caso sarebbe interessante verificare se il fenomeno della risonanza qualitativa (osservato e studiato in sistemi caratterizzati da biforcazioni omocline di tipo fuoco sella) è presente anche in modelli caratterizzati da omocline nodo-sella come quelle responsabili della generazione dei ritmi EEG nei modelli NMM. Infine, posto che gli step appena citati abbiano dato risultati incoraggianti, si prospetta una verifica dell'efficacia e dell'accuratezza di questo approccio modellistico nell'individuazione dei foci da cui si origina l'attacco epilettico. Un metodo per ottenere dati a riguardo è confrontare i risultati di questo modello con i dati di attacchi epilettici di cui si conosca il focus generatore, che possono essere ottenuti mediante l'utilizzo combinato di immagini anatomiche e dati stereo-EEG.

Nel caso anche quest'ultimo passaggio riportasse dati favorevoli sull'efficacia del metodo, esso potrebbe venir impiegato come strumento di supporto al medico per la pianificazione di un intervento chirurgico in cui si debbano individuare i foci da asportare. A partire dai dati di connettività specifici per il paziente, il modello creerebbe la rete e ricaverebbe un valore di probabilità associato ad ogni nodo, dove ai nodi con probabilità maggiore corrisponderebbero le aree maggiormente predisposte alla diffusione dell'attività epilettica.

Appendice A

forzante.m

```
function [f]=forzante(t)
% [f]=forzante(t) prende in ingresso uno scalare t>0
e restituisce il valore f=g(t) dove g(.) è una funzione
% periodica di periodo T che descrive la forma d'onda
% della forzante. Per valori di t>T la funzione restituisce
% il valore f=g(T+t)=g(t).
% Impostazione della forzante.
global dati3;
dat=dati3;
% Calcolo del tempo delta_t come frazione del periodo.
T=dat(end,1);
delta_t=mod(t,T);
% Individuazione dei valori di g(.) che delimitano
% l'intervallo in cui si trova delta t
indice_inf=sum(dat(:,1)<=delta_t);</pre>
indice_sup=indice_inf+1;
% Interpolazione lineare dell'intervallo trovato, calcolo
% del valore corrispondente a g(delta_t).
f=dat(indice_inf,2) + ( (dat(indice_sup,2)-
-dat(indice_inf,2))/(dat(indice_sup,1)-dat(indice_inf,1))) *
* (delta_t-dat(indice_inf,1));
```

Bibliografia

- K.T. Alligood, T.D. Sauer, e J.A. Yorke. *Chaos An Introduction to Dynamical Systems*. 1996.
- [2] A.P. Anokhin, N. Birbaumer, W. Lutzenberger, A. Nikolaev, e F. Vogel. Age increases brain complexity. *Electroencephalography and clinical Neurophysiolog*, 99:63–68, 1996.
- [3] L. Astolfi, F. Babiloni, e S. Salinari. *Principi di stima dell'attivitá e della connettivitá cerebrale da dati neuroelettrici*, volume 17 of *Collana di Ingegneria Biomedica*. 2010. II edizione.
- [4] F. Babiloni, F. Cincotti, C. Babiloni, F. Carducci, D. Mattia, L. Astolfi, A. Basilisco, P.M. Rossini, L. Ding, Y. Ni, J. Cheng, K. Christine, J. Sweeney, e B. He. Estimation of the cortical functional connectivity with the multimodal integration of high-resolution EEG and fMRI data by directed transfer function. *Neuroimage*, 24:118–131, 2005.
- [5] A. Babloyantz e A. Destexhe. Low-dimensional chaos in an instance of epilepsy. *Neurobiology*, 83:3513–3517, 1986.
- [6] R. Balocchi. *La dimensione frattale: dalla geometria alla fisiologia*, volume 23 of *Gruppo Nazionale di Bioingegneria*. 2004.
- [7] M. Barbieri, A.M. Bianchi, S. Cerutti, e F. Dercole. Qualitative resonance in networks of chaotic oscillators: A modeling framework for focal and multi-focal epilepsies. In *proceedings of the 7th BSI2012 (BioSignal Interpretation) Workshop*, 2012. (sottoposto per pubblicazione).
- [8] J.B. Bassingthwaighte, L.S. Liebovitch, e B.J. West. Fractal physiology. 1994.
- [9] A.M. Bianchi, T. Franchin, e M.G. Tana. *EEG-fMRI multimodal integration for epilepsy research*. 2011.
- [10] S. Bittanti e P. Colaneri. Periodic control, pages 59-74. 1999.

