



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“NEURONI ARTIFICIALI COME SOLUZIONE A MALATTIE
NEUROLOGICHE DEMIELINIZZANTI”**

Relatore: Prof. Gianfranco Santovito

Laureanda: Laura Ferrante

ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023

Indice

Introduzione	pag. 5
 Capitolo 1	
Il sistema nervoso centrale	pag. 6
1.1 Caratteristiche principali del sistema nervoso centrale	pag. 6
1.2 L'encefalo	pag. 7
1.2.1 La struttura macroscopica dell'encefalo	pag. 7
1.3 Il neurone	pag. 9
1.3.1 La struttura del neurone	pag. 10
1.3.2 Le sinapsi	pag. 11
 Capitolo 2	
Le malattie neurologiche demielinizzanti	pag. 14
2.1 Le cause	pag. 14
2.2 Le tipologie	pag. 16
2.2.1 La Sclerosi Multipla	pag. 17
2.2.1.1 La Sclerosi Multipla e il COVID-19	pag. 19
2.2.2 L'Encefalomielite Acuta Disseminata	pag. 20
2.2.3 La Sindrome di Guillain-Barrè	pag. 21
2.2.3.1 La Sindrome di Guillain-Barrè e il COVID-19	pag. 22
2.2.4 La Neuromielite Ottica	pag. 23
2.2.5 La Malattia di Krabbe	pag. 23
 Capitolo 3	
I neuroni artificiali	pag. 26
3.1 Le caratteristiche principali dei neuroni artificiali	pag. 26
3.2 Storia ed evoluzione delle reti neurali artificiali	pag. 30
3.3 Reti neurali statiche	pag. 31
3.4 Reti neurali dinamiche	pag. 32
3.5 La questione etica	pag. 33
 Conclusioni	pag.35
 Bibliografia	pag.36

INTRODUZIONE

Lo studio e lo sviluppo di nuove tecnologie hanno dato origine a interessanti scenari nei campi della ricerca biomedica.

La crescita e l'avanzamento di questi dispositivi elettronici possono rivelarsi utili soprattutto nella diagnosi di patologie, nel monitoraggio dei parametri vitali e persino nella sostituzione di un organo biologico o di una parte di esso.

In particolare, la nuova frontiera dei neuroni artificiali garantisce performance notevoli in quanto potranno essere utilizzati per contrastare malattie neurologiche come il morbo di Alzheimer o l'epilessia che, seppur in modo diverso, intaccano i neuroni biologici e le reti neurali degenerandoli.

Sostituendo così l'organo danneggiato, si può avere il recupero del cognitivo in soggetti affetti da queste malattie.

Per poter utilizzare questi dispositivi, però, bisogna considerare le diverse complessità che possono presentarsi, quali l'impianto e la biocompatibilità.

Quest'ultima è molto importante quando è in previsione una permanenza prolungata di un corpo estraneo all'interno dell'ambiente biologico, in quanto possono crearsi reazioni avverse date dall'organismo che cerca di contrastare il dispositivo, compromettendone la funzionalità. È dunque importante che il neurone artificiale venga prodotto con un materiale compatibile con il corpo umano.

Un'altra criticità che si può riscontrare utilizzando questi dispositivi è l'impianto. Per tale processo è necessario tener conto dell'ambiente di lavoro, ossia l'infinitamente piccolo, per cui i neuroni artificiali devono essere strumenti elettronici miniaturizzati.

Infine, bisogna considerare che la tecnica scientifica per introdursi all'interno dell'ambiente sinaptico è, ad oggi, ancora poco conosciuta. Si dovrà dunque sperimentare ancora molto prima che questi strumenti diventino realtà ma sicuramente un giorno si arriverà a poter prevenire o curare le malattie neurologiche degenerative.

Partendo da questi spunti, questa tesi si propone di studiare dapprima l'anatomia del cognitivo umano e alcune malattie neurologiche per le quali i neuroni artificiali possono essere una valida soluzione fino a giungere alla struttura effettiva di questi dispositivi e al loro impianto.

Capitolo 1

Il sistema nervoso centrale

1.1 Caratteristiche principali del sistema nervoso centrale

Lo sviluppo di nuove tecnologie nella ricerca biomedica ha permesso notevoli avanzamenti nella prevenzione e nel trattamento di molte malattie.

Prima di poter esaminare le malattie neurologiche degenerative e quindi l'utilizzo dei neuroni artificiali per poterle curare, è necessario fare una panoramica sull'anatomia del sistema nervoso centrale.

Il sistema nervoso centrale (SNC) è costituito dall'encefalo e dal midollo spinale.

Esso riceve e integra le informazioni provenienti dagli altri apparati e dall'ambiente esterno, elabora le risposte e le trasmette al resto dell'organismo.

A livello macroscopico, i tessuti del SNC sono divisi in materia grigia e materia bianca. La materia grigia è costituita dall'insieme dei corpi delle cellule nervose presenti, chiamate neuroni, non mielinizzati. La materia bianca, invece, contiene fibre mieliniche, cioè rivestite da mielina.

Il tessuto nervoso presenta una bassa quantità di matrice extracellulare, per cui si avvale di una protezione esterna che gli conferisce maggiore resistenza ai traumi. Essa è costituita da un rivestimento esterno di tessuto osseo, da tre membrane di tessuto connettivo membranoso e dal fluido presente tra le membrane.

Le tre membrane si chiamano meningi ed evitano il contatto diretto tra il tessuto nervoso e lo scheletro osseo. Partendo dall'osso e procedendo verso l'interno, la prima membrana che si incontra è la dura madre, è la membrana più spessa e contiene molti vasi venosi; successivamente è presente la seconda membrana, chiamata aracnoide, che racchiude insieme alla terza membrana uno spazio detto subaracnoideo; infine, la più interna, è la pia madre, una membrana sottile che aderisce alla superficie dell'encefalo e del midollo spinale (Figura 1). [1]

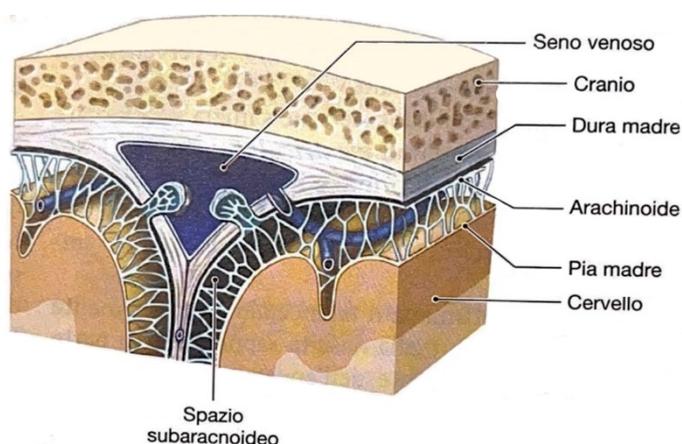


Figura 1: La stratificazione delle meningi.

1.2 L'encefalo

L'encefalo è un'intricata struttura nervosa che, insieme al midollo spinale, compone il sistema nervoso centrale.

L'encefalo è l'organo più grande e specializzato del corpo umano.

Esso è racchiuso e protetto dalla scatola cranica che comprende otto ossa piatte: l'osso frontale, le due ossa temporali, le due ossa parietali, l'osso sfenoide, l'osso etmoide e l'osso occipitale.

Tra la struttura ossea e l'encefalo sono presenti le tre meningi e il liquido cerebrospinale che viene prodotto dal plesso corioideo nelle cavità del cervello. [2]

1.2.1 La struttura macroscopica dell'encefalo

Da un punto di vista macroscopico, l'encefalo può essere suddiviso in tre parti: il tronco cerebrale, il cervelletto e il cervello.

Il tronco cerebrale segue il midollo spinale ed è costituito, procedendo dal basso verso l'alto: dal midollo allungato, anche chiamato bulbo; dal ponte e dal mesencefalo.

Il cervello si trova dietro al midollo allungato e al ponte.

Esso si collega al tronco cerebrale mediante tre paia di peduncoli cerebellari, di cui gli inferiori lo uniscono al midollo allungato, i medi al ponte ed i superiori al mesencefalo.

Il cervello fa seguito al mesencefalo e rappresenta la parte maggiormente sviluppata dell'encefalo.

In base alle sue modalità di sviluppo, l'encefalo può essere suddiviso in quattro porzioni principali: il telencefalo, il diencefalo, il mesencefalo e il rombencefalo.

Quest'ultimo comprende il midollo allungato, il ponte ed il cervelletto.

Il mesencefalo è formato dai peduncoli cerebellari, dalla lamina quadrigemina ed è percorso internamente dall'acquedotto cerebrale che segna il limite tra le sue due parti.

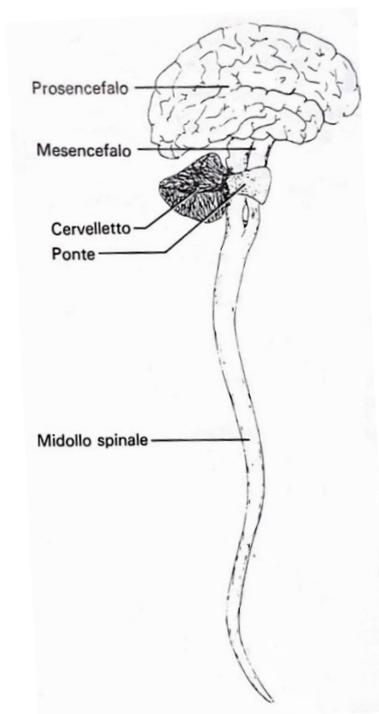


Figura 2: La struttura dell'encefalo e il midollo spinale.

