

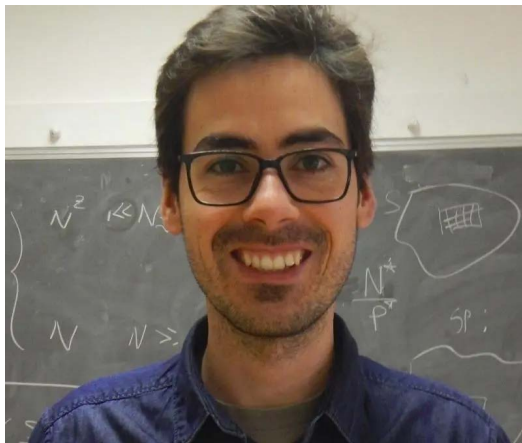
Padova, 28 giugno 2022

TEORIE DELLA FISICA APPLICATE ALLE NEUROSCIENZE

Predizione dei deficit neurologici nell'ictus attraverso modelli biofisici computerizzati dell'attività del cervello

I meccanismi fondamentali alla base delle dinamiche dell'attività cerebrale sono ancora in gran parte sconosciuti. La loro conoscenza potrebbe aiutare a comprendere la risposta del cervello a condizioni patologiche, come le lesioni cerebrali (ictus). Nonostante gli sforzi della comunità scientifica, i meccanismi alla base del recupero funzionale e comportamentale dei pazienti colpiti da ictus sono ancora poco conosciuti. Lo studio "[Recovery of neural dynamics criticality in personalized whole brain models of stroke](#)" pubblicato su «**Nature Communications**», frutto di una collaborazione internazionale tra fisici, neurologi e psicologi, a cura di **Rodrigo Rocha, Loren Kocillari, Samir Suweis, Michele De Grazia, Michel Thiebaut De Schotten, Marco Zorzi e Maurizio Corbetta**, propone la teoria della criticità cerebrale per spiegare le relazioni fra alterazioni cerebrali e funzione nei pazienti neurologici.

In fisica è noto da tempo che certi sistemi si trovano tra l'ordine e il caos in uno stato così detto "critico". In un materiale ferromagnetico, per esempio, i dipoli magnetici si allineano con i loro vicini per formare piccoli campi magnetici locali. La disposizione casuale delle loro direzioni impedisce la formazione di campi più grandi. Quando però il materiale viene raffreddato alla temperatura critica, i campi si allineano in domini di dimensioni sempre più grandi. Una volta raffreddato fino a raggiungere una temperatura "critica", i dipoli si allineano in tutto il materiale formando un campo unico. Le criticità come la transizione di fase ferromagnetica hanno caratteristiche distintive.



Rodrigo Rocha

Le criticità sono state usate per descrivere molti fenomeni, dai ferromagneti ai terremoti o alla frequenza cardiaca umana ed è stato mostrato che anche il cervello potrebbe operare in prossimità di un punto critico, in cui tutti o buona parte dei neuroni hanno un comportamento collettivo e coordinato, che fornirebbe al sistema delle funzionalità ottimali, legate per esempio all'efficienza nella trasmissione delle informazioni, o alla velocità di risposta a stimoli

esterni.

Se la criticità è effettivamente una proprietà fondamentale dei cervelli sani, allora le disfunzioni neurologiche alterano questa configurazione dinamica ottimale. Alcuni studi hanno riportato un'alterazione della criticità durante le crisi epilettiche, il sonno a onde lente, l'anestesia e la malattia di Alzheimer. Tuttavia, un test cruciale di questa ipotesi sarebbe quella

di mostrare che alterazioni locali dell'architettura strutturale e funzionale del cervello causano anche una perdita di "criticità" del sistema. Inoltre, se le alterazioni miglioreranno nel tempo, per esempio per una attività di fisioterapia, allora dovremmo osservare parallelamente il recupero della criticità. Un'altra previsione è che se la criticità è essenziale per il comportamento, allora la sua alterazione dopo una lesione focale deve essere correlata alla disfunzione comportamentale e al recupero della funzione. Infine, i cambiamenti nella criticità dovrebbero anche essere correlati ai meccanismi di plasticità che sono alla base del recupero.