- [11] F. Callier e C. Desoer. *Linear system theory*. 1991.
- [12] C. Carmeli, M.G. Knyazeva, G.M. Innocenti, e O. De Feo. Assessment of EEG synchronization based on state-space analysis. *NeuroImage*, 25:339–354, 2005.
- [13] I. Chouvarda, M.O. Mendez, V. Rosso, A.M. Bianchi, L. Parrino, A. Grassi, M. Terzano, N. Maglaveras, e S. Cerutti. Predicting EEG complexity from sleep macro and microstructure. *Physiological measurements*, 32:1083–1101, 2011.
- [14] O. De Feo. Qualitative resonance of Shilnikov-like strange attractors, Pt. I: experimental evidence. *International journal of bifurcation and chaos*, 14:873–891, 2004.
- [15] O. De Feo. Qualitative resonance of Shilnikov-like strange attractors, Pt. II: mathematical analysis. *International journal of bifurcation and chaos*, 14:893–912, 2004.
- [16] O. De Feo, G.M. Maggio, e Kennedy M.P. The Colpitts oscillator: families of periodic solutions and their bifurcations. *International journal of bifurcation and chaos*, 10:935–958, 2000.
- [17] F. Dercole. Appunti del corso 'complessitá nei sistemi e nelle reti', pt. II, 2010. AA 2010-2011.
- [18] A. Dhooge, W. Govaerts, Yu.A. Kuznetsov, W. Mestrom, A.M. Riet, e B. Sautois. *MATCONT and CL MATCONT: Continuation toolboxes in matlab*, 2006.
- [19] Takens F. Detecting strange attractors in turbulence. 1981.
- [20] M. Franceschi, G. Comi, e S. Smirne. Manuale di neurofisiologia diagnostica. 1990.
- [21] W.J. Freeman. Simulation of Chaotic EEG Patterns with a Dynamic Model of the Olfactory System. *Biological Cybernetics*, 56:139–150, 1987.
- [22] K.J. Friston. Introduction, Experimental design and Statistical Parametric Mapping.
- [23] K.J. Friston. Causal Modelling and Brain Connectivity in Functional Magnetic Resonance Imaging. *PLoS Biology*, 7:220–225, 2009.
- [24] K.J. Friston, C.D. Frith, P.F. Liddle, e R.S. Frackowiak. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of cerebral blood flow metabolism*, 13:5–14, 1993.
- [25] G. Giovannetti. Magnetoencephalography (MEG). 2009.

- [26] A.L. Goldberger, L.A.N. Amaral, J.M. Hausdorff, Ivanov P.Ch., C.K. Peng, e Stanley H.E. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. *PNAS*, 99:2466–2472, 2002.
- [27] Guyton and Hall. Fisiologia Medica. 2007. II edizione.
- [28] M.A.F. Harrison, I. Osorio, M.G. Frei, S. Asuri, e Y.C. Lai. Correlation dimension and integral do not predict epileptic seizures. *Chaos*, 15:033106, 2005.
- [29] A. Hastings and T. Powell. Chaos in a three-species food chain. *Ecology*, 72:896–903, 1991.
- [30] J.M. Hausdorff. Altered fractal dynamics of gait: reduced stride-interval correlations with aging and Huntington's disease. *Journal of Applied Physiology*, 82:262–269, 1997.
- [31] R. Hegger, H. Kantz, e T. Schreiber. Practical implementation of nonlinear time series methods: The TISEAN package. *chaos*, 9:413–435, 1999.
- [32] J.L. Hindmarsh and R.M. Rose. A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. volume 221, pages 87–102, 1984.
- [33] A.L. Hodgkin and A.F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of physiology*, 117:500–544, 1952.
- [34] B.H. Jansen and V.G. Rit. Electroencephalogram and visual evoked potential generation in a mathematical model of coupled cortical columns. *Biological Cybernetics*, 73:357–366, 1995.
- [35] E. Kandel and J. Schwartz. Principles Of Neural Science. 1997. IV edizione.
- [36] Z.P. Liang and P.C. Lauterbur. *Principles of Magnetic Resonance Imaging: A Signal Processing Perspective*. IEEE press series in biomedical engineering. 2000.
- [37] A.M. Lindenberg. the evolution of complexity in human brain development: an EEG study. *Electroencephalography and clinical Neurophysiolog*, 99:405–411, 1996.
- [38] J.Z. Liu, Q. Yang, B. Yao, R.W. Brown, e G.H. Yue. Linear correlation between fractal dimension of EEG signal and handgrip force. *Biological cybernetics*, 93:131–140, 2005.
- [39] F. H. Lopes da Silva, A. Hoeks, H. Smits, e L.H. Zetterberg. Model of Brain Rhythmic Activity: the alpha-rhythm of the thalamus. *Kybernetic*, 15:27–37, 1974.