L'insieme di telencefalo e diencefalo compone il prosencefalo ed appartiene al cervello. Il diencefalo è rappresentato dai due talami con le strutture dell'epitalamo e quelle dell'ipotalamo e contiene la ghiandola pituitaria, anche conosciuta come ipofisi, e la ghiandola pineale, chiamata anche epifisi. Il telencefalo è più sviluppato del diencefalo ed è costituito dai due emisferi cerebrali e dalle formazioni interemisferiche (Figure 2 e 3). [3]

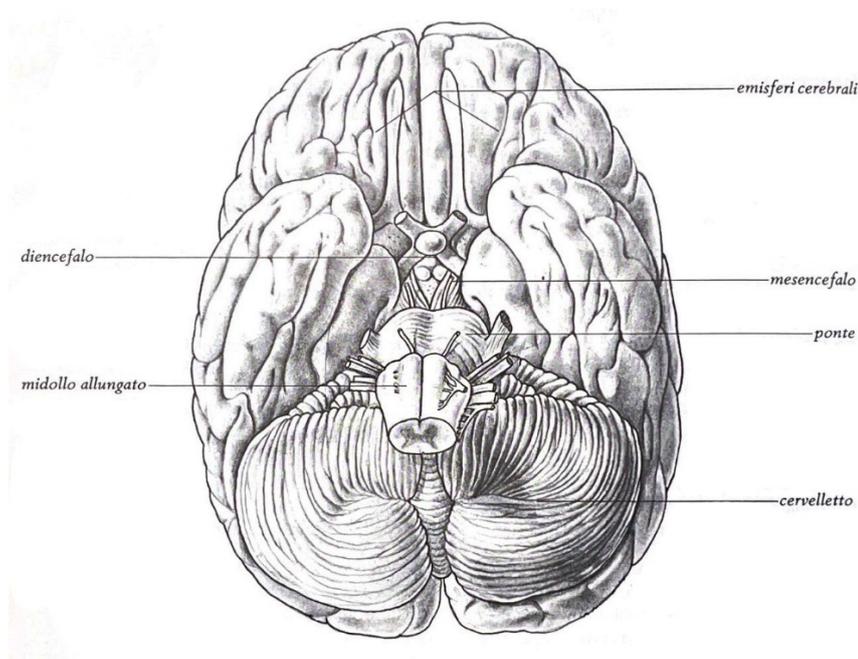


Figura 3: Le diverse parti dell'encefalo.

I due emisferi cerebrali sono connessi tra loro mediante il corpo calloso, una struttura composta da assoni che passano da un lato all'altro dell'encefalo, permettendo la comunicazione tra i due emisferi e la loro coordinazione nelle risposte.

Gli emisferi risultano costituiti da diversi strati di sostanza grigia, ossia la corteccia cerebrale, chiamata anche cortex, al di sotto della quale si scopre una massa di sostanza bianca, il centro semiovale, costituito da tre tipi diversi di fibre nervose. Nella corteccia, essendo questa costituita da materia grigia, si svolge l'attività neuronale.

Il corpo calloso è anch'esso composto da sostanza bianca.

Ciascun emisfero è suddiviso in lobi, in particolare sono presenti il lobo frontale, il lobo parietale, il lobo temporale, il lobo occipitale e il lobo dell'insula, come si vede nella Figura 4.

I lobi frontale, parietale, occipitale e temporale sono visibili dall'esterno, corrispondendo circa alle ossa omonime del cranio; il lobo dell'insula diventa visibile in seguito all'apertura dei lobi precedenti.

Le porzioni che controllano i movimenti dei muscoli scheletrici sono dette aree motorie, quelle che ricevono le afferenze sono le aree sensitive e quelle connesse con le attività psichiche superiori sono chiamate aree associative.

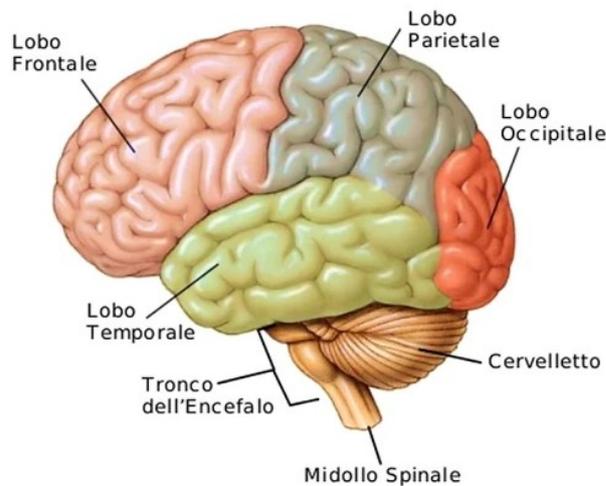


Figura 4: Divisione in lobi.

Oltre alla corteccia cerebrale, la sostanza grigia del telencefalo è anche composta dai gangli della base e dal sistema limbico. I gangli della base costituiscono un insieme di centri che partecipano alla regolazione dell'attività motoria. Il sistema limbico è la regione più primitiva del telencefalo ed è sede delle attività cognitive più elevate, quali il ragionamento e le risposte emotive. [4]

1.3 Il neurone

L'encefalo e il midollo spinale sono il centro di controllo del sistema nervoso, una rete di migliaia di miliardi di cellule nervose disposte in modo organizzato che formano il sistema di controllo rapido.

Le cellule nervose, o neuroni, trasportano rapidamente i segnali elettrici, anche su lunghe distanze.

Essi hanno una forma particolare, con lunghi processi che si originano dal corpo cellulare. Questi processi sono chiamati dendriti, se ricevono segnali in arrivo, o assoni, se trasportano informazioni in uscita.

Ogni neurone è diverso dall'altro per il numero, la forma e la lunghezza degli assoni e dei dendriti, ma è grazie a questi due elementi che i neuroni sono in grado di comunicare tra loro e con le altre cellule.

Dal punto di vista funzionale, i neuroni si dividono in neuroni sensoriali, interneuroni e neuroni efferenti. I neuroni sensoriali trasportano informazioni sulla temperatura, sulla pressione e su altri stimoli dai recettori sensoriali al SNC. I neuroni che si trovano completamente all'interno del SNC vengono chiamati interneuroni, oppure neuroni di interconnessione, possono avere conformazioni diverse ma spesso hanno processi ramificati tali da consentire la comunicazione con molti altri neuroni. I neuroni efferenti, infine, sono molto simili al neurone modello, ossia una struttura in cui gli assoni possono dividersi in ramificazioni, dette ramificazioni collaterali, con estremità allungate chiamate terminali assonici.

Gli assoni dei neuroni, insieme al tessuto connettivo, formano i nervi. I nervi che possono trasportare solo segnali afferenti sono chiamati nervi sensitivi, quelli che portano solo segnali efferenti sono detti nervi motori. Esistono anche nervi che possono trasportare entrambi i segnali, questi sono i nervi misti.

1.3.1 La struttura del neurone

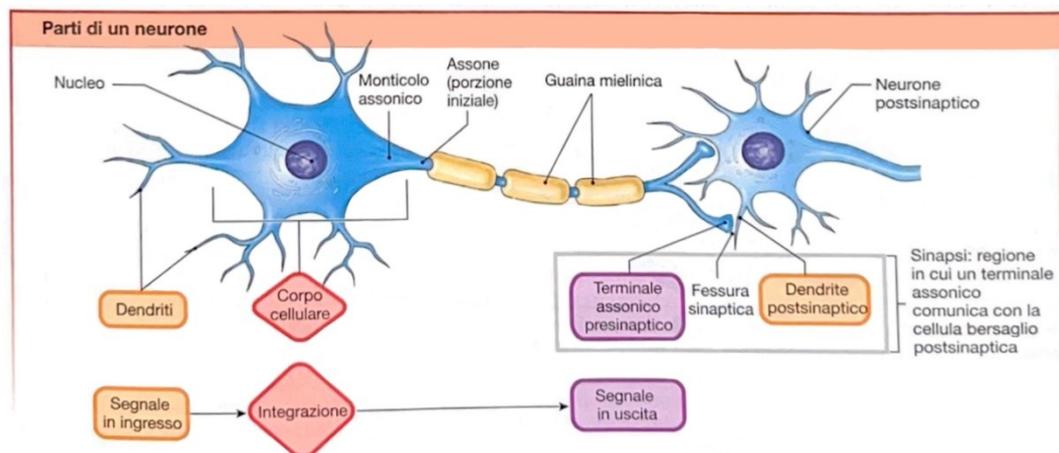


Figura 5: La struttura del neurone.

Come già accennato, il neurone è formato da un corpo cellulare centrale da cui dipartono processi chiamati dendriti o assoni a seconda della loro funzione, come mostrato nella Figura 5.

Il corpo cellulare è il centro di controllo del neurone, è composto da un nucleo, contenente DNA, e dagli organuli normalmente presenti in una cellula che permettono

il controllo dell'attività cellulare, quali neurofibrille, apparato di Golgi, mitocondri e sostanza cromofila. Un ampio citoscheletro si estende poi verso l'esterno nell'assone e nei dendriti. Nella maggior parte dei casi, il corpo cellulare è piccolo e costituisce circa un decimo del volume totale, ma queste caratteristiche variano a seconda del diverso tipo di neurone.

