

ANEXA 3

UNIVERSITATEA “BABEȘ-BOLYAI” CLUJ-NAPOCA

FACULTATEA DE FIZICĂ

SPECIALIZAREA FIZICĂ MEDICALĂ

LUCRARE DE LICENȚĂ

Coordonator științific

Dr. CS III. Maria Ercsey-Ravasz

Absolvent

Budulan-Rădulescu Ana-Maria

2025

ANEXA 4

UNIVERSITATEA "BABEȘ-BOLYAI" CLUJ-NAPOCA

FACULTATEA DE FIZICĂ

SPECIALIZAREA FIZICĂ MEDICALĂ

LUCRARE DE LICENȚĂ

**DETECTAREA EFECTULUI ALCOOLULUI PRIN ANALIZA REȚELELOR
FUNCȚIONALE CEREBRALE EXTRASE DIN DATE fMRI**

Coordonator științific

Dr. CS III. Maria Ercsey-Ravasz

Absolvent

Budulan-Rădulescu Ana-Maria

Cuprins

ABSTRACT	4
INTRODUCERE	6
1. NOȚIUNI TEORETICE	7
1.1 INTRODUCERE ÎN NEUROȘTIINȚĂ.....	7
1.2 Parcurusul istoric al neuroștiinței.....	8
1.3 Aplicabilitatea neuroștiinței în medicină.....	9
2. SISTEMUL NERVOS	10
3. CREIERUL UMAN.....	12
3.2 Funcțiile creierului	13
3.3 Organizarea corticală.....	14
3.4. Evoluția istorică a tehnicii fMRI.....	15
4. PRINCIPIUL DE FUNCȚIONARE AL IMAGISTICII PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ FUNCȚIONALĂ.....	16
4.1 Semnalul BOLD	16
5. ROLUL IMAGISTICII PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ FUNCȚIONALĂ ÎN NEUROȘTIINȚE	17
6. PARTICULARITĂȚI fMRI COMPARATIV CU RMN	19
7. REȚELE NEURONALE	24
8. ANALIZA STATISTICĂ A REȚELEI FUNCȚIONALE ÎN NEUROȘTIINȚĂ	26
8.1 Testul t.....	26
8.2 Betweenness centrality	27
9. INTERPRETAREA DATELOR EXPERIMENTALE.....	28
8.2. PROTOCOLUL DE ACHIZIȚIE A DATELOR.....	28
8.4. INTERPRETAREA REZULTATELOR EXPERIMENTALE	29
9. DISCUȚII	35
CONCLUZII:	36
DIRECȚII VIITOARE	37
ANAEXA 1	38
Bibliografie	40

ABSTRACT

This thesis investigates the effects of chronic alcohol consumption on brain function through the analysis of functional brain networks obtained from functional magnetic resonance imaging (fMRI) data. The study aims to detect topological alterations in brain connectivity using advanced graph theory metrics, with a particular focus on *betweenness centrality*, in order to identify key regions impacted by long-term alcohol exposure.

The theoretical foundation of the research includes core neuroscience concepts such as the structure and functionality of neurons, the organization of the human brain, and the principles of neuroplasticity. These concepts are crucial for understanding how chronic alcohol use can alter functional connectivity within the brain. Additionally, the study discusses the role of fMRI as a non-invasive imaging method that captures dynamic brain activity by monitoring blood oxygenation levels, as well as its advantages over conventional structural imaging techniques.

The methodological approach involves the use of a validated preclinical animal model—male rats selectively bred for a preference for alcohol. The experimental design includes a control group and a group exposed to voluntary ethanol consumption over a 30-day period. Resting-state fMRI scans were conducted before and after the exposure period to assess changes in functional connectivity.

The originality of this research lies in the application of thresholded correlation matrices to construct brain functional networks and in the analysis of *betweenness centrality* values for each brain region. By comparing the experimental and control groups, the study reveals region-specific differences in network centrality that would otherwise remain undetected in fully connected graphs. Notably, regions such as the insula, central amygdala, mediodorsal thalamic nucleus, and striatum exhibit significant alterations—either reduced or increased centrality—suggesting both functional degradation and compensatory reorganization mechanisms.

These findings highlight the potential of graph-based fMRI analysis as a sensitive tool for detecting subtle, yet significant, neurofunctional changes induced by alcohol. The results support the hypothesis that alcohol use disrupts communication pathways between key brain regions involved in emotion regulation, reward processing, executive control, and interoception. The identified network patterns could serve as candidate biomarkers for functional impairment and vulnerability in alcohol-related disorders.

Through its interdisciplinary approach—combining neuroscience, medical imaging, and computational network analysis—this thesis contributes to the understanding of the neurobiological impact of alcohol and opens new directions for diagnostic and therapeutic strategies in addiction research.

INTRODUCERE

Această lucrare urmărește investigarea modului în care consumul cronic de alcool influențează rețelele funcționale ale creierului, prin intermediul unui model preclinic validat ce utilizează imagistica funcțională de tip fMRI aplicată pe șobolani. Tema se situează la intersecția dintre neuroștiințele computaționale și analiza rețelelor complexe, vizând identificarea de potențiali biomarkeri funcționali specifici tulburărilor de consum de alcool.

Obiectivele principale ale prezentei lucrări sunt următoarele:

1. investigarea conectivității funcționale cerebrale la șobolani supuși expunerii cronice la alcool, în comparație cu un grup martor, prin analiza datelor fMRI
2. identificarea diferențelor funcționale între cele două grupuri prin aplicarea matricii de centralitate *betweenness*, obținută din grafuri construite pe baza matricilor de corelație
3. Proiectarea rezultatelor asupra regiunilor anatomice cerebrale cunoscute, pentru a facilita o interpretare neurobiologică precisă și relevantă
4. Evaluarea influenței pragului de filtrare aplicat corelațiilor asupra capacității de detecție a modificărilor funcționale dintre condiții.

Lucrarea este structurată în cinci capitole principale. Primul capitol oferă o prezentare generală a contextului științific și a fundamentelor teoretice privind rețelele cerebrale și conceptul de conectivitate funcțională. Capitolul al doilea detaliază datele experimentale utilizate, incluzând designul studiului, condițiile de achiziție a imaginilor rs-fMRI și organizarea grupurilor experimentale. În capitolul al treilea este descrisă metodologia aplicată: procesarea matricilor de corelație, construcția grafurilor funcționale și aplicarea metodelor cantitative de analiză a rețelelor. Capitolul al patrulea este dedicat prezentării rezultatelor experimentale, însoțite de vizualizări comparative și interpretări neuroanatomice relevante. Lucrarea se încheie cu al cincilea capitol, care sintetizează concluziile generale și propune direcții viitoare de cercetare.

Contribuția originală a acestei lucrări constă în aplicarea unei abordări cantitative de analiză a rețelelor funcționale asupra unui set de date fMRI preclinice, cu scopul de a evidenția modificările induse de consumul cronic de alcool în arhitectura topologică a creierului. Analiza se bazează pe măsura de centralitate *betweenness* și include evaluarea impactului pragurilor de filtrare a corelațiilor asupra sensibilității detecției diferențelor funcționale. Rezultatele obținute au fost ulterior mapate pe regiuni cerebrale standardizate, pentru a facilita interpretarea neurobiologică a modificărilor observate.

1. NOȚIUNI TEORETICE

1.1 INTRODUCERE ÎN NEUROȘTIINȚĂ

Neuroștiința este un domeniu de cercetare științifică care se ocupă cu studiul sistemului nervos, inclusiv al creierului, măduvei spinării și nervilor periferici. Scopul neuroștiinței este să înțeleagă modul în care sistemul nervos funcționează, cum se dezvoltă și cum influențează comportamentul, gândurile și emoțiile noastre. Neuroștiința împletește cunoștințe și metode din diverse discipline, inclusiv biologie, psihologie, chimie, fizică și informatică, pentru a explora mecanismele intricate ale creierului.

Neuroștiința studiază structura și funcționarea neuronilor la diferite niveluri, de la nivelul molecular și celular până la nivelul sistemelor și comportamentului. Cercetătorii investighează diverse aspecte ale sistemului nervos, inclusiv dezvoltarea sa, organizarea și plasticitatea (capacitatea de a se schimba și adapta). [7]

Cercetarea în neuroștiință implică o gamă largă de tehnici și abordări. Unele metode comune includ:

- *Imagistica neurologică*: tehnici precum imagistica prin rezonanță magnetică funcțională (fMRI), tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și electroencefalografia (EEG) permit cercearea și vizualizarea activității creierului și, totodată studiul modului în care diferite regiuni ale creierului sunt implicate în sarcini sau experiențe specifice.
- *Electrofiziologie*: implică înregistrarea activității electrice din creier sau din neuroni individuali. Tehnici precum electroencefalografia (EEG), electrocorticografia (ECoG) și înregistrările de la nivelul unei singure celule oferă informații despre ritmurile creierului, modelele de activitate neuronală și procesarea informațiilor.
- *Tehnici moleculare și celulare*: în cercetare se utilizează metode precum imunohistochimia, manipularea genetică și optogenetica pentru a studia componentele moleculare și celulare ale sistemului nervos. Aceste tehnici ajută la identificarea neurotransmițătorilor, receptorilor și genelor implicate în funcționarea neuronală.
- *Experimente comportamentale*: prin studierea modelelor animale sau a participanților umani, experimental se poate observa și măsura comportamentul pentru a înțelege cum influențează sistemul nervos acțiunile, gândurile și emoțiile. Aceasta poate implica sarcini precum teste de memorie, experimente și multe altele. [10]



1.1 Rețele neuronale [12]

1.2 Parcursul istoric al neuroștiinței

Neuroștiința, sau știința sistemului nervos, are origini care se întind pe o perioadă lungă de timp și implică contribuțiile unor cercetători și descoperiri din diferite domenii de studiu. Trece în revistă începuturile neuroștiinței în cele ce urmează.

Încă din antichitate creierul uman a reprezentat un instrument de studiu pentru omenire. Printre primii care au analizat structura și componentele sistemului nervos au fost grecii antici, încercând să înțeleagă cum funcționează acesta, căutând, totodată, o explicație pentru tulburările neuronale. Filozoful grec, Aristotel s-a raportat la creier ca fiind "un mecanism de răcire a sângelui".

Între anii 1824-1880 Pierre Paul Broca, medic și anatomist francez, concluzionează implicațiile părților creierului în diferite funcții.

De exemplu, partea creierului cunoscută sub denumirea de "aria lui Broca" prezintă importanță majoră în funcțiile de vorbire. Deteriorarea acestei zone în urma unui accident vascular cerebral poate duce la "afazia lui Broca", afecțiune ce afectează coerența discursului.

În secolul al XIX-lea, cercetătorii au început să investigheze rolul electricității în corpul uman. Luigi Galvani a realizat experimente cu mușchii de broască și a demonstrat că contracțiile lor pot fi induse de electricitate. Acest lucru a dus la dezvoltarea conceptului de "bioelectricitate"

și a pus bazele pentru înțelegerea comunicării neuronale ulterioare. În decursul aceluiași secol, Santiago Ramón y Cajal și alți cercetători au descoperit și au descris neuronul ca unitatea fundamentală de bază a sistemului nervos. Cajal a elaborat teoria sinaptică, care sugera că comunicarea între neuroni are loc la nivelul unor joncțiuni specializate numite sinapse.

În secolul al XX-lea, avansul tehnologic a permis cercetătorilor să studieze sistemul nervos în moduri mai precise și sofisticate. Apariția electroencefalografiei (EEG), imagisticii cerebrale (fMRI, RMN, CT, PET-CT și multe altele) și a metodelor de înregistrare a activității neuronale a deschis noi orizonturi în înțelegerea creierului și a funcționării sistemului nervos.

Astăzi, neuroștiința este un domeniu vast și interdisciplinar, care implică cercetări în domenii precum neuroanatomie, neurofiziologie, neurochimie, neurofarmacologie, neuroimagistică și neuropsihologie.

Avansurile din neuroștiință au avut un impact semnificativ în înțelegerea și tratarea bolilor și tulburărilor sistemului nervos, precum și în dezvoltarea inteligenței artificiale inspirate din creier. [13]

1.3 Aplicabilitatea neuroștiinței în medicină

Neuroștiința modernă joacă un rol esențial în explorarea mecanismelor fundamentale ale creierului și în aplicarea acestor cunoștințe în înțelegerea, diagnosticarea și tratarea unor afecțiuni frecvente, care afectează atât sistemul nervos central, cât și funcționarea cognitivă și comportamentală a individului. Datorită progreselor în domenii precum imagistica cerebrală, neurofiziologia și genetica, cercetările neuroștiințifice oferă perspective valoroase asupra unor tulburări cu impact semnificativ asupra sănătății publice.