"L'obiettivo del presente lavoro è stato quello di affrontare queste importanti domande attraverso un approccio interdisciplinare che combina neuroimmagini, neuroscienze computazionali, fisica statistica e metodi di scienza dei dati", spiega **Rodrigo Rocha** (Dipartimento di Fisica dell'Università Federale di Santa Catarina, Florianópolis, Brasile). "Abbiamo esaminato come le lesioni cerebrali modifichino la criticità utilizzando un nuovo approccio personalizzato di modellizzazione dell'intero cervello. La teoria modella le dinamiche cerebrali individuali (cioè di un singolo paziente) sulla base di reti di connettività anatomica del cervello reali. Abbiamo studiato longitudinalmente una coorte di partecipanti sani e colpiti da ictus misurando sia la loro connettività anatomica che l'attività funzionale del cervello (attraverso la risonanza magnetica funzionale, nota come fMRI). Per questi individui, infine, avevamo anche a disposizione i risultati di test comportamentali. Abbiamo trovato - **continua Rocha** - che i pazienti colpiti da ictus presentano, a distanza da tre mesi dall'ictus, livelli ridotti di attività neurale, della sua variabilità, e della forza delle connessioni funzionali. Tutti questi fattori contribuiscono a una perdita complessiva di criticità che però migliora nel tempo con il recupero del paziente. Dimostriamo inoltre che i cambiamenti nella criticità predicono il grado di recupero comportamentale e dipendono in modo rilevante da specifiche connessioni della sostanza bianca. In sintesi, il nostro lavoro descrive un importante progresso nella comprensione dell'alterazione delle dinamiche cerebrali e delle relazioni cervello-comportamento nei pazienti neurologici".



Maurizio Corbetta

"Questi risultati dimostrano che modelli dinamici al computer sull'intero cervello possono essere utilizzati per tracciare e prevedere il recupero dell'ictus a livello di singolo paziente; questo apre la possibilità di utilizzare questi metodo per misurare l'effetto di terapie quali la riabilitazione o la stimolazione non-invasiva" **conclude Maurizio Corbetta**, Direttore del Padova Neuroscience Center (PNC) dell'Università di Padova e della Clinica Neurologica Azienda Ospedale Università Padova, e ricercatore del Venetian Institute of Molecular Medicine (VIMM).

Questa ricerca è stata finanziata dal Research, Innovation and Dissemination Center per Neuromathematics (FAPESP) and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Brasil; European Research Council (ERC) H2020 (grant# 818521); Italian Ministry of Health (Grant# RF-2013-02359306); M.C. by the Italian Ministry of Research Departments of Excellence (2017-2022), CARIPARO foundation (Grant #55403), Italian Ministry of Health (Grant# RF-2018-12366899; RF-2019-12369300), H2020-SC5-2019-2 (Grant # 869505); H2020-SC5-2019-2 (Grant # 869505).

Link alla ricerca: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-30892-6>

Titolo: *“Recovery of neural dynamics criticality in personalized whole brain models of stroke”* - «Nature Communications» 2022

Autori: Rodrigo P. Rocha, Loren Koçillari, Samir Suweis, Michele De Filippo De Grazia, Michel Thiebaut de Schotten, Marco Zorzi & Maurizio Corbetta

COMPUTER MODELS OF INJURED BRAINS PREDICT NEUROLOGICAL DEFICITS IN STROKE

The fundamental mechanisms underlying the dynamics of brain activity are still largely unknown. Their knowledge could help understand the brain's response to pathological conditions, such as brain injury (strokes). Despite the efforts of the scientific community, the neural mechanisms underlying the functional and behavioral recovery of stroke patients are still poorly understood.

The study *['Recovery of neural dynamics criticality in personalized whole brain models of stroke'](#)* published in Nature Communications, fruit of an international collaboration between physicists, neurologists, and psychologists, by Rodrigo Rocha, Loren Kocillari, Samir Suweis, Michele De Grazia, Michel Thiebaut De Schotten, Marco Zorzi and Maurizio Corbetta, proposes the theory of brain criticality to explain brain-behaviour relationships in neurological patients.