I dendriti sono i processi che ricevono informazioni dalle cellule vicine. Essendo i dendriti delle ramificazioni, essi permettono al neurone di espandere la sua superficie consentendogli connessioni con molte più cellule. I neuroni più semplici possiedono un unico dendrite, mentre i neuroni presenti nel cervello sono composti da molti dendriti con ramificazioni complesse. Il dendrite può a sua volta dividersi in altre piccole ramificazioni, chiamate spine dendritiche, che possono cambiare forma e dimensioni a seconda dei segnali che ricevono, seppur in alcuni casi questo sia causato da patologie neurologiche.

La maggior parte dei neuroni possiede un unico assone che origina in una regione specializzata chiamata monticolo assonico. Gli assoni possono essere lunghi da pochi micrometri fino a un metro e per tutta la lunghezza si diramano ramificazioni, ognuna delle quali confluisce in un terminale assonico. Il compito principale degli assoni è trasmettere segnali elettrici in uscita dal corpo cellulare del neurone al terminale assonico. All'estremità dell'assone, il segnale elettrico provoca la secrezione di una molecola che trasporta un messaggero chimico che, in alcuni casi, passa direttamente al neurone successivo tramite le giunzioni comunicanti che collegano le due cellule.

Nel modello attuale, per il trasporto assonale il neurone utilizza microtubuli stazionari che fungono da binari per le vescicole e i mitocondri che vengono trasportati da proteine motrici. Esse si legano e si dissociano ciclicamente ai microtubuli, facendo avanzare le molecole lungo l'assone.

Inoltre, alcune cellule presentano dei prolungamenti assonici provvisti di avvolgimenti di mielina, o fibre mieliniche, che limitano la quantità di membrana a contatto con il liquido extracellulare lasciando scoperte delle piccole sezioni, chiamati nodi di Ranvier, nelle quali sono presenti i canali voltaggio-dipendenti del sodio. [5]

1.3.2 Le sinapsi

La zona di contatto tra un terminale assonico e un neurone bersaglio è detta sinapsi.

Il neurone che trasmette il segnale è detto neurone presinaptico, quello che riceve il segnale è chiamato neurone postsinaptico. La regione tra le due cellule si chiama fessura sinaptica ed è composta da matrice extracellulare.

La tipologia di sinapsi maggiormente presente nel nostro corpo è quella di tipo chimico; il neurone presinaptico rilascia un segnale chimico nella fessura sinaptica ed esso si lega a un recettore di membrana del neurone postsinaptico.

In questa tipologia di sinapsi, il segnale, prima di diventare chimico, è elettrico.

Il segnale elettrico è dato dal potenziale d'azione generato dai canali voltaggio-dipendenti del sodio presenti alla base del corpo cellulare del neurone, la zona in cui viene creato si chiama zona trigger. Questa differenza di carica nella zona trigger produce un flusso ionico nelle zone adiacenti; se in esse sono presenti altri canali voltaggio-dipendenti del sodio, essi vengono attivati da questa depolarizzazione, creando così un nuovo potenziale d'azione. Grazie alla condizione di refrattarietà, nella zona in cui c'è stato un potenziale d'azione non se ne può generare un altro, quindi la conduzione elettrica proseguirà con i canali successivi voltaggio-dipendenti del sodio fino al bottone sinaptico.

Per riuscire a superare le sinapsi, il segnale elettrico deve essere convertito in segnale chimico.

Alla fine del bottone sinaptico sono presenti canali per il calcio voltaggio-dipendenti. Il potenziale d'azione generato nel neurone depolarizza il terminale assonico, facendo aprire questi canali e permettendo al calcio di entrare dall'ambiente extracellulare a quello intracellulare. L'ingresso del calcio provoca il processo di esocitosi che porta al rilascio di un neurotrasmettitore in grado di attivare la membrana postsinaptica tramite delle proteine di membrana chiamate recettori.

Le vescicole contenenti il neurotrasmettitore si formano nel corpo dell'assone e attraverso il citoscheletro vengono portate al terminale assonico.

In seguito al legame tra il neurotrasmettitore presinaptico e il recettore postsinaptico si aprono i canali ionici chemio-dipendenti presenti nel neurone postsinaptico, con una conseguente variazione del potenziale di membrana. Esso non è un potenziale d'azione perché ha un'ampiezza minore, una durata maggiore, è locale e non presenta refrattarietà ma se raggiunge l'intensità necessaria alla soglia si potrà generare un potenziale d'azione effettivo.

Riassumendo, la conduzione a livello sinaptico è più lenta della conduzione lungo la fibra nervosa a causa del tempo che il mediatore chimico impiega per diffondersi nell'intervallo sinaptico prima di raggiungere il neurone postsinaptico, più sensibile agli effetti di anestetici o di altri farmaci rispetto alle fibre nervose ed è unidirezionale. Inoltre, questo tipo di sinapsi può esistere in due tipi: sinapsi eccitatorie o sinapsi inibitorie, in dipendenza della natura del mediatore chimico.

Il SNC umano contiene anche sinapsi elettriche, in esse la trasmissione del segnale elettrico è garantita dalle correnti elettriche che passano direttamente dalla cellula presinaptica a quella postsinaptica perché sono in contatto l'una con l'altra. [5][6]

Capitolo 2

Le malattie neurologiche demielinizzanti

2.1 Le cause

Il segnale elettrico che viaggia nel neurone viene generato da un potenziale d'azione che si propaga dal corpo cellulare al terminale assonico.

Esistono due parametri chiave che modificano la velocità di conduzione di un potenziale d'azione nei neuroni: il diametro dell'assone e la resistenza della membrana dell'assone alla dispersione ionica verso l'esterno della cellula. Maggiore è il diametro o maggiore è la resistenza e maggiore sarà la velocità di conduzione.

Questo accade perché all'interno di un assone, il flusso di cariche incontra resistenza data dalla membrana. Quindi maggiore è il diametro dell'assone, minore sarà la sua resistenza al flusso di ioni.

Infatti, la conduzione del potenziale d'azione è più rapida negli assoni con elevata resistenza perché la dispersione di corrente dalla cellula è minima. Un esempio di assone con elevata resistenza è l'assone mielinizzato.

Grazie alle guaine mieliniche che ricoprono l'assone del neurone, viene limitata la quantità di membrana esposta al liquido extracellulare. Questi punti a contatto con l'esterno si interpongono tra una guaina di mielina e l'altra e vengono chiamati nodi di Ranvier.

I rivestimenti di mielina possiedono un'altissima resistenza elettrica ed impediscono alle correnti ioniche di uscire dalla cellula.

In questo caso, un potenziale d'azione attraversa le regioni di assone mielinizzato che si alternano ai nodi di Ranvier, quindi il processo di conduzione si verifica solo a livello dei nodi grazie all'elevata presenza di canali per il sodio voltaggio-dipendenti in quelle regioni.

L'andamento del potenziale d'azione in questo modo viene definito saltatorio, in particolare si parlerà di conduzione saltatoria. Questa tipologia di conduzione permette alla propagazione del potenziale d'azione di avvenire senza dispersione di carica, essendo che salta le zone in cui sono presenti le guaine mieliniche, aumentando così la velocità di conduzione di 10 volte rispetto a un assone non mielinizzato. [7]

Negli assoni non mielinizzati, i canali si devono aprire uno successivamente all'altro per tutta la lunghezza della membrana assonica, provocando una dispersione del segnale fino alla sua completa interruzione.

Questo è ciò che accade nelle malattie demielinizzanti, dove la perdita di mielina può avere conseguenze distruttive sulla trasmissione dei segnali. (Figura 6)

Sia nel sistema nervoso centrale che nel sistema nervoso periferico, la perdita di mielina rallenta la conduzione dei potenziali d'azione e la depolarizzazione che raggiunge un canale può non essere sopra la soglia, compromettendo la conduzione del segnale.

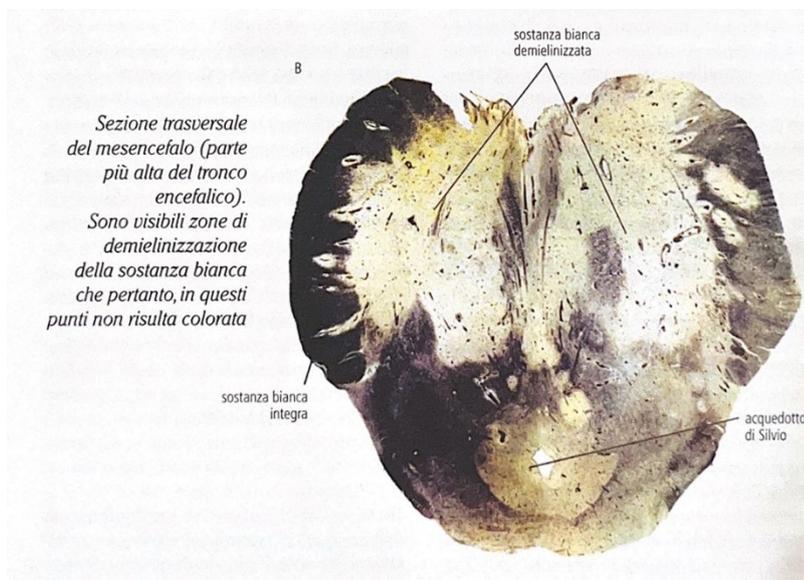


Figura 6: Sezione trasversale del mesencefalo.

Negli adulti, alcune cause della distruzione del rivestimento mielinico sono le infezioni virali oppure le reazioni autoimmuni, come accade nel caso della Sclerosi Multipla. Altre cause possono essere le infiammazioni, disturbi metabolici, carenza di vitamine, ictus, farmaci particolari o un eccesso di alcol.

Nei bambini, la causa principale può essere lo sviluppo di una malattia genetica.

I sintomi sono di tipo neurologico e variano a seconda della patologia e del grado di distruzione delle guaine mieliniche. Essi comprendono debolezza muscolare fino alla paralisi, perdita di sensibilità, problemi alla vista o cecità, problemi di udito, cefalee.

Per poter diagnosticare una malattia neurologica demielinizzante, oltre all'esame neurologico va fatta una risonanza magnetica per individuare le aree demielinizzate.

Altri esami possibili sono specifici test genetici e analisi sulle risposte date da stimoli sensoriali. [8]

2.2 Le tipologie

Esistono diverse tipologie di malattie neurologiche demielinizzanti e si differenziano in base all'area colpita dal processo di demielinizzazione e al suo grado di avanzamento, alcune di esse sono:

- Sclerosi Multipla (SM)
- Encefalomielite Acuta Disseminata (ADEM)
- Sindrome di Guillain-Barré
- Neuromielite Ottica
- Malattia di Krabbe

La Sclerosi Multipla è la più comune tra le malattie demielinizzanti con un'incidenza di 300 casi per milione di abitanti in tutto il mondo. Successivamente, tra le malattie elencate, la seconda ad incidenza più alta è la Sindrome di Guillain-Barré con 20-60 casi per milione di abitanti.

Le ultime tre malattie neurologiche rientrano nelle malattie rare, in particolare la Neuromielite Ottica presenta 10-20 casi per milione di abitanti, la Malattia di Krabbe vede 10 casi per milione di abitanti e, infine, l'Encefalomielite Acuta Disseminata risulta essere la più rara tra le malattie presenti, con soli 8 casi per milione di abitanti. I dati sono riassunti nel grafico di Figura 7.

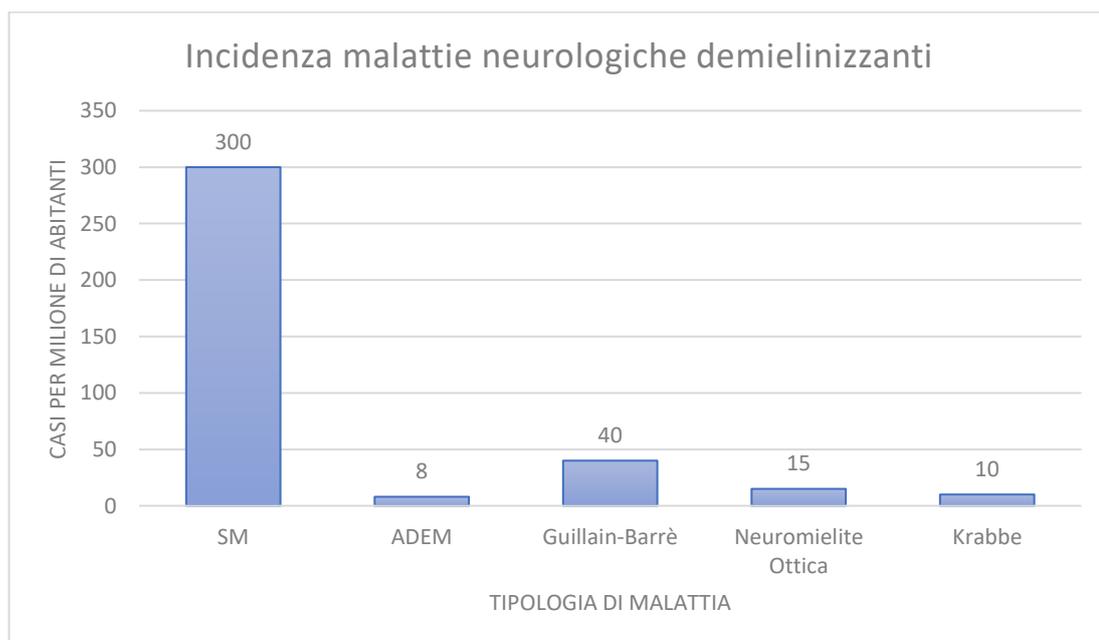


Figura 7: Incidenza malattie neurologiche demielinizzanti.

2.2.1 La Sclerosi Multipla

La Sclerosi Multipla è la più famosa tra le malattie demielinizzanti: interessa 2,3 milioni di persone in tutto il mondo, la maggior parte di queste hanno un'età compresa tra i 20 e i 50 anni, sebbene possa insorgere anche nei bambini e negli anziani.

É una malattia autoimmune organo-specifica, il corpo percepisce la propria mielina come un elemento estraneo e la attacca. [9]

Pur rimanendo sconosciuta l'eziologia, sembra essere colpevole del danno mielinico un'anomala attivazione del sistema immunitario, cellulare e umorale, indotta da fattori genetici e ambientali.

Inizialmente si credeva che in tale malattia venisse alterata dapprima la guaina mielinica e che gli assoni, originariamente integri, iniziassero a soffrire solo dopo numerosi anni di distruzione mielinica. Oggi invece sappiamo che c'è fin dall'inizio una degenerazione assonale che provoca la morte del neurone per diffusione della lesione fino al corpo cellulare.

Se c'è un focolaio di demielinizzazione, si verifica una riduzione della velocità di conduzione; se si associa anche una lesione dell'assone, si ha l'alterazione o la cessazione della conduzione.

All'inizio della Sclerosi Multipla, la mielina, a causa delle infiammazioni acute che percorrono il neurone, si rigonfia e si frantuma. In questa fase non viene danneggiato l'assone. Nel tempo, però, la guaina mielinica persa viene sostituita da una deposizione di fibre che portano alla cicatrizzazione e quindi allo stiramento e alla frammentazione degli assoni.

All'inizio della SM, il numero di assoni danneggiati non è alto, per cui ci sono periodi con deficit funzionali dovuti soltanto all'infiammazione della mielina. Quindi, quando l'infiammazione diminuisce, il paziente riesce a recuperare.

Se però il danno provocato all'assone si accumula fino a superare una soglia, il paziente non recupera più come prima e la malattia assume un decorso progressivo.

Il termine sclerosi fa riferimento alle cicatrici che si formano in seguito al danneggiamento dei neuroni, mentre l'aggettivo multipla indica la molteplicità di sintomi causati da questa malattia, quali ad esempio la presenza di segni neurologici in almeno due diversi sistemi neuronali. [10]

La SM è caratterizzata dalla disseminazione spaziale e temporale delle placche, ovvero la malattia provoca la demielinizzazione di aree in sedi diverse ed in tempi diversi, per

questo la dispersione temporale è un criterio fondamentale per la diagnosi: non basta la presenza contemporanea di più lesioni, è necessario che queste siano nate in tempi diversi.

Il quadro clinico della SM risulta polimorfo e i sintomi variano per natura e gravità durante il decorso, alcuni di essi sono la paresi ad uno o più arti, la neurite ottica, l'atassia, le vertigini, le crisi epilettiche o le alterazioni del carattere. I sintomi sono molto vari perché può essere colpita qualsiasi area della sostanza bianca del SNC.

La diagnosi si basa su dati clinici e paraclinici e sull'esame del liquor. La diagnosi di Sclerosi Multipla clinicamente definita si basa sull'avvenimento di due episodi comparsi a un intervallo di almeno un mese.

Le terapie presenti oggi sono di due tipologie: terapia immunosoppressiva e terapia sintomatica.

Gli obiettivi delle terapie immunosoppressive consistono nel rallentamento dell'avanzamento della malattia e nella prevenzione delle ricadute, basandosi sul fatto che la SM è una malattia disimmune.

La terapia deve durare tutta la vita perché in caso di sospensione, la malattia riprende il suo decorso.

La terapia sintomatica, invece, cerca di risolvere i vari sintomi singolarmente grazie all'utilizzo di farmaci specifici. [11]

Esistono diversi tipi di SM:

- SM recidivante-remittente (RRMS)
- SM secondariamente progressiva (SPMS)
- SM primariamente progressiva (PPMS)
- SM recidivante progressiva (PRMS)

La RRMS è il tipo più comune di SM, colpisce circa l'85% dei pazienti. Essa è caratterizzata da attacchi infiammatori sulle fibre nervose che causano un aggravamento della funzione neurologica. I sintomi variano a seconda del paziente, possono riacutizzarsi inaspettatamente e poi scomparire, processo chiamato remissione (Figura 8). I sintomi più comuni di questa tipologia sono l'affaticamento, i problemi di visione, gli spasmi muscolari, i problemi intestinali, la funzionalità della vescica e le difficoltà cognitive.

La SPMS segue la RRMS, inizialmente ha una progressione o crescita con attacchi intervallati da fasi costanti, poi progredisce continuamente. I pazienti con questa tipologia di sclerosi non possono sperimentare remissioni (Figura 9).

La PPMS è costituita da un costante peggioramento delle funzioni neurologiche, senza recidive o remissioni. Ci possono essere picchi occasionali ma nel complesso la progressione è continua (Figura 10).