Printre aceste afecțiuni se numără:

- **Tulburarea de deficit de atenție și hiperactivitate (ADHD)**, pentru care neuroștiința a evidențiat disfuncții în circuitele dopaminergice și în rețeaua fronto-striatală, contribuind la dezvoltarea de tratamente farmacologice și intervenții comportamentale personalizate.
- **Tumorile cerebrale**, unde tehnici precum imagistica prin rezonanță magnetică funcțională (fMRI) și cartografierea intraoperatorie ajută la localizarea precisă a leziunilor și la protejarea funcțiilor esențiale în timpul intervenției chirurgicale.
- **Epilepsia**, în care neuroștiința oferă o înțelegere detaliată a rețelelor neuronale hiperexcitabile, facilitând terapii chirurgicale, neurostimulare și control farmacologic individualizat.

- **Tulburările autoimune ale sistemului nervos**, unde amintim scleroza multiplă, în care cercetările asupra inflamației și demielinizării permit monitorizarea bolii și dezvoltarea de tratamente imunomodulatoare.
- **Sindromul Down**, în cazul căruia studiile genetice și neurocognitive contribuie la înțelegerea întârzierilor în dezvoltarea mentală și la elaborarea programelor educaționale adaptate.
- **Tulburările din spectrul autist (TSA)**, unde neuroimagistica a evidențiat conectivitate anormală între diferite rețele cerebrale, oferind o bază neurobiologică pentru diagnostic precoce și intervenție timpurie.
- **Sechelele accidentului vascular cerebral (AVC)**, precum afazia sau pierderea limbajului, în care neuroștiința are un rol central în cartografierea plasticității neuronale și în recuperarea funcțională prin terapie logopedică și stimulare transcraniană. [14]

Printr-o mai bună înțelegere a factorilor neurologici pot fi dezvoltate strategii de prevenție și tartare a afecțiunilor neuronale. Totodată evoluția tehnologică și științifică conferă suport pentru extinderea domeniului medical și farmaceutic.

Prin urmare, neuroștiința nu doar că aprofundează înțelegerea funcționării normale și patologice a creierului, dar furnizează și baze științifice solide pentru inovațiile terapeutice în neurologie și psihiatrie.

2. SISTEMUL NERVOS

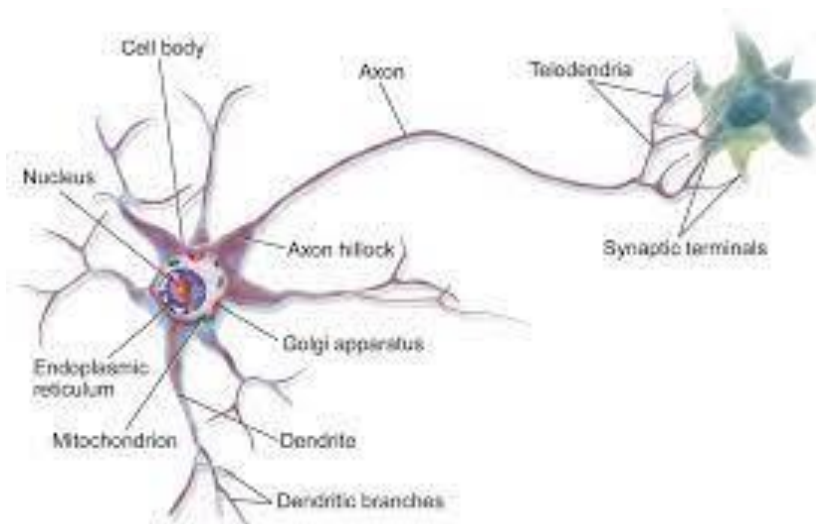
Numit și rețeaua biologică fundamentală, sistemul nervos coordonează și reglează activitatea întregului organism, permițând răspunsuri rapide la stimuli interni și externi. Sistemul nervos central și sistemul nervos periferic reprezintă componentele principale ale sistemului nervos. Acesta este extrem de complex și este alcătuit din miliarde de celule nervoase numite neuroni, care comunică între ei prin semnale electrice și chimice. Neuronii sunt elementele fundamentale ale sistemului nervos și au structuri și funcții specializate care le permit să proceseze și să transmită informații.

Considerat unitatea de bază a sistemului nervos, neuronul este celula specializată în transmiterea impulsurilor electrice. Aceste celule sunt interconectate prin sinapse, folosind neurotransmițători precum dopamina, glutamatul sau GABA.

Activitatea colectivă a neuronilor poate fi modelată folosind concepte din fizica sistemelor dinamice și poate fi analizată ca o rețea complexă.

Din punct de vedere anatomic și funcțional, el este alcătuit din următoarele componente principale:

- *Corpul celular*, sau *soma* care conține organellele celulare și nucleul, reprezintă centrul metabolic al neuronului și integrează semnalele electrice primite de la dendrite generând astfel un potențial de acțiune.
- *Dendritele* sunt ramificații scurte și multiple care recepționează semnale chimice sau electrice de la alți neuroni, transmițând informația către corpul celular. Suprafața dendritică este recunoscută ca fiind adesea acoperită de spini dendritici care formează sinapse.
- *Axonul* transmite impulsul nervos de la corpul celular către alte celule precum neuroni, mușchi sau glande. În general, debutează dintr-o zonă specializată numită conul axonal, fiind recunoscut, datorită formei sale, drept "coada neuronului"
- *Teaca de mielină* susține conducerea rapidă a impulsului nervos prin conducție saltatorie, adică transmite impulsul între nodurile Ranvier, fiind învelișul lipidic ce izolează axonul. Este produs de celulele gliale, și anume: oligodendrocite în Sistemul Nervos Central și celule Schwann în Sistemul Nervos Periferic. Un aspect important de reținut este că nu toți axonii sunt mielinizați.
- *Nodurile Ranvier* sunt spații neacoperite de mielină, dispuse la intervale regulate de-a lungul axonului, constituind, totodată, spațiul de regenerare al potențialelor de acțiune.
- *Axonii terminali* sunt reprezentați de ramificațiile finale ale axonului și conțin neurotransmițători sub formă de vezicule sinaptice. Împreună cu alți neuroni sau celule efectoare formează sinapse.



2.1 Neuronul [18]

3. CREIERUL UMAN

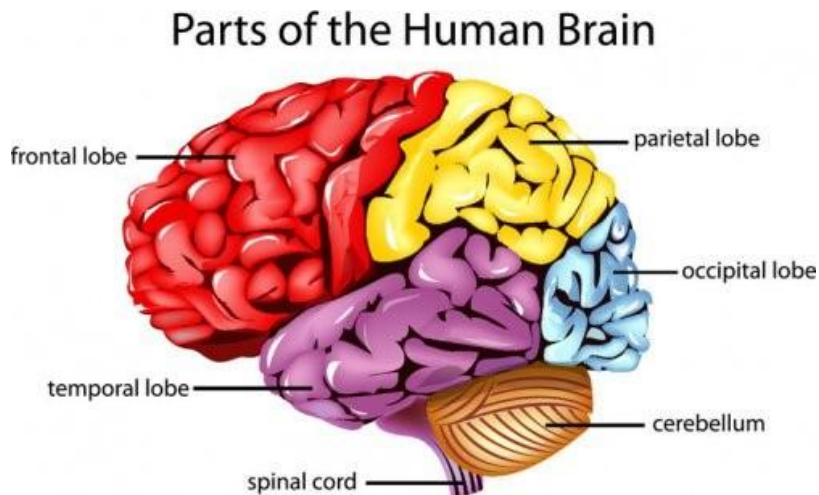
Creierul reprezintă cea mai importantă componentă a sistemului nervos central, fiind responsabil pentru funcționarea întregului organism. Acesta recepționează diferiți stimuli pe care îi procesează apoi cu ajutorul neurotransmițătorilor.

3.1. Structura creierului uman

Cele două emisfere ale creierului – emisfera stângă și dreaptă – sunt împărțite în diviziuni anatomice și funcționale, cunoscute și sub denumirea de "lobi".

Lobul frontal, răspunzător de procesul de vorbire, planificare, capacitatea de concentrare dar și coordonarea mișcării, centralizează și o memorie de scurtă durată.

Pe de altă parte, lobul parietal corespunde fenomenelor psihice provocate de o excitație fiziologică precum auzul, văzul, mișcarea sau orientarea spațială. Tot acesta este responsabil de receptarea durerii, temperaturii și cunoașterii senzoriale. În timp ce lobul occipital evocă asociații vizuale și distinge culori, lobul temporal identifică stimuli olfactivi permițând recunoașterea fețelor umane și asigură interpretarea corectă a vorbirii. [4,6]



3.1 Structura creierului uman. [19]

3.2 Funcțiile creierului

Creierul este organul central al sistemului nervos ce controlează și coordonează o gamă largă de funcții în corpul uman. Câteva dintre principalele funcții ale creierului sunt următoarele:

- a) *Controlul motor* – creierul este responsabil de controlul mișcărilor voluntare și involuntare ale corpului, transmițând semnale către mușchi pentru a iniția și coordona mișcările prin intermediul sistemului nervos central.
- b) *Procesarea senzorială* se referă la faptul că informațiile senzoriale provenite de la diferite organe de simț precum ochii, urechile, nasul, limba și pielea sunt primite și procesate de creier. Această funcție include percepția vederii, auzului, mirosului, gustului și a senzațiilor tactile.
- c) *Gândire și conștiință* – creierul reprezintă centrul proceselor cognitive, inclusiv gândirea, memorarea, raționamentul, atenția și luarea deciziilor. De asemenea, este implicat în dezvoltarea și exprimarea emoțiilor și în controlul conștiinței și a stării de veghe.
- d) *Limba și vorbire* evidențiem implicarea cerebelului în procesul de înțelegere și producere a limbajului. Zonele specifice ale creierului, cum ar fi aria Broca și aria Wernicke, sunt implicate în procesele legate de vorbire, înțelegerea limbajului și comunicare.
- e) *Reglarea funcțiilor vitale* este în dependență cu creierul controlând astfel funcțiile vitale esențiale, cum ar fi respirația, ritmul cardiac, tensiunea arterială și temperatura corpului. Aceste funcții sunt controlate de către părțile creierului implicate în sistemul nervos autonom.

- f) *Controlul memoriei și învățării* include codificarea, stocarea și recuperarea informațiilor, precum și capacitatea de a învăța și a forma noi conexiuni neuronale.
- g) *Reglarea stării de spirit* evidențiază importanța creierului în reglarea stării psihologice și a emoțiilor. Diferite regiuni ale creierului sunt implicate în producerea și reglarea neurotransmițătorilor și substanțelor chimice responsabile de starea de spirit. [2,5]

Acestea sunt doar câteva exemple ale funcțiilor complexe pe care le îndeplinește creierul uman. Înțelegerea deplină a funcțiilor creierului continuă să fie un subiect de cercetare intensivă în domeniul neuroștiințelor.

3.3 Organizarea corticală

Constituind cea mai complexă structură a sistemului nervos central, cortexul cerebral, reprezintă stratul exterior al emisferelor cerebrale și are un rol esențial în funcțiile cognitive precum: percepție senzorială, limbaj, memorie, raționament, planificare și control motor voluntar. Acesta este organizat în pliuri numite girusuri (creste) și santuri (sulci), care cresc suprafața totală a cortexului, fiind alcătuit din substanță cenușie, compusă din corpuri neuronale.

Cortexul este subdivizat în patru lobi principali cu funcții și roluri bine definite, – lobul frontal, lobul parietal, lobul temporal și lobul occipital – fiecare cu funcții și roluri bine definite. De exemplu, partea a lobului frontal, cortexul prefrontal, are un rol esențial în procesele executive precum planificare, gândire logică, control al impulsurilor și luarea deciziilor. Este considerat sediul "funcțiilor superioare" și este profund afectat de consumul excesiv de alcool, care poate duce la impulsivitate, comportamente dezorganizate și afectarea judecării.

Totodată, un aspect esențial în funcția corticală este reprezentat de plasticitatea neuronală, adică capacitatea de a se reorganiza structural și funcțional ca răspuns la experiențe, învățare sau leziuni. Cu ajutorul tehnicilor de imagistică prin rezonanță magnetică funcțională, s-a demonstrat că, în condiții de reabilitare cognitivă sau abținere de la alcool, unele regiuni corticale pot înregistra o activare crescută compensatorie, ceea ce susține potențialul de recuperare.