Interdisciplinary research in neuroscience, inspired by statistical physics, has suggested that healthy brain's neural dynamics operate at a critical state (i.e., in the vicinity of a critical phase transition between order and disorder) that provides optimal functional capabilities. If criticality is indeed a fundamental property of healthy brains, then neurological dysfunctions shall alter this optimal dynamical configuration. Some studies have reported disrupted criticality during epileptic seizures, slow-wave sleep, anesthesia, and Alzheimer's disease. However, a crucial test of the hypothesis requires showing alterations of criticality after focal brain injury that cause local alterations of the brain's structural and functional architecture. Furthermore, these alterations shall improve over time in parallel to recovery. Another prediction is that if criticality is essential for behaviour, then its alteration after focal injury shall relate to behavioural dysfunction and recovery of function. Finally, changes in criticality should also correlate with plasticity mechanisms that underlie recovery.

"The aim of the present work was to address these important questions through an interdisciplinary approach combining neuroimaging, computational neuroscience, statistical physics, and data science methods", **explain Rodrigo Rocha** (Department of Physics of the Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil). "We examined how brain lesions change criticality using a novel personalized whole brain modelling approach. Our theoretical framework models individual (i.e., single patient) brain dynamics based on real structural connectivity networks. We studied longitudinally a cohort of first-time stroke and healthy participants with neuropsychological tests, and diffusion weighted imaging (DWI) and functional MRI (fMRI) connectivity measures. We found that patients affected by stroke present at three months decreased levels of neural activity, decreased entropy, and decreased strength of functional connections. All these factors contribute to an overall loss of criticality that improves over time with recovery. We also show that changes in criticality predict the degree of behavioural recovery and critically depend on specific white matter connections. In summary, our work describes an important advance in understanding the alteration of brain dynamics as well as brain-behaviour relationships in neurological patients" **says Rodrigo Rocha**.

"Our results show that personalized whole brain computer models can be used to track and predict stroke recovery at the level of single patients, thereby opening promising paths for novel

interventions as computer models will allow to test the efficacy of different strategies to improve function" **concludes Maurizio Corbetta** (Department of Neuroscience and Padova Neuroscience, University of Padua, and Venetian Institute of Molecular Medicine).

R.P.R. was funded by Research, Innovation and Dissemination Center for Neuromathematics (FAPESP) and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Brasil, to RR; M.T.dS by European Research Council (ERC) H2020 (grant# 818521); M.D.F. and M.Z. the Italian Ministry of Health (Grant# RF-2013-02359306); M.C. by the Italian Ministry of Research Departments of Excellence (2017-2022), CARIPARO foundation (Grant #55403), Italian Ministry of Health (Grant# RF-2018-12366899; RF-2019-12369300), H2020-SC5-2019-2 (Grant # 869505); H2020-SC5-2019-2 (Grant # 869505).

Info sheet

Who: Department of Physics of the Federal University of Santa Catarina; Laboratory of Neural Computation Istituto Italiano di Tecnologia (Rovereto); Department of Physics and Astronomy of the University of Padua; Brain Connectivity and Behaviour Laboratory of the Sorbonne Universities; Groupe d'imagerie Neurofonctionnelle of the University of Bordeaux; Department of General Psychology of the University of Padua; IRCCS San Camillo Hospital Venice; Department of Neuroscience and Padova Neuroscience Center (PNC), of the University of Padua; and, Veneto Institute of Molecular Medicine (VIMM)

What: Interdisciplinary approach to study the role of brain criticality and brain-behavior relationships in neurological patients published in Nature Communications: *Recovery of neural dynamics criticality in personalized whole brain models of stroke*.

For information (contact details for professional use not to be published):

- Rodrigo P. Rocha, Universidade Federal de Santa Catarina (Florianópolis, Brazil), rodrigo.rocha@ufsc.br
- Maurizio Corbetta, Università di Padova, Veneto Institute of Molecular Medicine, maurizio.corbetta@unipd.it

Follow us on:

