

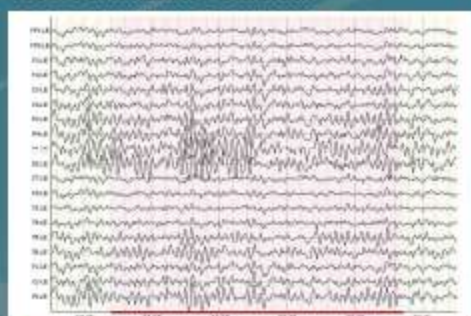
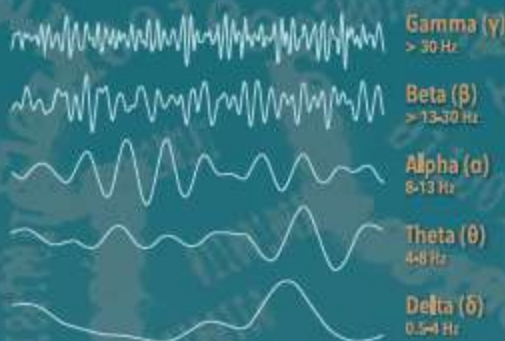
CAPIRE IL CERVELLO?

ASCOLTARE IL CERVELLO

Paziente sottoposto ad esame
elettroencefalografico

Ogni nostra azione, pensiero, ricordo o emozione ha un riflesso sull'attività elettrica di gruppi di neuroni del sistema nervoso centrale: è ciò che viene definito "correlato neurale". In particolare, il cervello elabora le informazioni sensoriali e motorie attraverso complesse sequenze di segnali elettrici che possono essere misurati e registrati, permettendoci di provare a caratterizzare "come funziona il cervello".

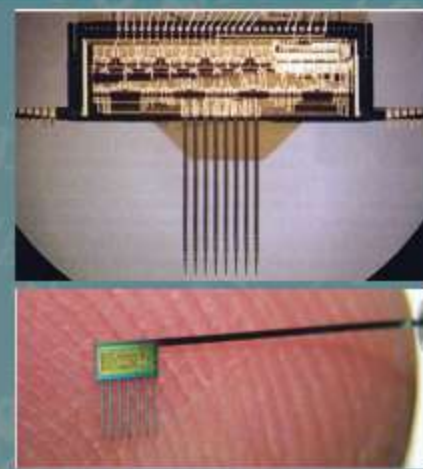
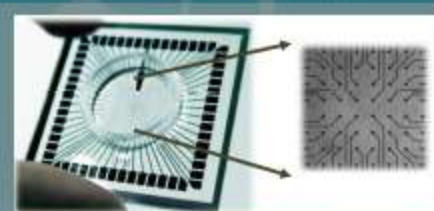
Una delle tecniche più utilizzate per misurare l'attività elettrica del cervello è l'elettroencefalografia (EEG) che permette di monitorare l'attività complessiva della corteccia cerebrale. È una tecnica non invasiva che fa uso di appositi elettrodi di superficie collocati a contatto con lo scalpo del soggetto. I segnali registrati sono suddivisi in bande di frequenza per essere analizzati e studiati.