Așadar, cortexul cerebral este substratul structural al celor mai importante funcții cognitive umane, iar studiul acestuia prin metode precum rezonanța magnetică funcțională oferă perspective valoroase în înțelegerea tulburărilor neurologice și a impactului substanțelor precum alcoolul asupra funcțiilor mentale. Integrând cunoștințele despre organizarea corticală cu date

funcționale, se pot contura strategii mai eficiente de prevenție și tratament al afecțiunilor neurocognitive.

Corpii neuronali, cunoscuți și sub denumirea de soma sau pericarion, reprezintă unitatea structurală și funcțională de bază a sistemului nervos, adăpostind nucleul și principalele organite celulare (mitocondrii, ribozomi, aparatul Golgi). Prin intermediul acestor structuri este asigurat metabolismul celular, sinteza proteinelor și integrarea semnalelor nervoase. Densități mari de corpi neuronali sunt localizate în substanța cenușie a creierului regăsindu-se cu precădere în cortexul cerebral și nucleii bazali. Activitatea corpurilor neuronali este reflectată indirect în imagistica prin rezonanță magnetică funcțională prin semnalul BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*), deoarece un neuron activ consumă mai mult oxigen.

3. 4. Evoluția istorică a tehnicii fMRI

Imagistica prin rezonanță magnetică funcțională începe să capete contur în anii '90, fiind strâns legată de dezvoltarea tehnologiei imagisticii prin rezonanță magnetică nucleară. De-a lungul ultimelor decenii, aceasta metodă de imagistică medicală a progresat semnificativ prin complexitatea studiilor de conectivitate funcțională, care au explorat interacțiunile dintre diferite regiuni cerebrale și au dezvăluit rețele neuronale implicate în procesele cognitive și emoționale. Odată cu trecerea timpului, au fost puse bazele analizei cu unități de măsură spațiale (voxeli) pentru evaluarea și interceptarea corectă a datelor.

În prezent, imagistica prin rezonanță magnetică funcțională este o metodă indispensabilă în cercetarea creierului uman, facilitând investigarea proceselor cognitive, emoționale și patologice, precum și dezvoltarea și evaluarea intervențiilor terapeutice. Această metodă nu conține să fie o sursă valoroasă de informații pentru înțelegerea complexității celei mai importante părți a sistemului nervos central. [10,8]

4. PRINCIPIUL DE FUNCȚIONARE AL IMAGISTICII PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ FUNCȚIONALĂ

4.1 Semnalul BOLD

Semnalul BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) constituie principiul de bază care stă la fundamentul imagisticii prin rezonanță magnetică funcțională (fMRI) și apare ca urmare a cuplajului neurovascular, un proces prin care activitatea neuronală intensificată într-o anumită zonă a creierului determină creșterea fluxului local de sânge oxigenat reflectând modificările locale ale raportului dintre hemoglobina oxigenată și dezoxigenată din sângele cerebral, ca răspuns la activitatea neuronală. Hemoglobina oxigenată este diamagnetică și nu afectează semnalul RMN, în timp ce hemoglobina dezoxigenată este paramagnetică și scade intensitatea semnalului. Astfel, atunci când raportul dintre hemoglobina oxigenată și cea dezoxigenată crește, semnalul detectat prin fMRI se amplifică, indicând activitate funcțională crescută în acea regiune. Tehnica de imagistică prin rezonanță magnetică funcțională, poate estima indirect zonele cerebrale active în diverse condiții experimentale sau în repaus, prin măsurarea variațiilor semnalului detectat. În intervale de câteva secunde (de regulă 1-3 secunde), modificările detectate sunt transpuse în hărți de activare cerebrală, utile în investigarea răspunsului cognitiv, senzorial sau emoțional al subiecților. [5]

Așadar, semnalul BOLD indică activitatea neuronală indirect, bazându-se pe cuplajul neurovascular care reprezintă relația dintre activitatea electrică a neuronilor și răspunsul vaselor de sânge.

În cercetarea neuroștiințifică semnalul BOLD oferă imagisticii prin rezonanță magnetică funcțională o serie de avantaje esențiale printre care enumerăm:

- *non-invazivitatea*, permițând repetarea acestei tehnici în condiții de siguranță datorită faptului că nu implică radiații sau folosirea unor substanțe de contrast pentru îmbunătățirea imaginilor obținute.
- *rezoluția spațială ridicată* care facilitează localizarea activității cerebrale cu precizie de ordinul milimetrilor.
- *evaluarea conectivității funcționale* prin tehnici de tip *resting-state fMRI*, permițând astfel investigarea rețelelor neuronale implicate în diferite funcții mentale.

- *Aplicabilitatea largă a acestei tehnici de imagistică permite observarea și cercetarea funcțiilor cognitive (precum memoria, atenția și limbajul), dar și evaluarea tulburărilor neurologice și psihiatrice în studiul clinic.*

Deși prezintă aplicabilitate extinsă, semnalul BOLD nu reflectă direct activitatea electrică a neuronilor, ci răspunsul vascular asociat acesteia, interpretarea rezultatelor fMRI putând fi astfel influențată. În plus, sensibilitatea semnalului la mișcarea subiectului implică condiții experimentale bine controlate.

Concluzionând, putem afirma că semnalul BOLD reprezintă fundamentul tehnologic care face posibilă investigarea funcției cerebrale în mod dinamic și nedistructiv, permițând atât înțelegerea mecanismelor cerebrale normale, cât și identificarea disfuncțiilor asociate cu tulburări precum ADHD, autism, schizofrenie, epilepsie, scleroză multiplă, tulburări de limbaj și boli neurodegenerative. Astfel tehnica de imagistică prin rezonanță magnetică funcțională conferă o perspectivă unică asupra funcționării creierului, constituind, în același timp, un instrument indispensabil în arsenalul cercetării neuroștiințifice moderne. [5]

5. ROLUL IMAGISTICII PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ FUNCȚIONALĂ ÎN NEUROȘTIINȚE

În domeniul neuroștiinței, importanța imagisticii prin rezonanță magnetică funcțională este evidențiată prin: localizarea funcțională a activității cerebrale, investigarea conexiunilor cerebrale, diagnosticarea și investigarea tulburărilor neurologice și psihiatrice, efectuarea studiilor de neurofeedback dar și prin avansarea cunoașterii despre creier.

În primul rând, imagistica prin rezonanță magnetică funcțională permite cercetătorilor să identifice zonele cerebrale implicate în diverse sarcini cognitive, cum ar fi atenția, memoria, limbajul, percepția sau controlul motor. Aceasta oferă o înțelegere mai profundă a modului în care creierul funcționează și cum sunt organizate rețelele sale. Prin intermediul fMRI, cercetătorii pot studia conexiunile funcționale între diferite regiuni cerebrale. Aceste conexiuni reflectă rețelele neuronale implicate în diverse procese cognitive și oferă informații despre interacțiunile dintre diferite părți ale creierului. Totodată, această metodă de imagistică este utilizată în cercetarea și diagnosticarea tulburărilor neurologice și psihiatrice, cum ar fi boala Alzheimer, accidentele vasculare cerebrale, tulburarea de stres posttraumatic sau schizofrenia. Aceasta poate ajuta la

identificarea modificărilor patologice ale activității cerebrale și la evaluarea eficacității tratamentelor.

În altă ordine de idei, imagistica prin rezonanță magnetică funcțională poate fi utilizată într-o abordare numită neurofeedback, în care indivizii învață să controleze activitatea creierului lor în timp real. Aceasta poate fi utilă în tratamentul anumitor tulburări, cum ar fi migrenele, ADHD sau anxietatea.

Pe de altă parte, a contribuit semnificativ la înțelegerea funcționării normale și disfuncționale a creierului uman. A ajutat la dezvoltarea teoriilor și modelelor despre procesele cognitive și emoționale și a oferit bazele pentru cercetarea ulterioară în domeniul neuroștiinței.

Este important de menționat că imagistica prin rezonanță magnetică funcțională are limitări și există aspecte care trebuie luate în considerare în interpretarea rezultatelor sale. Totuși, această tehnică continuă să fie esențială în studierea creierului uman și în avansarea cunoașterii noastre despre sistemul nervos central.

Rezoluția spațială a acestei metode de imagistică este limitată, iar imaginile obținute prin intermediul fMRI au o rezoluție în ordinea milimetrilor, ceea ce face dificilă identificarea activității neuronale la nivel individual de celule sau grupuri mici de neuroni. De asemenea, imagistica prin rezonanță magnetică funcțională este descrisă de o rezoluție temporală limitată.

Modificările în fluxul de sânge măsurate prin fMRI reflectă răspunsuri neurovasculare, care sunt mai lente în comparație cu activitatea neuronală directă. Aceasta face dificilă înregistrarea evenimentelor cerebrale la o scară temporală precisă. Interpretarea semnalelor fMRI poate fi dificilă și poate duce la ambiguități. De exemplu, activitatea cerebrală măsurată prin fMRI poate fi rezultatul mai multor procese neurale care au loc simultan în aceeași regiune a creierului. Prin urmare, deducerea exactă a funcției sau a proceselor neurale care stau la baza semnalelor măsurate poate fi dificilă. fMRI măsoară indirect activitatea neuronală prin modificările în fluxul de sânge și oxigenare. Aceasta poate crea o întârziere între activitatea neuronală reală și semnalul măsurat, deoarece procesul neurovascular necesită timp pentru a se dezvolta. De altfel, imagistica prin rezonanță magnetică funcțională este caracterizată de un nivel ridicat de sensibilitate la artefacte și mișcări. Cu alte cuvinte, este sensibilă la mișcarea subiectului sau alte semnale parazite care pot provoca distorsiuni în datele fMRI și pot influența interpretarea în mod corect a rezultatelor.

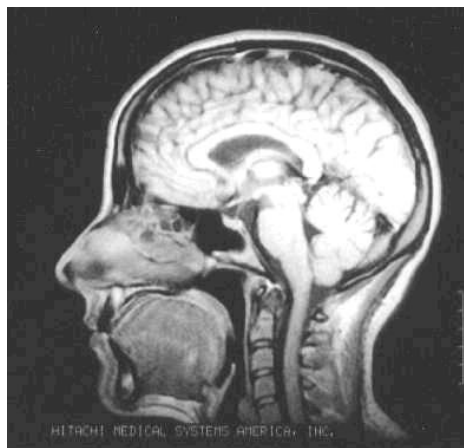
Este important să se recunoască aceste limitări în interpretarea rezultatelor obținute cu ajutorul imagisticii prin rezonanță magnetică funcțională și să se integreze cu alte tehnici și metode pentru a obține o înțelegere mai cuprinzătoare a funcționării creierului. [6]

6. PARTICULARITĂȚI fMRI COMPARATIV CU RMN

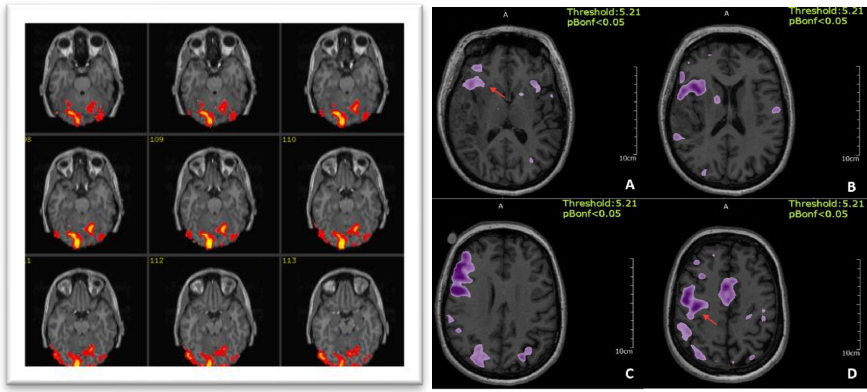
Imagistica prin rezonanță magnetică funcțională utilizează aceleași principii de bază ale fizicii atomice care se găsesc și în culisele scanării prin rezonanță magnetică nucleară, aplicate în contextul dinamicii cerebrale. Prin folosirea rezonanței magnetice nucleare (RMN) obținem imagini a structurii anatomice, în timp ce imaginile colectate cu ajutorul imagisticii prin rezonanță magnetică funcțională obținem informații privind funcția metabolică a structurilor biologice analizate. Această metodă permite înregistrarea activității funcționale a creierului prin detectarea indirectă a modificărilor locale ale fluxului sanguin cerebral, asociate cu activitatea neuronală.

În imagistica prin rezonanță magnetică funcțională (fMRI) se folosește un câmp magnetic static intens (de obicei între 1,5 și 7 Tesla) și unde radio pentru a manipula orientarea protonilor de hidrogen (care se află în moleculele de apă din țesuturi). Protonii sunt orientați aleatori în absența câmpului magnetic, iar sub influența acestuia sunt aliniați parțial, în timp ce aplicarea unui impuls magnetic determină o schimbare a stării de energie a protonilor. Când impulsul este oprit, protonii revin la poziția inițială, emițând semnale detectabile.

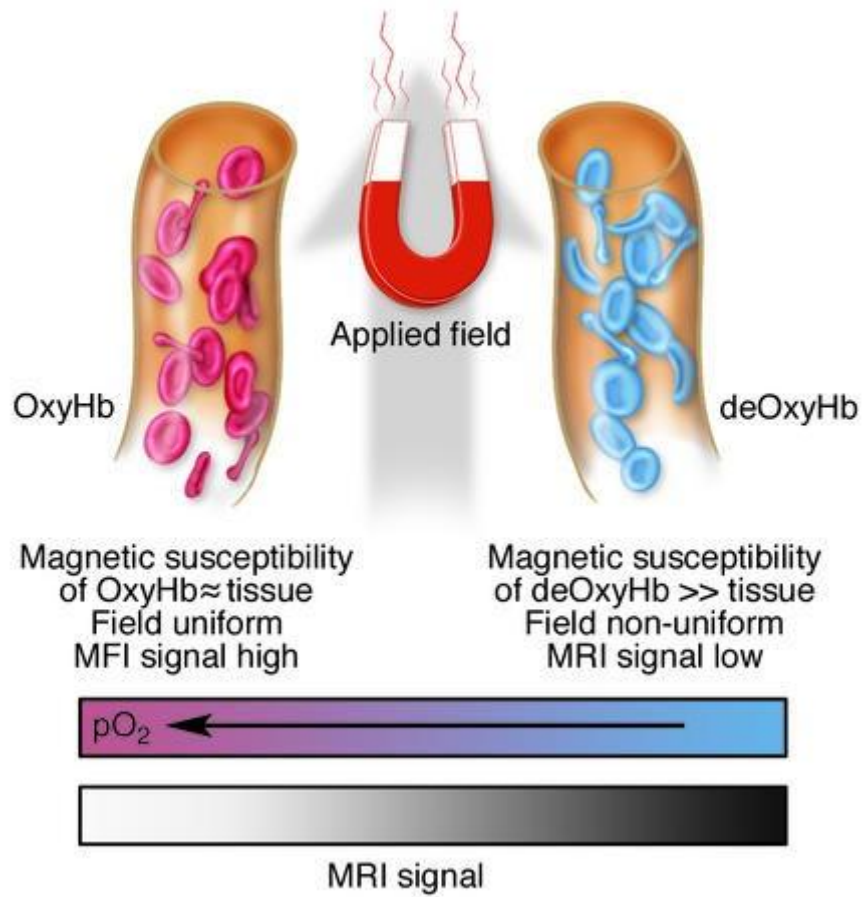
Semnalul obținut variază în funcție de densitatea protonilor, timpul de relaxare al țesuturilor (T1, T2), dar și de compoziția chimică locală. [5]



6.1 Imagine RMN [25]

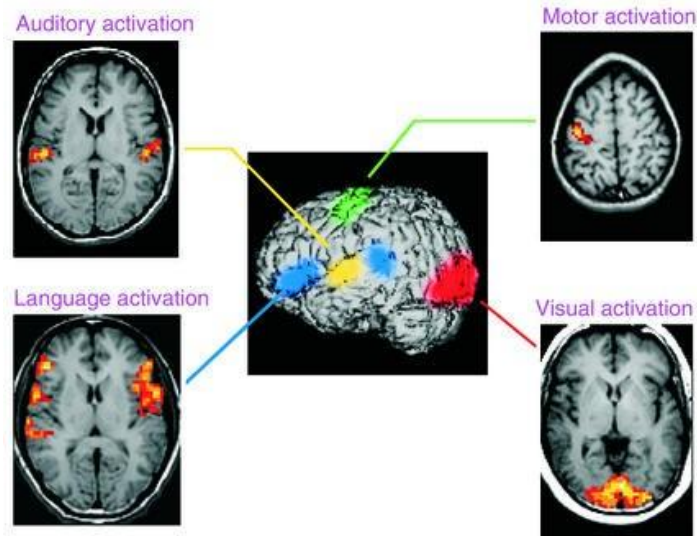


6.2 Detectarea semnalelor în regiunile afectate cu ajutorul fMRI [17]

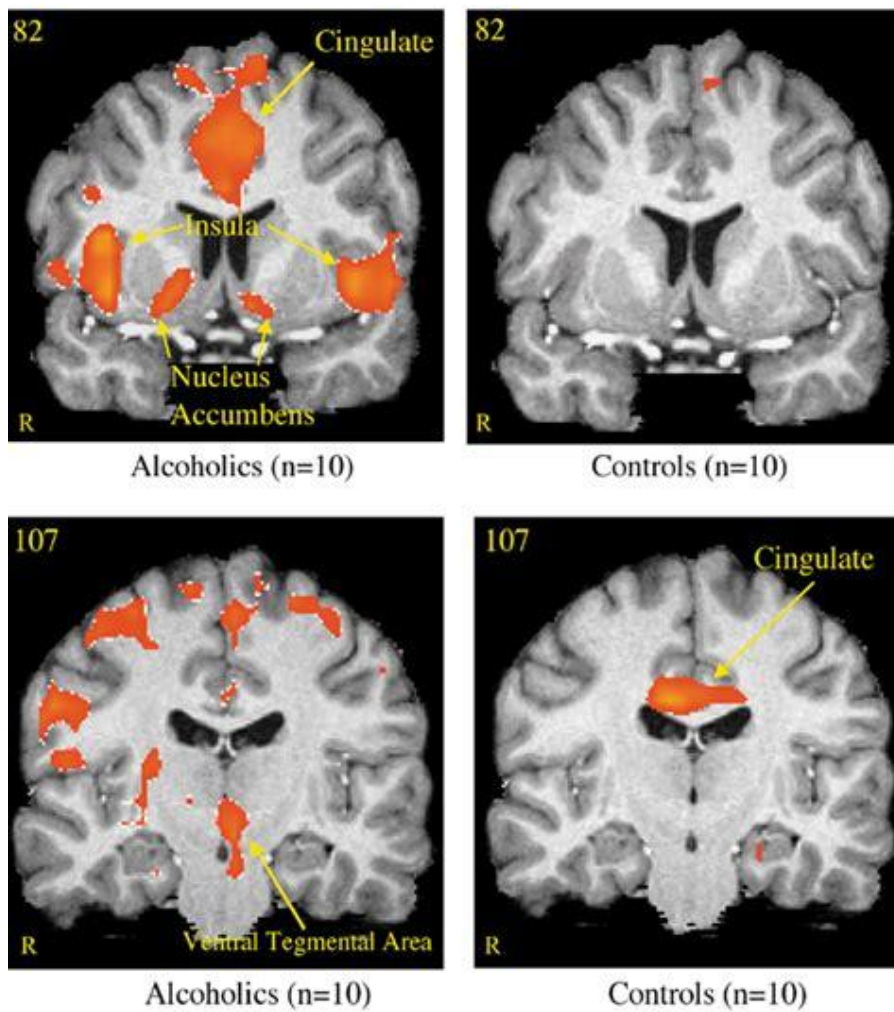


6.4 Schema efectului BOLD în fMRI [23]

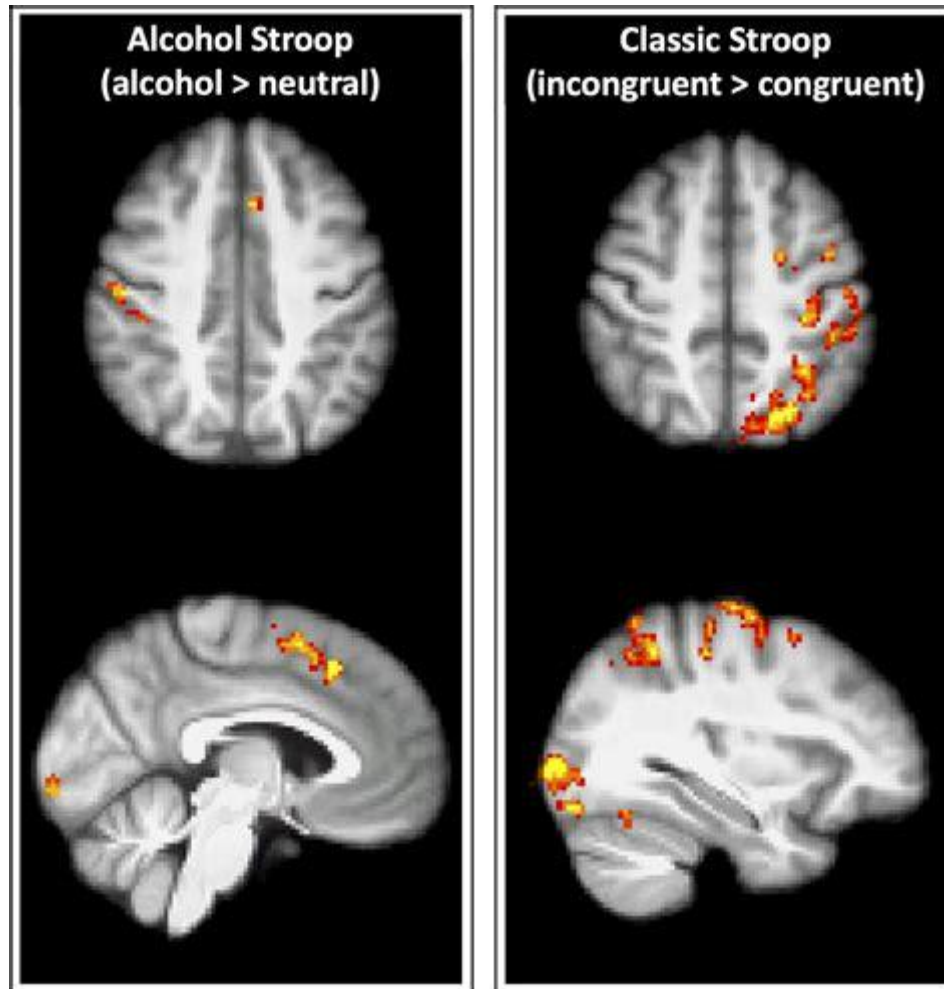
În timp ce sângele arterial prezintă similarități magnetice cu țesutul, sângele deoxigenat este paramagnetic și astfel induce neomogenități în câmpul magnetic din țesut.



6.5 [22] zonele funcționale critice în fMRI.



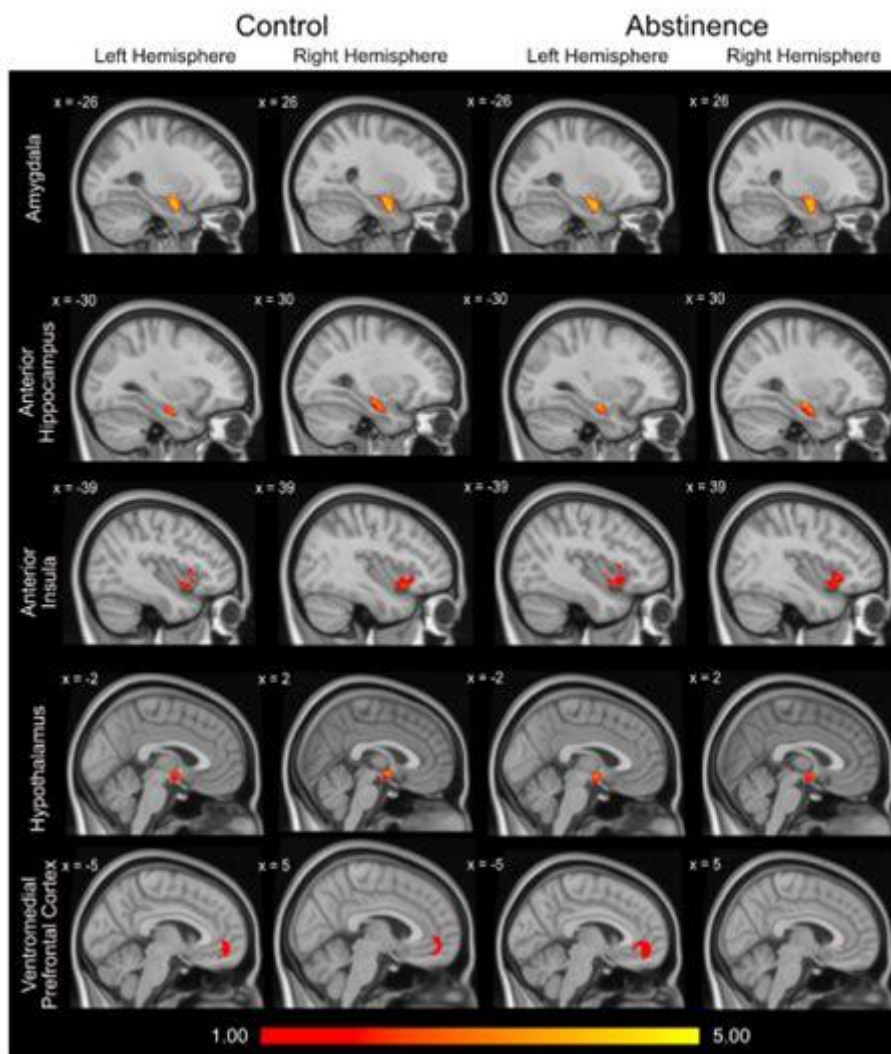
6.6 Comparație între consumatori și non-consumatori evidențiind o activare exagerată a insulei și nucleului accumbens. [21]



6.7 Imagini obținute cu **Stroop Task** (test cognitiv pentru controlul atenției)

[20]

În imaginea 6.7 sunt reprezentate rezultatele unui test **Stroop Task** – test cognitiv pentru controlul atenției, unde putem observa activarea crescută în cortexul cingulat anterior dorsal (dACC) în rândul consumatorilor de alcool. Rezultatul acestuia sugerează că persoanele consumatoare de alcool trebuie să sporească considerabil efortul neuronal pentru a controla distragerea de la cuvintele legate de alcool, aspect ce reprezintă un semn al atenției automate către alcool.



6.8 Hărți de activare pentru regiuni precum amigdala, hipocampus și insula, în timpul expunerii la stimuli emoționali sub influența alcoolului. [23]

În cadrul studiilor imagistice funcționale, consumul de alcool s-a asociat frecvent cu alterări în activarea unor regiuni cerebrale esențiale pentru procesarea emoțională și cognitivă. Astfel, amigdala, structură implicată în recunoașterea și reacția la stimuli emoționali, prezintă o activitate redusă, ceea ce poate conduce la o reacție afectivă aplatizată, cu diminuarea empatiei și a răspunsurilor emoționale adecvate. Hipocampusul, o regiune-cheie pentru formarea și consolidarea memoriei, își pierde eficiența funcțională sub influența alcoolului, fapt ce explică deficitul de memorie pe termen scurt observat frecvent la consumatorii cronici. De asemenea, insula, implicată în percepția durerii, conștiința interoceptivă și evaluarea riscurilor, suferă modificări de activare care se corelează cu comportamente impulsive, decizii riscante și o sensibilitate

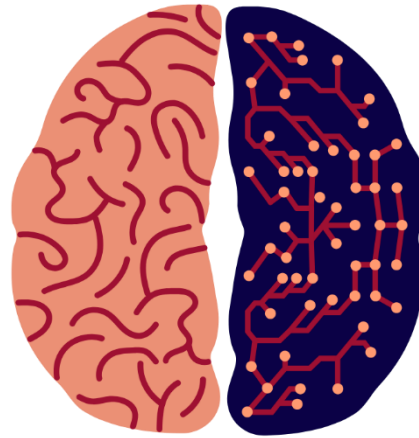
emoțională diminuată. Aceste disfuncții funcționale contribuie la înțelegerea profilului neurobiologic al tulburărilor legate de consumul de alcool.

7. REȚELE NEURONALE

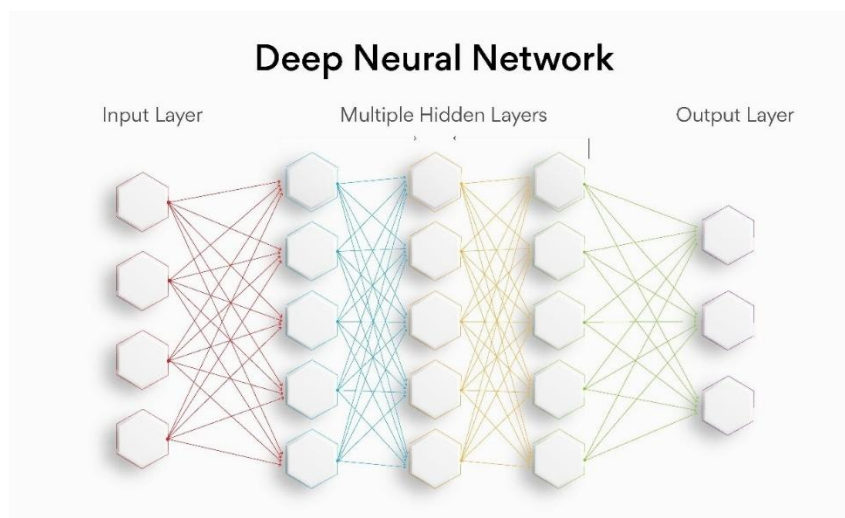
Rețelele neuronale sunt modele matematice sau computaționale inspirate de sistemul nervos biologic. Ele sunt utilizate în domeniul inteligenței artificiale pentru a rezolva probleme complexe de învățare și recunoaștere a modelelor. Rețelele neuronale artificiale sunt construite din unități numite neuroni artificiali sau noduri, care sunt interconectate printr-o rețea de conexiuni. O rețea neuronală este compusă dintr-un număr de straturi de neuroni interconectați. Aceste straturi pot fi împărțite în trei categorii principale: stratul de intrare (input layer), straturile ascunse (hidden layers) și stratul de ieșire (output layer). Informația este transmisă înainte și înapoi prin rețea prin intermediul conexiunilor ponderate între neuroni. Neuronii artificiali procesează informația într-un mod similar neuronilor biologici.

Fiecare neuron primește semnale de intrare, le combină cu ponderi specifice conexiunilor și le aplică o funcție de activare. Aceasta determină dacă neuronul va transmite un semnal activat sau nu către neuronii din stratul următor. Rețelele neuronale pot învăța și se pot adapta la modele prin ajustarea ponderilor conexiunilor dintre neuroni. Acest proces de învățare implică prezentarea unui set de exemple de antrenament, în care valorile de intrare și rezultatele dorite sunt cunoscute. Rețeaua își ajustează ponderile pentru a minimiza eroarea între rezultatele prezise și cele dorite. Există diferite tipuri de rețele neuronale, fiecare cu propriile sale caracteristici și aplicații. De exemplu, rețelele neuronale feed-forward (cu propagare înainte) transmit semnalele într-o singură direcție, de la stratul de intrare către stratul de ieșire. Rețelele neuronale recurente, în schimb, permit conexiuni ciclice și mențin o stare internă pentru a gestiona informații secvențiale sau temporale. Rețelele neuronale sunt utilizate într-o varietate de domenii, inclusiv recunoaștere vocală și vizuală, clasificare de imagini, traducere automată, procesare a limbajului natural, recunoaștere a caracterelor scrise de mână, recomandări personalizate și multe altele. Capacitatea lor de a recunoaște și înțelege modele complexe și de a se adapta la noi date le face instrumente puternice în inteligența artificială.

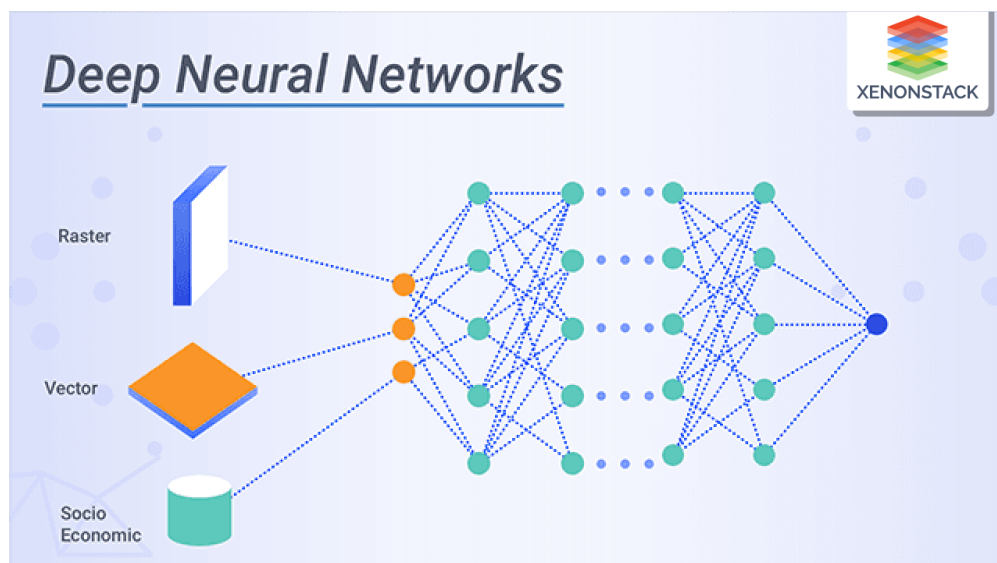
Rețelele neuronale au devenit un instrument esențial în dezvoltarea aplicațiilor inteligente. Ele oferă o modalitate de a aborda probleme complexe prin simularea proceselor neuronale și învățarea automată a modelelor din date. [3,4,9]



7.1 Rețele neuronale



7.2[15]



7.3[16]

8. ANALIZA STATISTICĂ A REȚELEI FUNCȚIONALE ÎN NEUROȘTIINȚĂ

În analiza datelor neuroștiințifice, metodele statistice și abordările bazate pe teoria rețelelor joacă un rol fundamental în extragerea de informații relevante din imagistica cerebrală funcțională (fMRI). Pentru a interpreta diferențele semnificative între grupuri și pentru a evalua rolul nodurilor cerebrale în conectivitatea funcțională, se utilizează frecvent **testul t** și diverse măsuri de centralitate, printre care se remarcă **betweenness centrality**. Acest capitol oferă o prezentare teoretică a acestor concepte și relevanța lor în contextul neuroștiințific. [8]

8.1 Testul t

Testul t este o tehnică de statistică inferențială utilizată pentru a compara mediile a două grupuri și a evalua dacă diferențele dintre ele sunt semnificative statistic sau rezultă din variația aleatorie a datelor. În cercetarea neuroștiințifică, testul t este frecvent utilizat pentru a analiza atât diferențele de activare cerebrală (de exemplu, semnalul BOLD) între două grupuri de participanți (ex: pacienți vs. subiecți sănătoși), cât și efectele unei intervenții (farmacologice sau cognitive) asupra activării unei regiuni cerebrale. Totodată este analizată și variația conectivității funcționale între condiții experimentale.

Sunt utilizate două tipuri principale de test t , în stransă concordanță cu rezultatele așteptate, și anume:

- **Testul t pentru eșantioane independente**, utilizat atunci când se compară două grupuri diferite de subiecți
- **Testul t pentru eșantioane pereche**, aplicabil atunci când aceiași participanți sunt testați în două condiții diferite (ex. pre și post intervenție).

Aplicabilitatea acestui test în neuroștiință este vastă, fiind implementat în majoritatea platformelor de analiză a datelor obținute prin metode de imagistică prin rezonanță magnetică funcțională, precum și în cadrul modelului general liniar (*General Linear Model – GLM*), pentru a genera hărți de activare statistică la nivel cerebral.

8.2 Betweenness centrality

În analiza conectivității funcționale cerebrale, creierul este conceptualizat ca o rețea complexă formată din noduri sau regiuni cerebrale și muchii, denumite și conexiuni funcționale sau structurale. În acest cadru, teoria grafurilor oferă o serie de măsuri cantitative care descriu importanța fiecărui nod în rețea. Dintre acestea, *betweenness centrality* (centralitatea de intermediere) fiind una dintre cele mai relevante. Aceasta reflectă frecvența cu care un nod apare pe drumurile cele mai scurte între alte două noduri din rețea. În termeni neurofuncționali, această măsură indică capacitatea unei regiuni cerebrale de a facilita comunicarea între alte regiuni, funcționând ca un centru de integrare informațională.

Betweenness centrality își găsește aplicabilitatea în neuroștiință, fiind o măsură esențială prin intermediul căreia pot fi evidențiate perturbări ale arhitecturii rețelei cerebrale. Reducerea *betweenness centrality* într-o regiune-cheie poate indica izolarea funcțională și degradarea integrării informaționale în creier.

În concluzie, integrarea metodelor statistice clasice, precum testul *t*, cu tehnicile avansate de analiză a rețelelor neuronale oferă un cadru analitic robust pentru investigarea funcționării creierului uman. În timp ce testul *t* permite evidențierea diferențelor semnificative statistic între grupuri sau condiții experimentale – de exemplu, între subiecți sănătoși și pacienți cu tulburări neurologice –, analiza rețelelor funcționale oferă o perspectivă sistemică, orientată spre înțelegerea modului în care interacționează diferitele regiuni cerebrale.

În acest context, măsura **betweenness centrality** se dovedește a fi un instrument deosebit de valoros, întrucât permite identificarea nodurilor cu rol de „intermediari” în procesarea și transferul informației între subsisteme cerebrale. Regiunile cu centralitate ridicată pot fi considerate puncte-cheie de integrare funcțională, iar modificările acestora pot reflecta alterări profunde ale arhitecturii cerebrale în diverse afecțiuni neuropsihiatrice sau neurodegenerative.

Astfel, combinarea metodelor statistice inferențiale cu modelele de rețea neuronală nu doar că sporește acuratețea interpretării datelor neuroimagistice, ci și facilitează o înțelegere mai nuanțată a organizării funcționale a creierului. Această abordare interdisciplinară, care îmbină neuroștiința, statistica și teoria rețelelor, contribuie în mod semnificativ la dezvoltarea unor modele explicative și predictive ale funcției cerebrale, cu aplicații directe în diagnostic, monitorizarea evoluției clinice și personalizarea intervențiilor terapeutice.

9. INTERPRETAREA DATELOR EXPERIMENTALE

Prezenta lucrare utilizează un set de date preclinice obținute prin tehnici de imagistică prin rezonanță magnetică funcțională, aplicată unui model animal validat de consum voluntar de alcool. Studiul a fost realizat pe un eșantion de 36 de șobolani masculi din linia Marchigian Sardinian alcohol-preferring (msP), o tulpină selectiv crescută pentru susceptibilitatea sa crescută la consumul de etanol și frecvent utilizată în studiile de neurobiologie a dependenței.

8.1 STRUCTURA EXPERIMENTALĂ

Subiecții au fost categorisiți în două grupuri numite ”Grupul EtOH” și ”Grupul de control”. Rozătoarele aparținătoare grupului EtOH șobolanii au beneficiat de acces liber, timp de 30 de zile, la două recipiente (folosind paradigma *two-bottle choice*), unul cu apă și celălalt cu o soluție de etanol 10%. Fiecare subiect din acest grup a fost scanat în două puncte temporale: o dată înainte de inițierea consumului de alcool (condiția „naivă”) și o dată după perioada de 30 de zile de consum cronic. Pe de altă parte, subiecții grupului de control au fost de asemenea supuși celor două sesiuni de imagistică prin rezonanță magnetică funcțională într-un interval de 30 de zile, însă fără a fi expuși la alcool, pentru a controla potențialele efecte ale maturizării sau ale factorilor de timp.

Acest studiu a investigat impactul consumului cronic de alcool asupra rețelelor funcționale cerebrale la șobolani, utilizând tehnici de imagistică prin rezonanță magnetică funcțională și metode avansate de analiză a rețelelor. [1]

8.2. PROTOCOLUL DE ACHIZIȚIE A DATELOR

Datele de imagistică funcțională au fost obținute folosind un aparat de rezonanță magnetică de 7 Tesla, care permite o rezoluție spațială și temporală înaltă, adecvată pentru analiza rețelelor cerebrale funcționale. Fiecare sesiune de rs-fMRI a constat în cinci epoci de câte 3 minute per subiect, asigurând o acoperire suficientă pentru estimarea robustă a conectivității funcționale. Sesiunile de imagistică au fost realizate sub anestezie, conform protocoalelor experimentale standard pentru acest tip de studii.

Dimensiunea longitudinală a studiului oferă un cadru riguros pentru examinarea modificărilor funcționale cerebrale induse de consumul cronic de alcool, permițând izolarea efectelor specifice alcoolului de cele asociate cu îmbătrânirea sau cu repetarea expunerii la procedurile experimentale. Totodată, utilizarea unei linii genetice selecționate pentru predispoziția la consum voluntar de alcool (linia msP) consolidează relevanța translațională a modelului animal, facilitând extrapolarea concluziilor către înțelegerea mecanismelor neurobiologice implicate în tulburările legate de consumul de substanțe. [1]

8.4. INTERPRETAREA REZULTATELOR EXPERIMENTALE

Pentru analiza experimentală am construit o matrice de corelație între toate cele 84 de regiuni cerebrale pentru grupul expus la alcool (EtOH), folosind media rețelelor individuale. Rezultatul este un graf dens cu: 84 de noduri (regiuni cerebrale) 3570 de muchii, ceea ce sugerează că rețeaua este aproape complet conectată.

Pentru grupul de control am obținut un graf cu: 84 de noduri (regiuni cerebrale) și 3570 de muchii, exact ca în cazul grupului EtOH. Aceasta indică faptul că și rețeaua medie a grupului de control este aproape complet conectată, ceea ce e tipic pentru rețele construite din corelații brute.

Pentru analiza datelor experimentale, a fost utilizat codul prezentat în Anexa 1, dezvoltat în limbajul Python, care permite calculul valorilor de betweenness centrality pe baza grafurilor funcționale derivate din matrici de conectivitate. Rețelele au fost obținute prin calculul corelațiilor Pearson dintre regiuni cerebrale, iar pentru a păstra doar conexiunile funcționale semnificative, a fost aplicat un prag de filtrare de 0.5, astfel încât doar corelațiile mai mari decât această valoare au fost incluse în analiză. Graful rezultat este transformat într-o rețea ponderată, iar pentru fiecare nod se calculează centralitatea de tip betweenness, folosind funcționalitățile oferite de biblioteca networkx.

Ulterior, valorile centralității au fost extrase pentru fiecare regiune cerebrală și pentru fiecare participant, fiind comparate între cele două grupuri (control și EtOH) prin aplicarea unui test t pentru eșantioane independente. Rezultatele includ media valorilor pentru fiecare grup, diferența dintre acestea, precum și valorile t și p corespunzătoare, fiind sintetizate într-un tabel final utilizat pentru interpretarea diferențelor rețelistice dintre condițiile analizate.

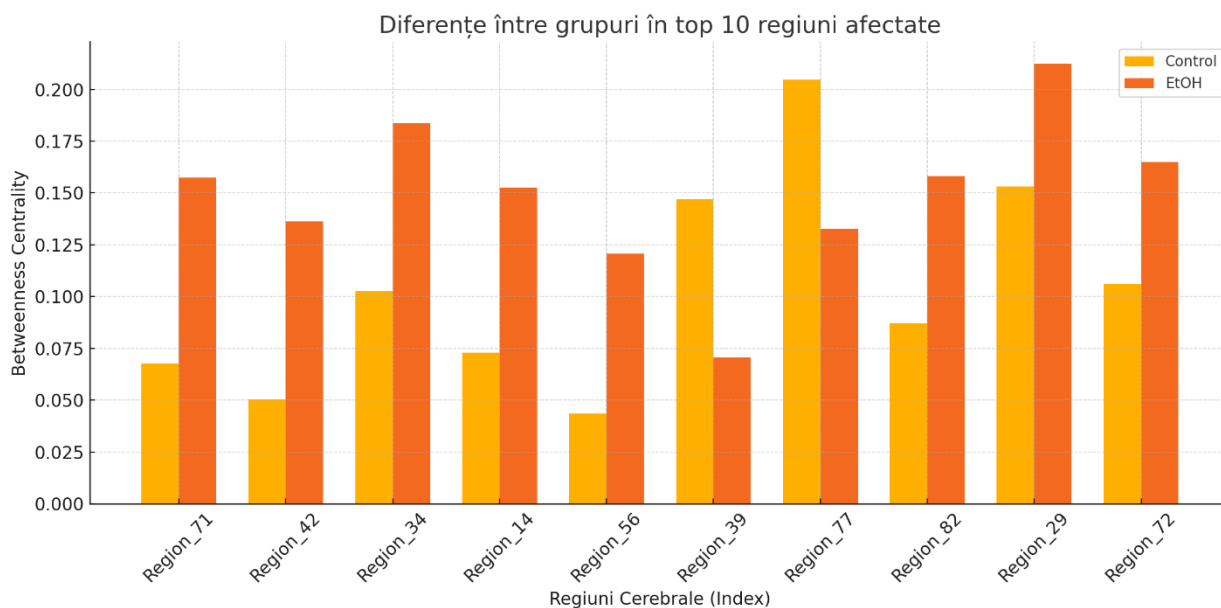
Am calculat valorile medii ale betweenness centrality pentru fiecare regiune cerebrală pe baza grafului de corelație mediu din fiecare grup. Apoi, cu ajutorul unui t-test am comparat distribuțiile. Rezultatele au aratat că Betweenness centrality este zero pentru toate regiunile în ambele grupuri, deci t-test-ul returnează valori constante, fără diferențe semnificative. Deoarece grafurile medii sunt prea complet conectate, astfel încât nu există noduri centrale distincte am aplicat un prag de filtrare pentru a păstra doar corelațiile > 0.3 pentru a elimina legături slabe și a scoate în evidență o structură rețelistică reală. Rezultatele arată acum variații non-zero între grupuri, ceea ce permite compararea diferențelor. Am aplicat t-test pentru fiecare regiune cerebrală pe valorile de betweenness centrality obținute din grafuri filtrate pentru un prag de corelație > 0.3 .

Topul regiunilor care arată cele mai mari diferențe între grupul EtOH și grupul de control include:

- Regiunea 71 ($p = 0.018$)
- Regiunea 42 ($p = 0.009$)
- Regiunea 34 ($p = 0.067$)
- Regiunea 14 ($p \approx 0.052$)
- Regiunea 56 ($p = 0.017$)

În graficul următor sunt ilustrate diferențele în betweenness centrality pentru cele mai afectate 10 regiuni cerebrale între grupurile EtOH și Control. Diferențele dintre grupul EtOH (expus la alcool) și grupul Control se manifestă în rețeaua funcțională cerebrală prin modificări ale centralității de intermediere (*betweenness centrality*) ale unor regiuni specifice. În mai multe regiuni (de exemplu, *Region_71*, *Region_42*, *Region_34*), s-a observat o creștere a scorului de centralitate după expunerea la alcool. Asta sugerează că aceste regiuni au devenit noduri-cheie în rețeaua funcțională, posibil ca mecanism compensatoriu în fața afectării altor zone, iar Unele regiuni (ex. *Region_56*, *Region_14*) au arătat o scădere a centralității, indicând o pierdere de rol strategic în comunicarea neurală. Aceste regiuni pot fi afectate structural sau metabolic de expunerea la alcool, ceea ce reduce eficiența lor funcțională. Deși arhitectura globală este păstrată (același număr de noduri și densitate), distribuția importanței nodurilor este modificată. Rețeaua EtOH prezintă o redistribuire a fluxului informațional, ceea ce poate duce la disfuncții cognitive sau comportamentale.

8.1. reprezentarea grafică a rezultatelor obținute pentru pragul de selecție 0.3



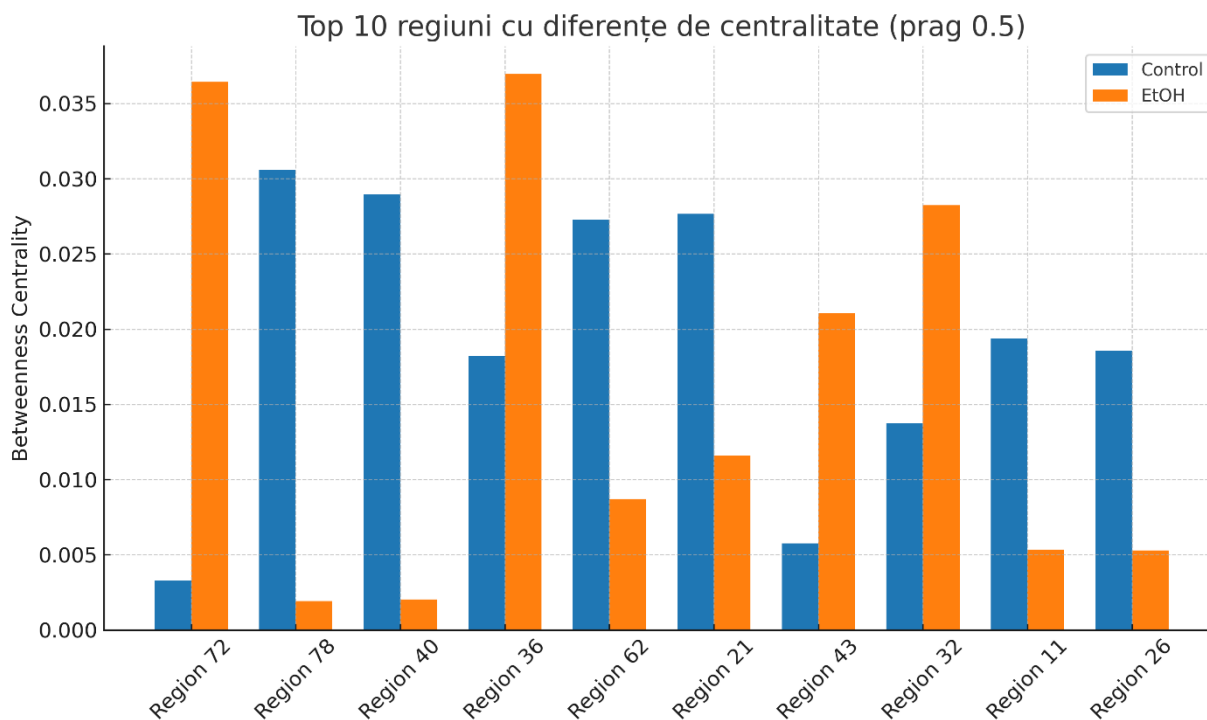
Inițial, analizarea rețelelor nefiltrate a condus la valori uniforme de centralitate (zero) în toate regiunile, indicând o conectivitate excesivă, fără noduri cu rol central distinct. În această situație, testul t nu a evidențiat diferențe semnificative, deoarece rețelele prezentau o structură densă, artificială.

Pentru a elimina conexiunile slabe și potențial ne semnificative din rețele, am aplicat un prag de filtrare de 0.5, reținând doar corelațiile Pearson mai mari decât această valoare. Această etapă a permis spargerea rețelei în structuri mai realiste, în care doar legăturile funcționale mai robuste au fost păstrate, accentuând astfel arhitectura funcțională reală a rețelei.

După aplicarea pragului de 0.5, valorile betweenness centrality au început să varieze între regiuni și între grupuri, sugerând existența unor diferențe în organizarea informațională a rețelei. Am aplicat un test t independent pentru fiecare regiune cerebrală, comparând distribuțiile valorilor de centralitate între cele două grupuri. Rezultatele au evidențiat, în unele cazuri, diferențe semnificative statistic, indicând că anumite regiuni își asumă roluri centrale diferite în cadrul rețelelor funcționale ale fiecărui grup. Acest lucru sugerează o posibilă reorganizare a fluxului informațional funcțional în funcție de condiția neurologică sau starea cognitivă a participanților.

Rezultatele obținute în urma aplicării acestui prag de filtrare au fost reprezentate în graficul de mai jos.

8.2. reprezentarea grafică a rezultatelor obținute pentru pragul de selecție 0.5

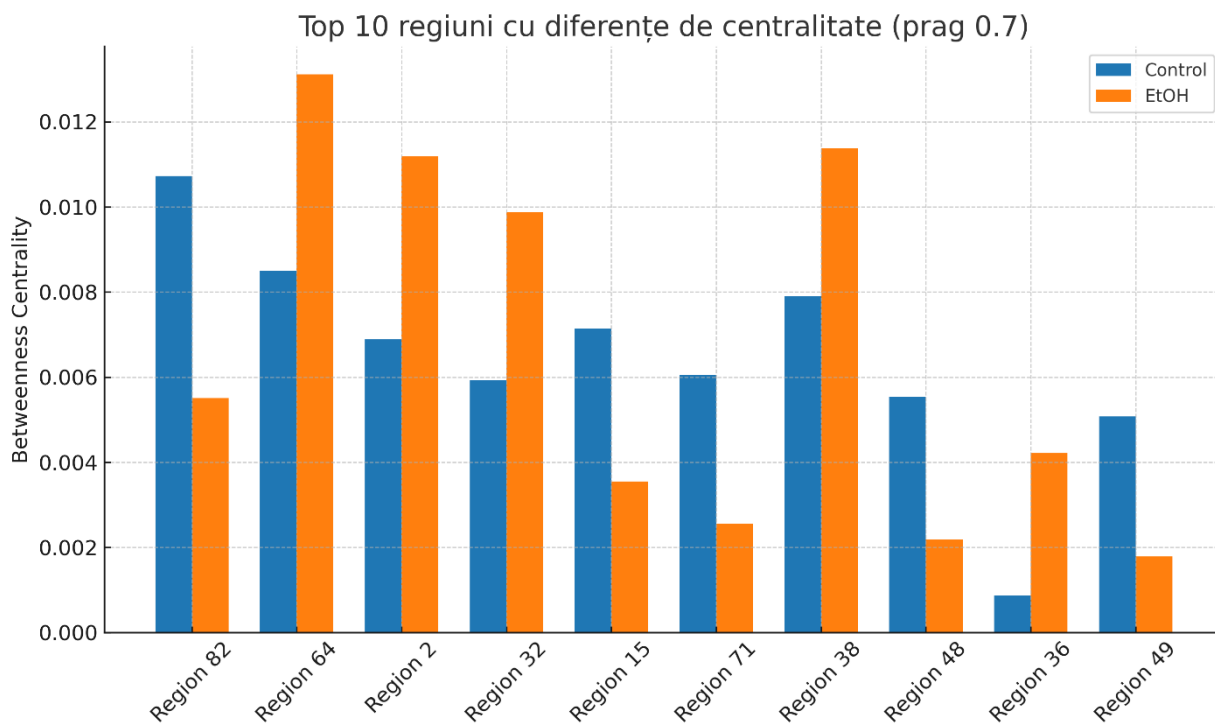


Prin aplicarea unui prag de corelație mai strict, de 0.7, în procesul de construire a rețelelor funcționale, am urmărit conservarea exclusivă a conexiunilor cerebrale cu forță ridicată, considerate semnificative din punct de vedere funcțional. Rezultatul a fost o reducere substanțială a densității rețelei, ceea ce a condus la o structură mai fragmentată și o distribuție mai eterogenă a centralității. Valorile de betweenness centrality au devenit nenule doar pentru un subset restrâns de regiuni cerebrale, accentuând astfel rolul potențial central al acestora în medierea informației.

Comparativ cu pragul de 0.5, unde rețeaua păstra un echilibru între conexiuni robuste și structură coerentă, pragul de 0.7 a produs o rețea mult mai selectivă, în care doar conexiunile cele mai puternice au rămas. Această modificare a permis evidențierea unor diferențe între grupuri în regiuni specifice, dar a redus totodată puterea statistică a testului t din cauza pierderii de conectivitate globală.

În acest mod, analiza la pragul 0.7 oferă o perspectivă mai strictă, dar mai sensibilă la rolurile funcționale majore ale nodurilor, în timp ce pragurile mai permissive (precum 0.5) permit o interpretare mai globală a organizării rețelei cerebrale.

8.3. Reprezentarea grafică a rezultatelor obținute pentru pragul de filtrare 0.7

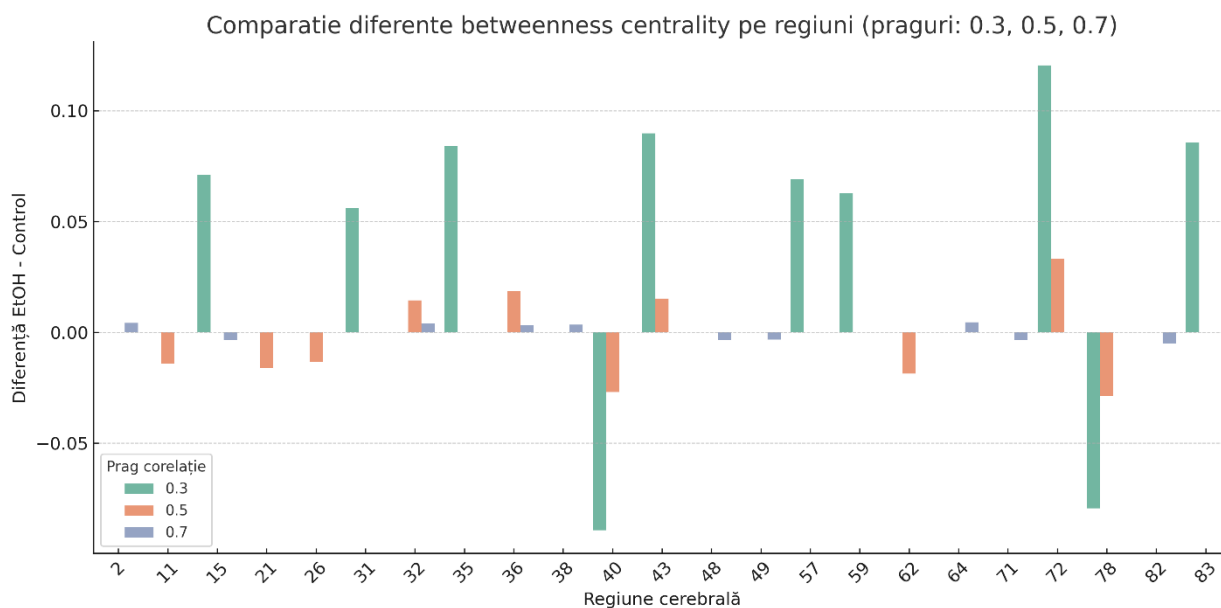


Pentru a evalua influența pragului de corelație asupra structurii rețelelor funcționale cerebrale, s-a comparat betweenness centrality între grupurile EtOH (sobolani expuși cronic la alcool) și Control, utilizând trei praguri de filtrare: 0.3, 0.5 și 0.7. Analiza a evidențiat existența unor regiuni cerebrale care prezintă diferențe consistente de centralitate între cele două grupuri, indiferent de pragul aplicat (ex. Regiunea 42, Regiunea 56), sugerând o afectare funcțională robustă și persistentă. În schimb, alte regiuni (ex. Regiunea 34, Regiunea 15) au manifestat diferențe semnificative doar la praguri mai înalte, indicând faptul că alcoolul afectează în primul rând conexiunile mai slabe, iar cele puternice rămân inițial conservate.

Direcția diferențelor de centralitate a oferit informații suplimentare asupra reorganizării rețelei: scăderea centralității în grupul EtOH indică o pierdere de importanță topologică pentru anumite regiuni (hipoconectivitate), în timp ce creșterea în alte regiuni poate reflecta mecanisme compensatorii de redistribuire a sarcinilor funcționale.

Astfel, analiza comparativă la diferite praguri confirmă că alcoolul are un impact regionalizat asupra arhitecturii funcționale a creierului și susține utilizarea betweenness centrality ca marker sensibil pentru detectarea alterărilor neurofuncționale.

8.4. Comparația rezultatelor obținute pentru cele 3 praguri de selecție aplicate



Graficul evidențiază modificările funcționale ale rețelelor cerebrale în urma consumului cronic de alcool, analizând diferențele de betweenness centrality între grupul EtOH (sobolani cu acces la alcool) și grupul de control (fără alcool), pentru cele mai afectate 10 regiuni.

Mai multe regiuni precum *Regiunea 42*, și *Regiunea 56* prezintă diferențe consistente între grupuri indiferent de pragul de corelație aplicat. Acest lucru indică o afectare structurală robustă a acestor regiuni, care rămân fie hipoconectate, fie reorganizate funcțional, pe când alte regiuni precum *Regiunea 34*, *Regiunea 15* își modifică profilul doar la praguri mai înalte (0.5, 0.7), ceea ce sugerează că alcoolul afectează în primul rând conexiunile slabe – iar cele puternice rămân inițial conservate.

Diferențele de betweenness centrality observate în mai multe regiuni-cheie sugerează că alcoolul afectează arhitectura rețelelor funcționale într-un mod specific și regionalizat, iar compararea rezultatelor la diferite praguri oferă o validare suplimentară a efectelor și permite identificarea unor regiuni potențial biomarker, cum ar fi *Regiunea 42* și *Regiunea 14*.

9. DISCUȚII

Rezultatele obținute în urma analizei diferențelor de centralitate funcțională indică faptul că anumite regiuni cerebrale sunt în mod constant afectate de consumul cronic de alcool. De exemplu, Regiunea 56, identificată în prezenta analiză ca având diferențe marcante între grupurile EtOH și control, corespunde amigdalei centrale (CeA) fiind o structură limbică esențială în procesarea stresului, fricii și motivației pentru consumul de substanțe. De asemenea, Regiunea 42 corespunde nucleului mediodorsal talamic (MD), cunoscut pentru conexiunile sale cu cortexul prefrontal și implicarea în funcții executive și memorie, acestea constituind domenii frecvent afectate în tulburările de consum de alcool.

În mod interesant, regiuni precum striatumul (Regiunea 15), parte integrantă a circuitelor de recompensă și motivație, precum și cortexul parietal (Regiunea 34), responsabil pentru integrarea senzorială și atenție, au prezentat modificări de centralitate doar la praguri de corelație mai ridicate. Acest lucru sugerează că alcoolul afectează inițial conexiuni mai slabe sau periferice, iar la niveluri mai severe poate influența și zonele cu un rol central în dinamica rețelei.

Implicarea acestor regiuni susține ipoteza că reorganizarea rețelelor funcționale sub influența alcoolului este atât regional specifică, cât și dependentă de intensitatea perturbării conectivității. În plus, aceste observații întăresc potențialul utilizării metodelor de analiză a rețelelor funcționale pentru identificarea unor biomarkeri cerebrali ai vulnerabilității și progresiei tulburărilor cauzate de consumul de alcool.

Printre regiunile cerebrale care au prezentat diferențe semnificative de centralitate funcțională între grupurile EtOH și control se numără insula (Regiunea 14) și nucleul mediodorsal talamic (Regiunea 42).

Insula este cunoscută pentru rolul său central în procesarea interoceptivă și conștientizarea stărilor fiziologice interne, cum ar fi foamea, durerea sau nevoia imperioasă de consum (craving). În contextul tulburărilor de consum de alcool, insula este frecvent descrisă ca fiind hiperactivă sau funcționalmente reorganizată, fiind implicată în mecanismele de menținere a dependenței și dificultatea în suprimarea comportamentelor adictive.

Pe de altă parte, nucleul mediodorsal talamic (MD) este componentă a rețelei talamocorticale și are conexiuni dense cu cortexul prefrontal, fiind esențial pentru funcțiile executive, reglarea emoțională și procesarea cognitivă superioară. Alterarea acestei regiuni, evidențiată prin modificări de betweenness centrality, poate reflecta disfuncții în integrarea și

transmiterea informației între cortexul prefrontal și structurile subcorticale, constituind un aspect crucial în afectarea controlului inhibitor și luării deciziilor în consumul cronic de alcool.

Prin urmare, afectarea insulei și a nucleului mediodorsal talamic sugerează nu doar modificări topologice ale rețelelor funcționale, ci și implicații neurofuncționale profunde asupra sistemelor de saliență, autoreglare și motivație – toate implicate în patofiziologia dependenței de alcool.

CONCLUZII:

Compararea rezultatelor obținute la diferite praguri de corelație (0.3, 0.5 și 0.7) evidențiază impactul major al acestui parametru asupra arhitecturii rețelelor cerebrale funcționale și, implicit, asupra valorilor măsurate ale betweenness centrality.

Pragul de 0.3 a generat rețele dense, în care diferențele între noduri erau estompate, ceea ce a dus la centralități apropiate de zero și, prin urmare, la lipsa diferențelor semnificative între grupuri.

Prin contrast, pragul de 0.5 a permis eliminarea legăturilor slabe, dar a păstrat o conectivitate suficientă pentru a menține coerența structurală a rețelei, generând variații relevante de centralitate și permițând aplicarea validă a testului *t*.

În schimb, pragul de 0.7 a redus conectivitatea într-o asemenea măsură încât rețeaua a devenit mai fragmentată, dar a scos în evidență noduri cu centralitate ridicată și diferențe mai clare în poziționarea funcțională a regiunilor-cheie. Astfel, se poate concluziona că alegerea pragului de corelație influențează nu doar topologia rețelei, ci și interpretarea rezultatelor statistice, fiind esențială pentru echilibrarea sensibilității și robusteții în analiza rețelelor funcționale cerebrale

Analiza rețelelor funcționale utilizând betweenness centrality, combinată cu filtrarea pe praguri de corelație, oferă o metodă sensibilă pentru a detecta modificări subtile sau majore în arhitectura funcțională a creierului în urma expunerii cronice la alcool. Acest tip de analiză poate fi util în cercetările preclinice pentru înțelegerea mecanismelor neurobiologice ale tulburărilor de consum de substanțe.

În ansamblu, progresele actuale din neuroștiință au un impact profund asupra **sănătății publice**. Ele contribuie la reducerea poverii reprezentate de bolile neuropsihiatrice prin

instrumente mai bune de diagnostic și prin dezvoltarea unor terapii mai eficiente. Totodată, aceste descoperiri sporesc înțelegerea noastră fundamentală a creierului – organul care stă la baza identității și comportamentului uman. Pe viitor, continuarea investiției în cercetarea interdisciplinară a creierului promite să aducă soluții inovatoare la probleme majore de sănătate și să îmbunătățească calitatea vieții pentru milioane de oameni afectați de tulburări ale sistemului nervos.

Codul utilizat pentru calcularea valorilor de **betweenness centrality**, precum și pentru aplicarea testului t la nivelul fiecărei regiuni cerebrale, este prezentat integral în **Anexa 1**. Acesta detaliază pașii efectuați în procesarea grafurilor de corelație, aplicarea pragurilor de filtrare și evaluarea statistică a diferențelor dintre grupuri, asigurând transparența metodologică și facilitând replicabilitatea analizei.

DIRECȚII VIITOARE

O direcție importantă pentru dezvoltarea viitoare a acestui studiu constă în extinderea analizei către un eșantion mai mare și mai diversificat, care să permită generalizarea rezultatelor și identificarea unor tipare robuste de organizare rețelistică.

De asemenea, aplicarea unor măsuri suplimentare de centralitate (precum *degree centrality*, *closeness centrality* sau *eigenvector centrality*) ar putea oferi o perspectivă mai completă asupra rolului funcțional al regiunilor cerebrale.

Pe de altă parte, o altă direcție valoroasă o reprezintă corelarea acestor indici rețelistici cu variabile clinice sau comportamentale, în vederea înțelegerii implicațiilor funcționale ale diferențelor observate.

În plus, utilizarea unor metode alternative de construcție a grafurilor, cum ar fi conectivitatea de tip mutual information sau coerența spectrală, ar putea evidenția alte forme de relaționare între regiuni.

Nu în ultimul rând, integrarea analizelor dinamice de rețea (*time-varying connectivity*) ar permite investigarea modului în care aceste rețele fluctuează în timp, oferind o imagine mai nuanțată a funcționării cerebrale în condiții normale și patologice.

ANEXA 1

```
import pandas as pd
import numpy as np
import networkx as nx
from scipy.stats import ttest_ind

def load_adjacency_matrix(filepath):
    df = pd.read_csv(filepath, header=None)
    matrix = df.iloc[1:, 1:].astype(float)
    matrix.columns = range(matrix.shape[1])
    matrix.index = range(matrix.shape[0])
    return matrix

def compute_filtered_graph(filepath, threshold=0.3):
    adj = load_adjacency_matrix(filepath)
    corr_matrix = np.corrcoef(adj.values)
    corr_matrix[np.abs(corr_matrix) < threshold] = 0
    G = nx.from_numpy_array(corr_matrix)
    return G

def compute_filtered_bc(filepath, threshold=0.3):
    G = compute_filtered_graph(filepath, threshold)
    return nx.betweenness_centrality(G, normalized=True, weight='weight')

def extract_per_node_bc(bc_list, num_nodes=84):
    return {i: [bc[i] for bc in bc_list] for i in range(num_nodes)}

def compare_groups(control_files, etoh_files, threshold=0.3):
    control_bcs = [compute_filtered_bc(f, threshold) for f in control_files]
    etoh_bcs = [compute_filtered_bc(f, threshold) for f in etoh_files]

    control_by_node = extract_per_node_bc(control_bcs)
    etoh_by_node = extract_per_node_bc(etoh_bcs)

    results = []
```

```
for i in range(84):
    ctrl_vals = control_by_node[i]
    etoh_vals = etoh_by_node[i]
    stat, pval = ttest_ind(ctrl_vals, etoh_vals, equal_var=False)
    diff = np.mean(etoh_vals) - np.mean(ctrl_vals)
    results.append({
        'Region Index': i,
        'EtOH Mean': np.mean(etoh_vals),
        'Control Mean': np.mean(ctrl_vals),
        'Difference': diff,
        'T-statistic': stat,
        'P-value': pval
    })

return pd.DataFrame(results)
```

Bibliografie

- [1] L. Varga, V.V. Moca, B. Molnár, L. Perez-Cervera, M.K. Selim, A. Díaz-Parra, D. Moratal, B. Péntek, W.H. Sommer, R.C. Mureșan, S. Canals, M. Ercsey-Ravasz, *Brain dynamics supported by a hierarchy of complex correlation patterns defining a robust functional architecture*, *Cell Systems*, 15, 770–786.e5, 2024.
- [2] S. Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay, D. W. Tank, *Brain Magnetic Resonance Imaging with Contrast Dependent on Blood Oxygenation*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, SUA, 1990.
- [3] E. Bullmore, O. Sporns, *Complex Brain Networks: Graph Theoretical Analysis of Structural and Functional Systems*, *Nature Reviews Neuroscience*, Londra, 2009.
- [4] M. Rubinov, O. Sporns, *Complex Network Measures of Brain Connectivity: Uses and Interpretations*, *NeuroImage*, Amsterdam, 2010.
- [4] M. E. J. Newman, *A Measure of Betweenness Centrality Based on Random Walks*, *Social Networks*, Elsevier, Olanda, 2005.
- [6] K. J. Friston, A. P. Holmes, K. J. Worsley, J. B. Poline, C. D. Frith, R. S. J. Frackowiak, *Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach*, *Human Brain Mapping*, Londra, 1994.
- [7] M. P. van den Heuvel, O. Sporns, *Network Hubs in the Human Brain*, *Trends in Cognitive Sciences*, Elsevier, Amsterdam, 2013.
- [8] S. M. Smith, T. E. Nichols, *Threshold-Free Cluster Enhancement: Addressing Problems of Smoothing, Threshold Dependence and Localisation in Cluster Inference*, *NeuroImage*, Amsterdam, 2009.
- [9] N. K. Logothetis, J. Pauls, M. Augath, T. Trinath, A. Oeltermann, *A Neurophysiological Investigation of the Basis of the BOLD Signal in fMRI*, *Nature*, Londra, 2001.
- [10] M. E. Raichle, M. A. Mintun, *Brain Work and Brain Imaging*, *Annual Review of Neuroscience*, SUA, 2006.

- [11] A. V. Mantzaris, D. S. Bassett, N. F. Wymbs, *Dynamic Network Centrality Summarizes Learning in the Human Brain*, arXiv.org, SUA, 2012.
- [12] <https://jurnal365.ro/wp-content/uploads/2020/11/sanatate-3-1-okk-1024x729.png> (accesat la data 23.04.2024)
- [13] <https://www.medicalnewstoday.com/articles/146309> (accesat la data 26.02.2024)
- [14] *Neuroscience: Overview, history, major branches*, Medical News Today, <https://www.medicalnewstoday.com/articles/146309> (accesat la data 26.02.2024)
- [15] *Importance of Artificial Neural Networks in Artificial Intelligence*, Turing.com, published aproximativ în 2022 (accessed online, 18.05.2025)
- [16] *What is a Deep Neural Network?*, XenonStack Glossary – Deep Neural Networks, pagini web (no volume), 2022.
- [17] https://www.researchgate.net/figure/Functional-magnetic-resonance-imaging-fMRI-for-word-generation-A-Functional-MRI-for_fig6_323434429
- [18] http://an.lmn.pub.ro/slides2016/Modelarea_sistemului_neuronal.pdf (accesat la data 26.02.2024)
- [19] <https://www.stiintaonline.ro/creierul-uman/> (accesat la data 26.02.2024)
- [20] https://www.jneurosci.org/content/28/18/4583?utm_source (accesat la data 26.02.2024)
- [21] <https://www.jneurosci.org/content/28/18/4583?utm> (accesat la data 26.02.2024)
- [22] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC162295/figure/F4/> (accesat la data 26.02.2024)
- [24] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC162295/figure/F1/> (accesat la data 26.02.2024)
- [25] <https://home.csulb.edu/~cwallis/482/fmri/fmri.html> (accesat la data 26.02.2024)