Infine, la PRMS è la tipologia meno comune e si verifica nel 5% dei pazienti. Le persone che soffrono di questa malattia hanno un peggioramento costante delle funzioni neurologiche, come si è visto nella PPMS, con ricadute occasionali come invece accade nella RRMS (Figura 11). [12]



Figura 8: Andamento RRMS

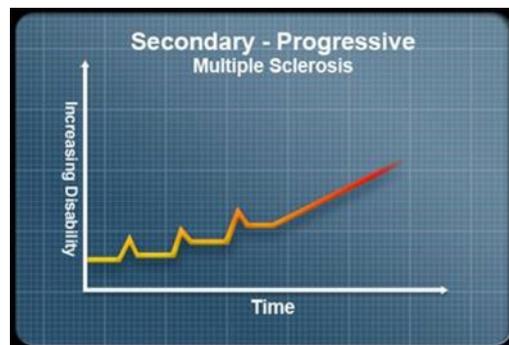


Figura 9: Andamento SPMS



Figura 10: Andamento PPMS



Figura 11: Andamento PRMS

2.2.1.1 La Sclerosi Multipla e il COVID-19

Sulla base di ciò che sappiamo finora, le persone con malattie autoimmuni non presentano un rischio maggiore di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2.

La maggior parte delle persone sviluppa COVID-19 con solo sintomi lievi. L'obiettivo della terapia è alleviare i sintomi lasciando che il corpo combatta l'infezione.

A differenza della popolazione generale, il decorso del COVID-19 nei pazienti con SM è modificato da una serie di fattori; la malattia cronica è spesso associata a una serie di altre complicazioni di salute e al trattamento associato con effetti immunosoppressivi a vari livelli del sistema immunitario.

Nei casi più lievi di COVID-19, l'esacerbazione della SM può essere solo temporanea, ma il rischio di ricaduta o progressione della malattia non è trascurabile. La modifica sistematica e a lungo termine della risposta immunitaria da farmaci, immunosoppressori o corticosteroidi è un altro fattore significativo, questo può rendere i pazienti soggetti alla SM più vulnerabili al COVID-19.

Tuttavia, si raccomanda di non interrompere il trattamento della SM, poiché ciò potrebbe provocare ricadute nelle successive settimane o mesi, che può essere una grave complicazione non solo della SM, ma anche del COVID-19. [13]

2.2.2 L'Encefalomielite Acuta Disseminata

Questa malattia colpisce perlopiù i bambini, consiste in un breve ma diffuso attacco infiammatorio che danneggia la mielina nel cervello e nel midollo spinale. A volte colpisce il nervo ottico, che collega l'occhio al cervello. Ci si ammala di ADEM quando il corpo attacca i propri tessuti in risposta ad un'infezione causata da un virus o da batteri.

È raro, ma può anche essere una reazione della vaccinazione, altre volte invece la causa è sconosciuta.

I sintomi di solito si manifestano rapidamente ed includono febbre, bassa energia, mal di testa, nausea e vomito, confusione, irritazione, problemi alla vista e problemi con il coordinamento.

La diagnosi di questa malattia si basa sulla clinica e sulla risonanza magnetica.

La cura è principalmente composta da farmaci che combattono l'infiammazione fermando il danno ai nervi nel cervello e nel midollo spinale. Un medico può anche prescrivere altri medicinali per alleviare alcuni sintomi dell'ADEM.

La maggior parte delle persone guarisce completamente entro 6 mesi, anche se in casi molto rari l'ADEM può essere mortale.

Anche se, di solito, questa malattia si presenta in modalità monofasica, possono presentarsi altri episodi che fanno invece pensare all'ADEM multifasica, in certi casi questo può essere un esordio di sclerosi multipla. [14]

2.2.3 La Sindrome di Guillain-Barré

L'origine della Sindrome di Guillain-Barré resta ancora oggi sconosciuta, anche se risulta rilevante il ruolo dei meccanismi immunitari. Nei due terzi dei casi studiati, il paziente ha una precedente infezione virale intestinale o respiratoria, o una vaccinazione. Altri antecedenti possibili sono la gastroenterite, il lupus e il linfoma.

La malattia produce demielinizzazione dei nervi periferici, ossia i nervi che collegano il sistema nervoso centrale al resto dell'organismo, a causa di un meccanismo autoimmune cellulare e umorale, questa demielinizzazione è segmentaria e multifocale.

Per questa sindrome si parla anche di *Campylobacter* connection: la Sindrome di Guillain-Barré è preceduta nel 70% dei casi da una sindrome infettiva, che nel 50-60% dei casi è di tipo gastrointestinale, altre volte è respiratoria.

Questa malattia si presenta con una tetraparesi flaccida (paralisi dei muscoli respiratori e deglutitori) con areflessia (mancanza di riflessi) di rapida progressione. Nella metà dei casi prosegue con una paralisi ascendente a partire dagli arti inferiori. La paralisi a livello respiratorio può rendere necessario il supporto respiratorio meccanico.

Altri sintomi sono il formicolio alle dita delle mani, dei piedi, alle caviglie o ai polsi, problemi intestinali o vescicali, problemi a muovere il viso, parlare o masticare.

I sintomi cominciano a migliorare dopo 2 – 4 settimane e il recupero è molto buono nella maggioranza dei casi.

Per quanto riguarda la diagnosi, l'elettroencefalografia mostra quasi sempre una diminuzione della velocità di conduzione, conseguenza di una polineuropatia demielinizzante.

La terapia utilizza la Plasmaferesi o la terapia con Immunoglobuline. Se si inizia la terapia nei primi giorni, si riesce ad evitare il decesso del paziente e si riduce la probabilità che questo resti invalido.

Nella terapia di plasmaferesi, il sangue del paziente viene prelevato e viene fatto passare in una centrifuga sterile, in questo modo la parte corpuscolata viene separata dal plasma. Al paziente viene poi iniettata solo la parte contenente corpuscoli mentre il plasma viene sostituito da liquidi d'infusione. Così la percentuale di anticorpi in circolo diminuisce ed il paziente risente di un miglioramento. Questo tipo di terapia, però, dà benefici solo se effettuata entro la prima settimana dall'esordio della malattia.

La terapia con immunoglobuline, invece, si basa sul fatto che a seguito di una complessa catena di eventi, hanno un effetto immunosoppressore. [15]

2.2.3.1 La Sindrome di Guillain-Barré e il COVID-19

Uno studio effettuato in due Regioni del Nord Italia, Lombardia e Veneto, ha evidenziato un aumento dell'incidenza della Sindrome di Guillain-Barré in concomitanza con l'infezione da COVID-19.

Fra marzo e aprile 2020, i nuovi casi sono stati 0.202/100.000 per mese, ossia 2.43/100.000 all'anno. Nello stesso periodo del 2019 l'incidenza mensile era stata dello 0.077/100.000, cioè di 0.93/100.000 all'anno. In base a questi dati si è scoperto che, nel pieno della pandemia da COVID-19, il numero di nuove diagnosi di Sindrome di Guillain-Barré è aumentato di 2.6 volte.

I medici hanno quindi concluso che ci sia una possibile relazione, a livello di meccanismi di fisiopatologia, fra l'infezione da COVID-19 e il progresso della Sindrome di Guillain-Barré, scoprendo inoltre che nelle persone risultate positive al virus è prevalsa la forma demielinizzante della Sindrome.

Per quanto riguarda la vaccinazione per il COVID-19, da uno studio effettuato negli Stati Uniti è emerso un aumento dell'incidenza della Sindrome in seguito alla somministrazione del vaccino.

Dai risultati si è scoperto che, nel periodo di osservazione, sono state somministrate 15.120.073 dosi di vaccini a 7.894.989 soggetti con un'età media di 46.5 anni.

Il numero di dosi somministrate dei diversi vaccini sono state 483.053 per quello della Janssen, 8.806.595 per quello della Pfizer-BioNTech e 5.830.425 per quello della Moderna.

Tra le persone che avevano ricevuto il vaccino Janssen si sono contati 11 casi di Sindrome di Guillain-Barré, tra i soggetti che avevano ricevuto gli altri vaccini, invece, sono stati confermati 36 casi.

Confrontando il numero di dosi somministrate e l'incidenza della Sindrome, chi ha ricevuto il vaccino Janssen ha avuto un rischio maggiore di 20.56 volte di ammalarsi rispetto a chi ha ricevuto gli altri due vaccini. [16][17]

2.2.4 La Neuromielite Ottica

Secondo gli ultimi studi la Neuromielite Ottica, o Malattia di Devic, non è un'unica patologia ma un insieme di patologie caratterizzate da un'inflammatione che segue un attacco autoimmune alle guaine mieliniche di uno o di ambedue i nervi ottici, di aree del midollo spinale e successivamente del cervello. Questo gruppo di patologie si definisce come disordini dello spettro della neuromielite ottica (NMOSDs).

L'incidenza di questa malattia è di 1-2 casi su 100.000. Rispetto alla Sclerosi Multipla, la Neuromielite Ottica compare in età più avanzata, tra i 35 e i 45 anni.

Come per altre patologie autoimmunitarie, anche per questa malattia vi è la produzione di auto-anticorpi che comportano la distruzione dei neuroni. Il risultato finale di questo processo è la necrosi delle aree infiammate e questo determina alterazioni nelle funzioni neurologiche.

L'andamento della malattia è caratterizzato da recidive e remissioni, più raramente si ha un progressivo peggioramento senza remissioni.

I sintomi che caratterizzano la Neuromielite Ottica sono le alterazioni della vista come visione appannata o sdoppiata, cecità o perfino dolore. Se i danni provocati interessano anche il midollo spinale, si possono avere paresi o parestesie.

In alcuni casi, si associano anche sintomi causati da danni a carico dell'ipotalamo, quali alterazioni della funzione endocrina e del sonno.

I sintomi hanno solitamente un decorso recidivante che corrisponde ai picchi di inflammatione delle rispettive aree colpite.

Per diagnosticare la NMOSDs bisogna fare esami neurologici accurati, esami approfonditi della visione e risonanza magnetica, che evidenzia le lesioni a carico dei nervi ottici.

Se questa malattia non viene diagnosticata o trattata, nel 30% dei casi provoca il decesso entro 5 anni dall'esordio.

La cura prevede la somministrazione di dosi elevate di corticosteroidi e, in alcuni casi, anche la plasmaferesi. [18]

2.2.5 La Malattia di Krabbe

La Malattia di Krabbe è una grave e rara patologia genetica neurodegenerativa, è un tipo di malattia da accumulo lisosomiale chiamata sfingolipidosi.

Le sfingolipidosi si riscontrano quando vengono a meno gli enzimi necessari per degradare, o metabolizzare, gli sfingolipidi, ossia i composti che proteggono la superficie delle cellule.

Nella Malattia di Krabbe, in particolare, un enzima necessario per metabolizzare i lipidi non funziona correttamente, quindi essi si accumulano e modificano la crescita dei tessuti che avvolgono i nervi, cioè i rivestimenti mielinici, comportando una demielinizzazione diffusa.

A livello anatomico si osserva un encefalo di volume e peso inferiori al normale, con espansione delle cavità ventricolari e con una consistenza inferiore.

Questa malattia è un disturbo ereditario, entrambi i genitori del bambino affetto dalla malattia sono portatori di una copia del gene anomalo. In questo modo, i figli avranno il 25% di probabilità di essere colpiti dalla malattia, il 25% di probabilità di essere completamente sani e il 50% di probabilità di essere a loro volta portatori.

I sintomi includono paralisi, deficit intellettivo, cecità, sordità e infine il decesso.

Sebbene questa malattia colpisca perlopiù i bambini, può essere riscontrata anche nell'età adulta con sintomi simili a quelli dei neonati, ma con una progressione più lenta. [19]

Si riconoscono quindi tre forme della Malattia di Krabbe:

- Forma ad esordio infantile
- Forma ad esordio tardo-infantile
- Forma ad esordio adulto

La forma ad esordio infantile è la più probabile, con oltre l'80% dei casi totali, esordisce tra i 3 e i 6 mesi con arresto dello sviluppo psico-motorio, iperestesia, ipertonica ed irritabilità. In poche settimane si può arrivare a sintomi come la tetraparesi, la mancanza dei riflessi, la cecità causata da atrofia del nervo ottico, la sordità e perfino crisi epilettiche. Il decesso avviene tra il secondo e il terzo anno di vita.

La forma ad esordio tardo-infantile si sviluppa tra il secondo ed il quinto anno di vita con sintomi quali emiparesi, atassia cerebellare, riduzione della vista. Progressivamente si osserva la perdita delle abilità motorie precedentemente acquisite con instaurazione di tetraparesi spastica, accompagnata quindi da un peggioramento

delle attività intellettive. L'evoluzione della malattia dura 2-7 anni e in fase terminale il soggetto è cieco, disfagico e con linguaggio assente.

La forma ad esordio adulto è la più rara e ha un decorso più lento.

Per diagnosticare questa malattia è necessario ricorrere ad esami di diagnostica per immagini, quali RMN e TC, oltre che a test del DNA e alla misurazione dei parametri dei globuli bianchi.

Al momento non esiste una terapia specifica, si è però riscontrato un certo successo nella terapia con cellule staminali da cordone ombelicale che sembrano ridurre la velocità di decorso e la gravità della malattia. [20]

Capitolo 3

I neuroni artificiali

Stadi avanzati delle patologie neurologiche finora descritte possono portare a gravi sintomi, quali paralisi o perfino la morte. Le cure attualmente disponibili sono sperimentali e non sempre generano la risposta desiderata dalla malattia, per questo motivo l'ingegneria biomedica e l'ingegneria elettronica propongono un'alternativa teorica rappresentata dai neuroni artificiali, andandoli a sostituire ai neuroni biologici danneggiati dalla demielinizzazione.

3.1 Le caratteristiche principali dei neuroni artificiali

Come si è spiegato in precedenza, i neuroni biologici sono formati da un corpo cellulare contenente il nucleo, da dendriti e da assoni dove corrono gli impulsi elettrici per comunicare le varie tipologie dei movimenti, del parlato o delle altre sfere del cognitivo.

I neuroni artificiali si ispirano al funzionamento dei neuroni biologici e possono essere utilizzati, ad esempio, per simulazioni biologiche, per il riconoscimento di immagini, per diagnosi mediche, per l'analisi dei dati e per i controlli di qualità.

Nella Figura 12 sono riportati alcuni esempi di applicazioni di reti neurali in prodotti apparsi sul mercato.

Settore applicativo	Prodotto
Marketing	Airline Marketing Assistant, BehavHeuristics Inc Add-ins per Microsoft Excel, NeuroXL, 1998 AREAS, valutazione automatica immobili, HNC Software
Previsioni finanziarie	Neurodimension www.nd.com , 1991 NetProfit (proffittaker.com), Neur. Appl. Corp. Appl.
Optical Character Recognition	Audre Neural Network, Audre Rec. Systems Appl. OmniPage 6.0 and 7.0 Pro for Windows, Caere OmniPage 6.0 Pro for MacOS AnyFax OCR engine FaxMaster, Delrina Technology Inc. VeriFone Oynx, lettore di assegni, Synaptics
Riconoscimento caratteri manoscritti	QuickStroke, ric. caratt. cinesi, Synaptics Teleform: ric. caratteri per fax, Cardiff Software Application, 1991
Riconoscimento manoscritti on-line	Apple Newton 120, Apple Lexicus Longhand, Lexicus (Motorola)
Nasi elettronici	AromaScan electronic nose, AromaScan Bloodhound Electronic Nose, Bloodhound Sensors Ltd e-NOSE 4000 electronic nose, Neotronics Scientific

Controllo di qualità cibi	test qualità birra Anheuser-Busch
Bond portfolio management	Global Bond, Econostat Ltd.
Controllo frodi (assegni)	Dunn and Bradstreet
Controllo frodi (carte credito)	Falcon, HNC Software Nestor In.
Verifica firma	Check Signature Verification System, NeuroMetric Vision System Inc.
Gestione rischio	Colleague, Aquarius, HNC Software
Predizione del consumo elettrico	Bayernwerk AG Application
Controllo chip microelettr.	INTEL
Controllo qualità gomme	Dunlop
Cancellazione di eco	AT&T/Lucent
Riconoscimento di banconote	BANK, D.F. Elettronica
Riconoscimento di targhe	PLARE, Società Autostrade e DII (Università di Siena)

Figura 12: Esempi di prodotti apparsi sul mercato che utilizzano la teoria neurale

Per costruire una rete neurale si utilizzano nodi in grado di eseguire, attraverso funzioni semplici, dette funzioni di attivazione o trasferimento, la somma pesata degli ingressi. (Figura 13).

I diversi pesi attribuiti agli ingressi nella somma pesata indicano l'importanza di un ingresso rispetto agli altri; in particolare il peso avrà un valore positivo se si tratta di connessioni inibitorie e un valore negativo se si tratta di connessioni eccitatorie.

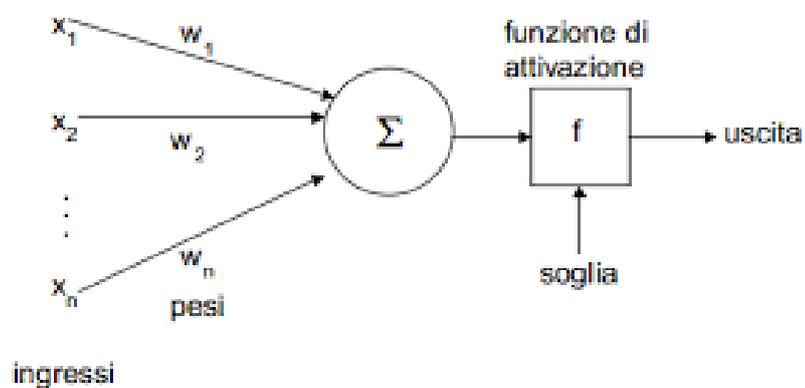


Figura 13: La struttura di un neurone artificiale

Essendo le funzioni utilizzate molto semplici, il potere di calcolo delle reti artificiali non è dovuto alla presenza di elementi complessi ma alla stretta interconnessione tra gli elementi, ossia i neuroni. Questi ultimi singolarmente svolgono compiti basilari ma, esercitando in parallelo tutti insieme, costituiscono una macchina di calcolo molto potente. [21]

I neuroni sono organizzati in *layers*, o strati, e grazie alla loro interconnessione, se un neurone di uno strato è collegato al neurone di un altro strato, si può dire che tutti i neuroni del primo strato sono collegati al neurone dell'altro strato.

Essendo il neurone artificiale un'emulazione del neurone biologico, ricordiamo che quest'ultimo riceve stimoli da altri neuroni, li elabora e li ritrasmette sotto forma di un impulso elettrico ad altri neuroni. Possiamo quindi considerare la rete neurale come una scatola con degli input, degli strati intermedi in grado di elaborarli, e degli output dati da questa elaborazione. (Figura 14)

Utilizzando questa tipologia di reti neurali, però, bisogna considerare il limite degli *hidden layers*, cioè il fatto che l'elaborazione dei dati avvenga in strati non osservabili, nascosti, rendendo impossibile sapere come le reti siano arrivate a quel risultato.

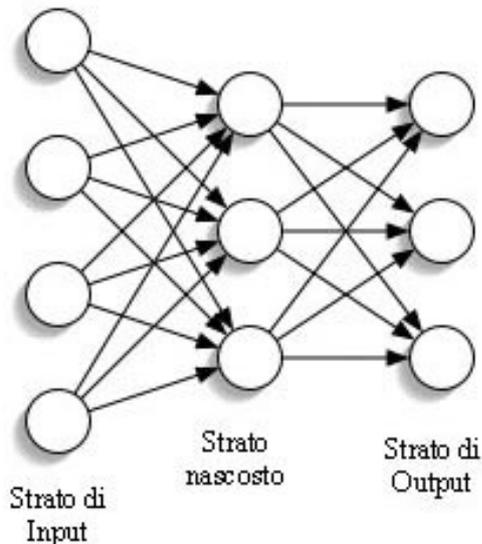


Figura 14: Esempio di rete

Bisogna inoltre tener conto del tempo più o meno lungo di apprendimento, che dipende dalla complessità del problema affrontato, cercando di evitare o semplificare dei passaggi che presentano un numero troppo elevato di variabili. Le reti neurali più avanzate utilizzano neuroni a cambiamento di fase che assomigliano molto ai neuroni

biologici. Essi sono composti da materiali che assumono nello stesso momento uno stato amorfo privo di una struttura precisa e uno stato cristallino e più acquisiscono dati più si strutturano.

Un altro fattore importante nell'utilizzo di neuroni artificiali è l'addestramento delle reti neurali: bisogna fare in modo che capiscano e conoscano come comportarsi in diversi momenti, come per esempio il riconoscimento di un volto umano dall'analisi delle immagini attraverso il riconoscimento facciale.

Attualmente sono quattro i modelli di apprendimento:

- apprendimento supervisionato (Supervised Learning),
- apprendimento non supervisionato (Unsupervised Learning),
- apprendimento per rinforzo,
- apprendimento semi-supervisionato

Con l'apprendimento supervisionato, all'algoritmo vengono somministrati sia i dati in input sia le informazioni relative ai risultati desiderati, in modo tale che la rete identifichi una relazione tra i dati e i risultati e che possa correlare i dati in ingresso con quelli in uscita; ossia vengono dati degli esempi di input e di output in modo che il sistema impari la relazione tra loro e ne estrapoli una regola riutilizzabile per altri compiti simili.

Nell'apprendimento non supervisionato, al sistema vengono forniti solo i dati in ingresso senza specifiche sul risultato desiderato. La finalità di questo secondo metodo è poter risalire a schemi e modelli nascosti, ossia riconoscere negli input una struttura logica senza che questi siano precedentemente catalogati.

Nell'apprendimento per rinforzo il sistema deve confrontarsi con un ambiente dinamico in cui riceve i dati di input per poter conquistare un obiettivo e quindi un premio, imparando anche dagli errori, ossia da punizioni.

L'ultima tipologia di apprendimento semi-supervisionato è un modello in cui vengono forniti dei dati incompleti per l'allenamento e l'apprendimento; alcuni di questi dati sono accompagnati dai rispettivi esempi di output, altri invece ne sono privi. Lo scopo è trovare regole e funzioni per risolvere i problemi e modelli e strutture di dati utili per il raggiungimento di obiettivi specifici.

Infine, è fondamentale tener conto anche della biocompatibilità: c'è da considerare che i neuroni artificiali verrebbero introdotti nell'ambiente biologico come corpi estranei,

quindi si deve trovare un modo per mascherarli e far sì che il sistema immunitario non li attacchi compromettendo la loro funzionalità.

Riuscendo a sviluppare tutte queste caratteristiche, i neuroni artificiali potrebbero essere una grande svolta soprattutto nello studio delle malattie neurodegenerative per ripristinare le connessioni dei neuroni biologici danneggiati, oppure nel caso di un'amputazione per collegare le terminazioni biologiche preservate e la protesi artificiale robotica.

Dalla nascita del concetto di neurone artificiale ad oggi è stata fatta molta strada. Oggi, in moltissimi settori scientifici, gli scienziati sono riusciti a creare dispositivi biocompatibili, in grado di apprendere ed essere addestrati e grazie a questo lavoro le reti neurali hanno ormai un impiego quotidiano. [22]

3.2 Storia ed evoluzione delle reti neurali artificiali

Il primo modello teorico di un neurone artificiale nasce nel 1943 grazie a due scienziati, W. S. McCulloch e W. Pitts.

I due studiano un sistema in grado di ricevere numerosi dati binari in ingresso in ciascuno dei suoi elementi, a cui segue un solo dato in uscita per ognuno. Questa macchina è capace di lavorare solo su funzioni booleane elementari.

Nel 1949 un altro studioso, D. O. Hebb, afferma la possibilità di addestrare le macchine con un apprendimento che ricalchi quello che sta alla base dell'intelligenza umana.

Solo nel 1958, però, viene proposta la prima vera rete neurale da F. Rosenblatt: verrà chiamata Perceptron, o perceptrone. Questa rete è formata da uno strato di nodi, composti da neuroni artificiali, di ingresso e un nodo di uscita. Grazie a questa struttura e ai pesi sinaptici, cioè la forza della connessione tra due nodi, la macchina è in grado di apprendere, seppur ancora in modo rudimentale, come una vera rete neurale biologica, in cui gli impulsi si propagano solo in avanti.

Il progetto di Rosenblatt diede vita a molti studi e ricerche ma questi vennero poi ridimensionati da M. Minsky e S. A. Papert nel 1969, quando mostrarono i limiti delle reti basate sul perceptrone, come ad esempio l'impossibilità di risolvere molti problemi.

L'avanzamento tecnologico ha poi portato, nel 1974 grazie a P. Werbos, a Perceptron Multistrato (MLP): al suo interno, oltre ai nodi di input e al nodo di output, si trova uno strato nascosto dove vengono elaborate le informazioni provenienti dall'ingresso

e che successivamente vengono inviate all'uscita. In questa macchina, le connessioni in ingresso e in uscita da ciascun nodo sono multiple.

Grazie a questa architettura MLP è in grado di svolgere qualsiasi funzione ed è per questo motivo che nel 1986 tre scienziati, D. E. Rumelhart, G. Hinton e R. J. Williams, decidono di riprendere quel lavoro ed elaborano l'Error Back-Propagation (EBP).

L'algoritmo di retropropagazione dell'errore risulterà essere una svolta, tanto che viene utilizzato ancora oggi.

Il sistema di EBP consente di ottimizzare l'apprendimento di una rete neurale nei passaggi successivi, modificando i pesi sinaptici delle connessioni fra i nodi che non producono il risultato desiderato, fino a che questo non si ottiene.

Grazie a MLP e a EBP, il machine learning riesce a raggiungere applicazioni pratiche. Siamo negli anni '90.

Nel frattempo vengono implementate altre tipologie di reti bidirezionali da J. J. Hopfield ed J. L. Elman, allargando ulteriormente il campo di applicazioni.

L'evoluzione delle reti neurali continua con la tecnologia adottata da IBM grazie alla quale è stata progettata una rete basata su materiali a cambiamento di fase, cioè materiali che possono passare dallo stato amorfo a quello cristallino durante il passaggio di un impulso elettrico.

Quest'ultimo neurone artificiale è quanto di più simile esista al neurone biologico.

3.3 Reti neurali statiche

Le reti statiche sono prive di retroazioni degli output per farne input di uno strato precedente, inoltre fra gli input di uno strato non sono presenti ritardi degli input stessi. Queste reti rientrano quindi nella tipologia *feedforward*, cioè il flusso di dati si muove solo in avanti, dal primo *layer* all'ultimo.

In aggiunta, vengono definite statiche perché, a differenza delle reti dinamiche, i loro output non tengono conto degli input precedenti ma solo degli input attuali.

Di questa tipologia di reti fa parte il Perceptron Multistrato. Esso è costituito da una serie di neuroni disposti in layers, in particolare presenta uno strato di ingresso, o input layer, uno strato di uscita, o output layer, e uno o più strati nascosti, chiamati anche hidden layer. Fra i neuroni dei vari strati c'è una forte interconnessione: tutti i neuroni di tutti i layer sono in comunicazione con tutti i neuroni del layer vicino.

3.4 Reti neurali dinamiche

Nelle reti dinamiche, l'output in un determinato istante dipende sia dagli input attuali che dagli input precedenti, il sistema è quindi munito di memoria.

Per le reti neurali, l'approccio più intuitivo è quello di progettare una rete neurale dinamica partendo da un'architettura statica e includendo elementi di memoria, come ad esempio dei ritardi fissati in ingresso alla rete (Figura 15).

Se, invece, i ritardi non sono presenti solo in ingresso ma anche in uscita o sugli hidden layers che vengono retroazionati per trasformarli in input, si tratta di reti neurali retroazionate o ricorrenti.

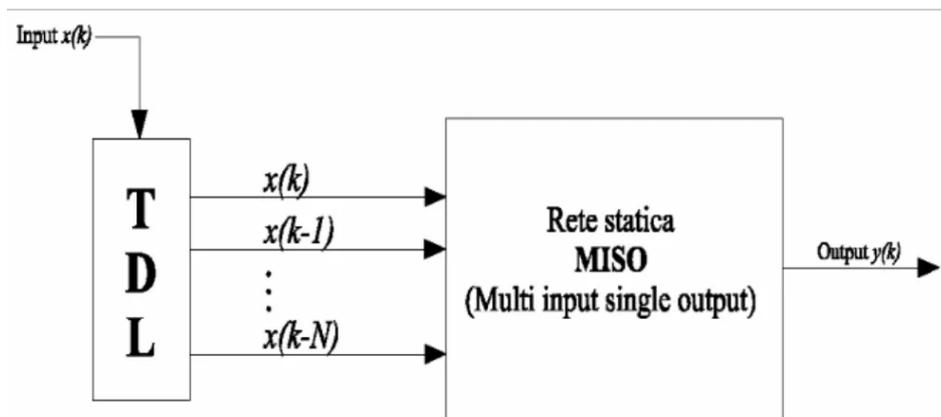


Figura 15: Architettura di una rete neurale dinamica

Un esempio di rete dinamica è la rete di Hopfield. Questa rete è caratterizzata da *"l'emergere spontaneo di nuove capacità computazionali dal comportamento collettivo di un gran numero di semplici elementi d'elaborazione"*. [23]

Le proprietà collettive del sistema generano una memoria per l'identificazione di configurazioni ed il ritrovamento di informazioni assenti.

Hopfield sosteneva che ogni sistema fisico poteva essere dotato di memoria qualora questo presentasse un determinato numero di stati stabili. Secondo questa considerazione, egli formulò la tesi per cui la stabilità sia una proprietà spontanea dei sistemi formati da numerosi neuroni tra loro interagenti.

Le reti di Hopfield hanno struttura simmetrica e vengono impiegate per la creazione di memorie associative, resistenti al cambiamento delle condizioni operative, e come soluzione per problemi di ottimizzazione.

Un altro esempio di rete dinamica è la rete di Elman, essa è costituita da due layers con una retroazione dall'output all'input dello stesso strato.

In ogni momento, la rete è dotata di memoria del sistema grazie al ritardo nella retroazione che raccoglie le uscite dei neuroni degli strati intermedi degli istanti precedenti e consente di utilizzarle come input. Così facendo, la rete di Elman può prevedere sequenze temporali, compito difficilmente adatto ai perceptron multistrato convenzionali.

L'unico requisito per far funzionare al meglio questa tipologia di rete è che lo strato nascosto abbia un numero sufficiente di neuroni che tende a crescere insieme alla complessità della funzione. [24]

3.5 La questione etica

Prima di giungere ad una ricapitolazione di questa tesi e alle sue conclusioni, rimane da considerare un ultimo aspetto che influenza l'applicazione di questi dispositivi, ossia la questione etica.

Questa problematica è motivata dalla presenza di numerosi sistemi per uso terapeutico che si sono poi sviluppati in una direzione di differente applicazione, lontana da quella tipologia. Infatti, la definizione di obiettivo terapeutico è: *“ogni finalità di cura o riabilitazione di organi e funzioni di cui gli esseri umani sono normalmente dotati, e che, in alcuni individui e per certi periodi, si sono più o meno gravemente danneggiati”*. [25]

Inoltre, dobbiamo considerare il peso della plasticità cerebrale, grazie alla quale il cervello è in continua mutazione, anche irreversibile, nella sua organizzazione. Questo fattore è però completamente dipendente dall'individuo e quindi non è utilizzabile per stabilire il grado di invasività di un impianto.

Infine, l'ultima questione di cui tener conto è l'alterazione dell'identità del soggetto e dei suoi rapporti con l'esterno, entrambe menzionate nel documento del Gruppo Europeo sull'Etica nella Scienza e nella Tecnologia, in cui si dice che *“al fine di garantire l'attribuzione di responsabilità morale, e nel rispetto del diritto inalienabile della dignità della persona, gli impianti non devono essere impiegati allo scopo di alterare l'identità della persona o di manipolarne le funzioni mentali”*. [25]

Per questo motivo, prima di sottoporsi a un impianto, il paziente deve essere informato dal medico su ogni aspetto dell'operazione, compresi i rischi.

Anche la Commissione Europea si è espressa a riguardo, esponendo da una parte il chiaro ed inarrestabile sviluppo di queste tecnologie, che porta incredibili vantaggi, e dall'altra i possibili rischi.

Alcuni dei problemi riscontrati sono: la creazione di dataset per l'addestramento dei sistemi, che possono portare a distorsioni; il controllo umano per decisioni basate su sistemi totalmente o parzialmente automatizzati, in modo che il paziente abbia ancora libertà di decisione; l'imputabilità delle decisioni prese dall'IA.

In conclusione, la trasversalità di questa nuova tecnologia deve far nascere confronti multidisciplinari, in cui esperti di diversi settori esponano le proprie esperienze e conoscenze, per garantire un metodo umano ed etico. [26]

Conclusioni

Le malattie neurologiche sono molto diffuse. Come abbiamo visto in precedenza, solo la Sclerosi Multipla vede 300 soggetti affetti ogni milione. In Italia ci sono 122.000 pazienti.

Queste patologie sono disturbi con cui difficilmente si convive a causa dei sintomi che possono generare, quali cecità, cefalee, paralisi e perfino la morte.

Le cure disponibili sono sperimentali e non sempre di successo, per tale motivo questa tesi si è proposta di trovare una via alternativa, diversa ed ingegneristica, per provare a limitare i danni provocati dal processo di demielinizzazione caratteristico delle patologie demielinizzanti.

Questa via alternativa prevede una tecnologia complessa ed intelligente caratterizzata da dimensioni estremamente ridotte considerando il campo di lavoro: si parla di neuroni artificiali. Essi sono entrati per la prima volta nella storia nel 1943 e nel corso degli anni si sono evoluti fino ad arrivare ad oggi, caratterizzati da una tecnologia avanzata ma non ancora perfetta e per questo non ancora applicabile.

Si dovrà dunque sperimentare ancora molto prima che questi strumenti diventino realtà e rientrino a far parte della rete neurale biologica, ma siamo sulla buona strada.

Un giorno saremo in grado non solo di sostituire i neuroni danneggiati dalle malattie neurologiche demielinizzanti ma potremmo anche porre rimedio ad altre tipologie di malattie neurologiche che non intaccano la mielina, quali ad esempio il morbo di Alzheimer.

Bibliografia

- [1] Dee Unglaub Silverthorn (2020). Sistema nervoso centrale. In: *Fisiologia umana. Un approccio integrato*.
- [2] Raffaele De Caro (2016). *Lezioni di Neuroanatomia*.
- [3] Luigi Cattaneo (1996). *Compendio di anatomia umana*.
- [4] Kimber, Gray, Stackpole (1984). *Anatomia e fisiologia*.
- [5] Dee Unglaub Silverthorn (2020). Neuroni: proprietà cellulari e della rete nervosa. In: *Fisiologia umana. Un approccio integrato*.
- [6] *Salute per tutti – L'enciclopedia medica della Fondazione Umberto Veronesi* (2008).
- [7] Dee Unglaub Silverthorn (2020). La conduzione è più rapida negli assoni mielinizzati. In: *Fisiologia umana. Un approccio integrato*
- [8] Nicola Gugliucci (2013). *La terapia medica oggi*.
- [9] (EN) Lancet Neurology, “Global, regional and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016”. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30443-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30443-5)
- [10] (EN) Kenealy SJ, Pericak-Vance MA, Haines JL (2003). *The genetic epidemiology of multiple sclerosis*. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2003.08.005
- [11] (EN) McDonald WI, Compston A, Edan G et al (2001). *Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis*. DOI: 10.1002/ana.1032
- [12] (EN) Dimitrios Karussis (2014). *The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review*. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.022
- [13] (EN) Jan Mares, Hans-Peter Hartung (2020). *Multiple sclerosis and COVID-19*. DOI: 10.5507/bp.2020.033
- [14] (EN) Leake JA, Albani S, Kao AS, et al (2004). *Acute disseminated encephalomyelitis in childhood-epidemiologic, clinical and laboratory features r, in Pediatr, Infect. Dis*. DOI: 10.1097/01.inf.0000133048.75452.dd
- [15] *Salute per tutti – L'enciclopedia medica della Fondazione Umberto Veronesi* (2008).

- [16] (EN) Journal of Neurology Neurosurg Psychiatry (2020). *Guillain- Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions*. DOI: 10.1136/jnnp-2020-324837
- [17] (EN) JAMA Network Open (2022). *Incidence of Guillain-Barrè Syndrome After COVID-19 Vaccination in the Vaccine Safety Datalink*. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.8879
- [18] (EN) E Bizzocco e coll. (2009). *Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution*. DOI: 10.1007/s00415-009-5171-x
- [19] (EN) Graziano AC. Cardile V (2015). *History, genetic, and recent advances on Krabbe disease*. DOI: 10.1016/j.gene.2014.09.046
- [20] (EN) Komatsuzaki S. Zielonka M. Mountford WK. Kölker S. Hoffmann GF, Garbade SF, Ries M. (2019). *Clinical characteristics of 248 patients with Krabbe disease: quantitative natural history modeling based on published cases*. DOI: 10.1038/s41436-019-0480-7
- [21] Gori M. (2003). *Introduzione alle reti neurali artificiali*.
- [22] (EN) Demuth H. , Beale M. , Hagan M. (2006). *Neural Network Toolbox*.
- [23] (EN) J. J. Hopfield (1982). Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, vol. 79 no. 8 pp. 2554–2558. <https://www.pnas.org/doi/pdf/10.1073/pnas.79.8.2554>
- [24] Sana D. , Scotti F. (2005). *Dispense del corso di reti neurali: approfondimenti*.
- [25] Felici Roberta. *Interfacce cervello-computer e l'etica dell'"human enhancement": le nuove dimensioni della responsabilità*. Tesi di laurea specialistica.
- [26] Arianna Ciracò (2020). *Intelligenza artificiale, ecco l'etica che serve all'innovazione*.