- [40] S.B. Lowen, S.S. Cash, M. Poo, e M.C. Teich. Quantal neurotransmitter secretion rate exhibits fractal behavior. *Journal of Neuroscience*, 17:5666–5677, 1997.
- [41] W. Lutzenberger, H. Preissl, e F. Pulvermüller. Fractal dimension of electroencephalographic time series and underlying brain processes. *Biological cybernetics*, 73:477–482, 1995.
- [42] G.M. Maggio, O. De Feo, e M.P. Kennedy. Nonlinear Analysis of the Colpitts Oscillator and Applications to Design. *IEEE trans. on circuits and systems*, 46:1118–1130, 1999.
- [43] B.B. Mandelbrot. *The fractal geometry of nature*. 1983.
- [44] F. Mormann, R.G. Andrzejak, C.E. Elger, e K. Lehnertz. Seizure prediction: the long and winding road . *Brain*, 130:314–333, 2007.
- [45] F. Mormann, T. Kreuz, R.G. Andrzejak, P. David, K. Lehnertz, e C.E. Elger. Epileptic seizures are preceded by a decrease in synchronization. *Epilepsy Research*, 53:173– 185, 2003.
- [46] Kennedy M.P. Chaos in the Colpitts oscillator. *IEEE trans. on circuits and systems*, 41:771–774, 1994.
- [47] L. Orosco, A.G. Correa, e E.L. Leber. *Epileptic seizures detection based on empirical mode decomposition of EEG signals.* 2011.
- [48] J.P. Pijn, J. Van Neerven, A. Noest, e F.H. Lopes da Silva. Chaos or noise in EEG signals; dependence on state and brain site. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 79:371–381, 1991.
- [49] A. Pikovsky, M. Rosenblum, e J. Kurths. *Synchronization A Universal Concept in Nonlinear Sciences*. 2001.
- [50] W.S. Pritchard and D.W. Duke. Measuring chaos in the brain: a tutorial review of EEG dimension estimation. *brain and cognition*, 27:353–397, 1995.
- [51] S. Rinaldi. *Dinamica non lineare e caos deterministico*, volume 23 of *Gruppo Nazionale di Bioingegneria*. 2004.
- [52] S. Rinaldi. Appunti del corso 'complessitá nei sistemi e nelle reti', pt. I, 2010. AA 2010-2011.
- [53] L.A. Scuro. *Medicina Interna, Fisiopatologia e Clinica*, volume 3 of *Recentia in medicina*. 1997.

- [54] S. Sedra and K. Smith. Microelectronic Circuits. 1998. 4th edition.
- [55] M.G. Signorini and M. Ferrario. *Metodi per l'analisi non lineare di serie temporali*, volume 23 of *Gruppo Nazionale di Bioingegneria*. 2004.
- [56] A. Spiegler, S.J. Kiebel, F.M. Atay, e T.R. Knösche. Bifurcation analysis of neural mass models: Impact of extrinsic inputs and dendritic time constants. *NeuroImage*, 52:1041–1058, 2010.
- [57] A. Spiegler, T.R. Knösche, K. Schwab, J. Haueisen, e Atay F.M. Modeling Brain Resonance Phenomena Using a Neural Mass Model. *PLoS Computational Biology*, 7:e1002298, 2011.
- [58] C.J. Stam. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: Review of an emerging field. *Clinical Neurophysiology*, 116:2266–2301, 2005.
- [59] A.M. Turing. Computing Machinery and Intelligence. Mind, 49:433–460, 1950.
- [60] M. Ursino, F. Cona, e M. Zavaglia. The generation of rhythms within a cortical region: Analysis of a neural mass model. *NeuroImage*, 52:1080–1094, 2010.
- [61] L. van Veen and D.T.J. Liley. Chaos via Shilnikov's Saddle-Node Bifurcation in a Theory of the Electroencephalogram. *Physical Review Letters*, 97:208101, 2006.
- [62] P. Vitali. Neurovascular events underlying functional neuroimaging methods. 2009.
- [63] F. Wendling, F. Bartolomei, J.J. Bellanger, e P. Chauvel. Epileptic fast activity can be explained by a model of impaired GABAergic dendritic inhibition. *European Journal* of Neuroscience, 15:1499–1508, 2002.
- [64] F. Wendling, J.J. Bellanger, F. Bartolomei, e P. Chauvel. Relevance of nonlinear lumped-parameter models in the analysis of depth-EEG epileptic signals. *Biological Cybernetics*, 83:367–378, 2000.
- [65] H. Whitney. Differentiable manifolds. Ann. Math., 37:645–680, 1936.
- [66] H.R. Wilson and J.D. Cowan. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. *Biophysical Journal*, 12:1–24, 1972.
- [67] H. Yang, Y. Wang, C.J. Wang, e Tai H.M. Correlation dymension of EEG changes during mental tasks. In proceedings of the 26th annual international conference of the IEEE EMBS, 2004.

[68] M. Zavaglia, L. Astolfi, F. Babiloni, e 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 Method*, 157:317–329, 2006.