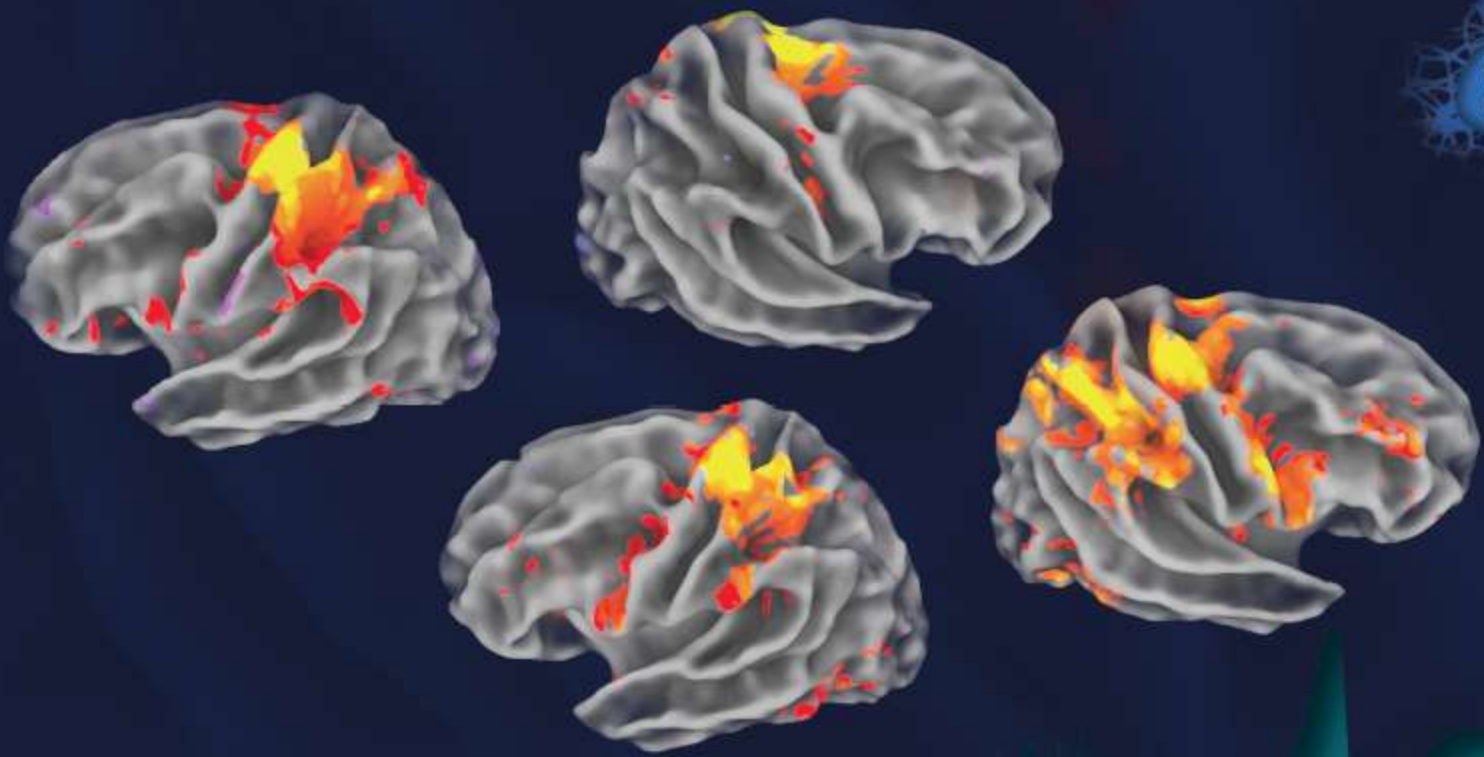
Esempio di tracciato EEG di paziente a riposo
(occhi chiusi nella zona rossa)Suddivisione del segnale EEG
in bande di frequenza

I recenti sviluppi tecnologici della microelettronica permettono di realizzare dispositivi in grado di registrare i segnali elettrici direttamente da singoli o piccoli gruppi di neuroni. Questi dispositivi elettronici, chiamati Neurochip o Matrici di Micro Elettrodi, vengono utilizzati sia in vivo che in vitro.

In vivo, i Neurochip vengono impiantati direttamente nel cervello e usati per monitorare (o anche stimolare) l'attività di particolari aree dell'encefalo.

In vitro, cellule neuronali di origine umana o animale vengono "coltivate" direttamente su Matrici di Micro Elettrodi rendendo più semplice lo studio sia dell'organizzazione, sia della comunicazione dei neuroni in una rete.

Neurochip impiantabili
per applicazioni in vivoMatrici di Micro Elettrodi per
applicazioni in vitro



CAPIRE IL CERVELLO?

RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE

Esempi di attivazioni corticali durante il movimento della mano

La Risonanza Magnetica funzionale (fMRI) encefalica permette di misurare l'attività di regioni cerebrali (grandi popolazioni di neuroni) in modo non invasivo e indiretto. Un aumento dell'attività elettrica di una popolazione di neuroni, in risposta a stimoli sensoriali, o a compiti motori o cognitivi, porta ad una crescita della richiesta di ossigeno per metabolizzare glucosio (energia). Aumenta così il flusso ematico in prossimità dei neuroni attivi per trasportare emoglobina ossigenata, facendo variare nei capillari encefalici il contenuto di emoglobina ossigenata (ossiemoglobina - HbO₂) rispetto all'emoglobina de-ossigenata (deossiemoglobina - dHb). Queste variazioni, a causa delle diverse proprietà magnetiche delle due forme di emoglobina, risultano rilevabili come variazione locale del campo magnetico a cui si è sottoposti durante un esame di risonanza magnetica.

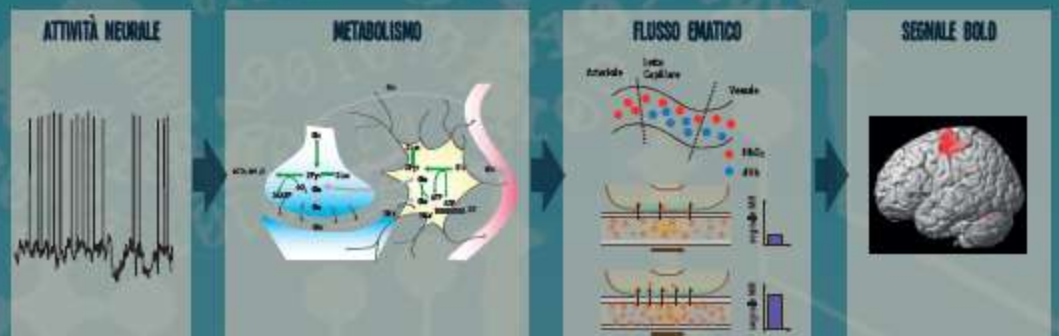
Questo segnale, che prende il nome di BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent), è utilizzato come correlato dell'attività neuronale nel cervello. Dall'analisi del segnale BOLD si ottengono mappe di attivazione cerebrale, visualizzate su scala a colori e sovrapposte ad immagini strutturali del cervello in corrispondenza

delle aree attive.

Le misure di fMRI sono normalmente effettuate in scanner da 1.5-3 Tesla (con un campo magnetico circa 30.000-60.000 volte più intenso di quello terrestre) ma esistono tomografi con campi magnetici fino a 7 Tesla.

La risoluzione spaziale dell'fMRI è dell'ordine di qualche mm (dimensione del pixel circa 2-5 mm), mentre la risoluzione tem-

porale è limitata dalla risposta emodinamica (2-5 secondi). Questa tecnica è utilizzata sia in campo clinico, sia nella ricerca, per poter valutare possibili alterazioni nelle mappe di attivazione, per pianificare al meglio un intervento chirurgico tentando di preservare aree eloquenti (e.g., necessarie per le funzioni motorie o del linguaggio), per verificare gli effetti di un trattamento riabilitativo cognitivo o motorio.



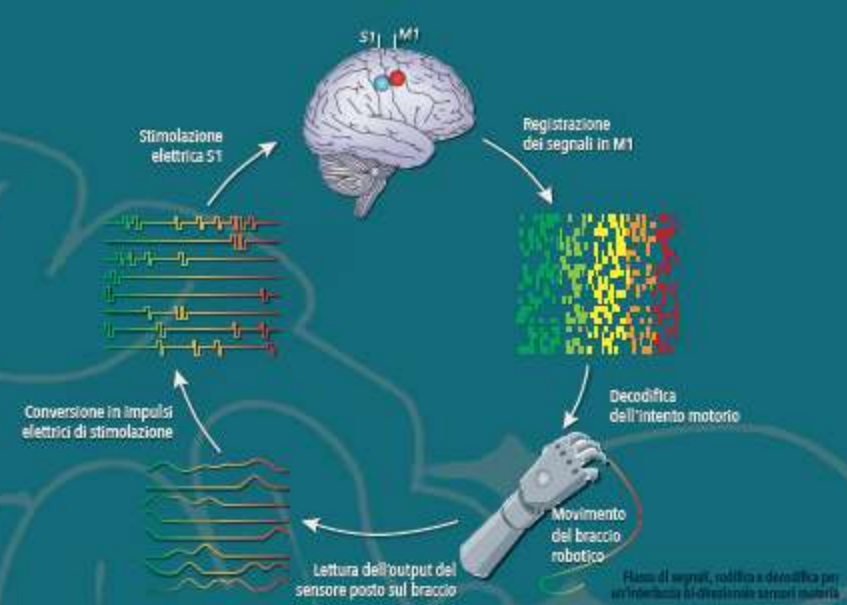
Schema del passaggio dall'attività elettrica dei neuroni al segnale BOLD



Esempio di attivazione in corteccia motoria quando viene eseguito un semplice compito: toccare in sequenza il pollice con le altre dita



WHAT'S IN OUR BRAIN?

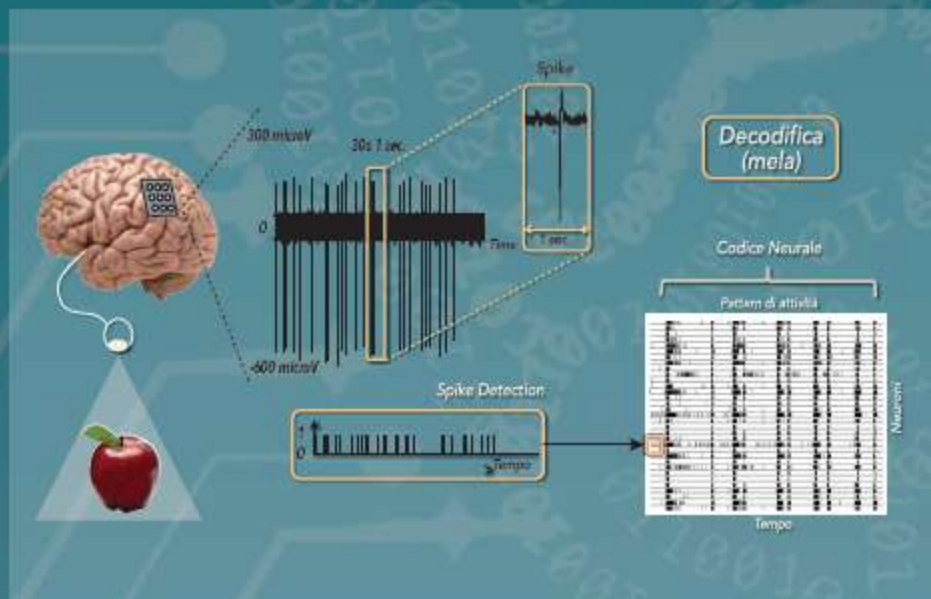


DENTRO IL CERVELLO

DECODIFICARE I SEGNALI NEURONALI: INTERPRETARLI PER USARLI

Jan Scheuermann, una donna tetraplegica, muove un braccio robotico esterno con i propri impulsi cerebrali

I neuroni comunicano tra loro attraverso rapide variazioni di potenziale (1-2 millisecondi). Questi impulsi elettrici, chiamati potenziali d'azione o spike, possono essere misurati (per via extracellulare) e poi identificati convertendo il segnale neuronale da analogico (valori continui) a digitale (tempo discreto e valori binari) mediante algoritmi di spike detection. Tale discretizzazione consente una prima traduzione del codice neurale, riducendo la complessità del segnale originario ad una sequenza binaria: 0 in assenza di spike, 1 in caso contrario. Questo processo di semplificazione dell'informazione rappresenta un possibile primo passo per studiare i meccanismi alla base delle funzionalità sensoriali e motorie. Definito il codice binario, è possibile interpretarlo classificando specifiche "mappe" di attività prodotte da una particolare popolazione neuronale (per esempio nella corteccia motoria o visiva) che si attiva congiuntamente come una grande orchestra sinfonica.



I segnali provenienti da numerosi neuroni (100-1000) sono registrati tramite microelettrodi impiantati

I segnali vengono convertiti in codice binario (sequenza di 0 e 1)

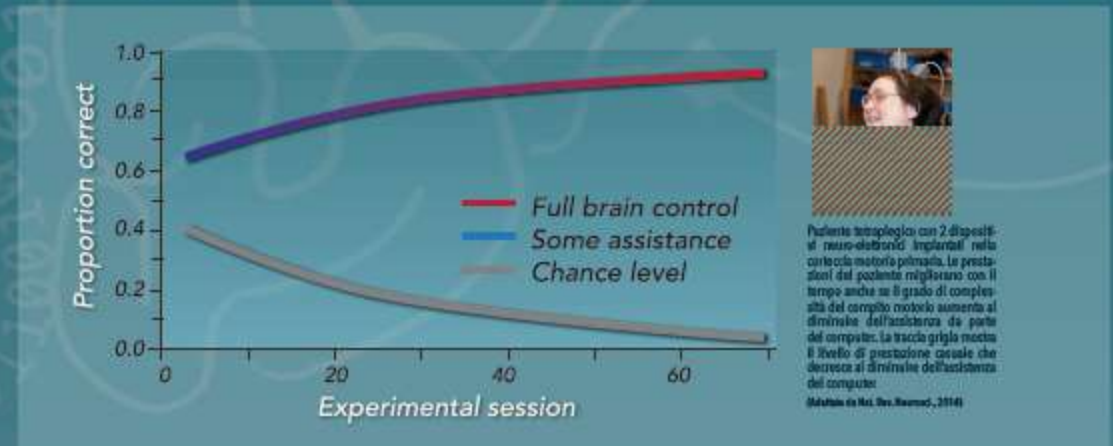
Ogni riga del grafico mostra 60 secondi di attività di uno dei neuroni misurati. L'informazione è quindi estratta attraverso algoritmi specifici di decodifica che "identificano" che lo stesso visivo rappresenta una mela

Adattato da Nat. Rev. Neurosci., 2009

Interfaccia Cervello Macchina (Brain Machine Interface, BMI)
Attraverso la decodifica della "melodia" che viene suonata è possibile interfacciare una specifica popolazione di neuroni a dispositivi artificiali esterni (Brain Machine Interface - BMI) come arti robotici o esoscheletri oppure utilizzare tali segnali per la realizzazione di bypass neuronali. In una BMI progettata per afferrare ogget-

ti, i comandi motori sono estratti dalle aree sensorimotorie corticali, grazie a impianti multi-elettrodo che registrano l'attività elettrica di grandi gruppi di neuroni (M1). Utilizzando specifici algoritmi che processano il segnale, le sequenze di spike vengono convertite in comandi che regolano un manipolatore robotico a diversi gradi di libertà. Il soggetto riceve un feedback di tipo visivo e uno somato-

sensoriale attraverso la micro-stimolazione delle aree corticali sensoriali (S1). Un soggetto tetraplegico può essere così in grado di controllare la posizione e l'orientamento di un arto robotico per afferrare degli oggetti "pensando" il movimento da effettuare. In futuro questa tecnologia potrebbe offrire ai pazienti nuove alternative terapeutiche per il recupero delle funzioni motorie e sensoriali perse.



Paziente tetraplegica con 2 dispositivi neuro-elettrodi impiantati nella corteccia motoria primaria. Le prestazioni del paziente migliorano con il tempo anche se il grado di complessità del compito motorio aumenta al diminuire dell'assistenza da parte del computer. La traccia grigia mostra il livello di prestazione casuale che decresce al diminuire dell'assistenza del computer.

Adattato da Nat. Rev. Neurosci., 2014

CAPIRE IL CERVELLO?

DIVERTIRSI CON LE INTERFACCE CERVELLO-MACCHINA NON INVASIVE



VUOI GIOCARE CON NOI?

Utilizzando un semplice dispositivo basato sui segnali EEG dotato di uno o pochi elettrodi è possibile misurare l'attività elettrica del cervello (sotto forma di onde cerebrali) e convertirla in un segnale utile per comandare la velocità di un'automobilina come potremmo fare, certamente in modo più agevole, con un joystick.

Quale dispositivo utilizziamo?

Il dispositivo utilizzato è il Neurosky® Mindwave Mobile. Questo caschetto è in grado di rilevare le onde cerebrali grazie a un sensore ThinkGear. Il segnale poi viene rielaborato e trasmesso al computer tramite connessione bluetooth.

Come Funziona?

Collocando il sensore sulla parte sinistra della fronte il dispositivo inizia ad acquisire il segnale prodotto dai nostri neuroni. Uno specifico software associa le variazioni dei segnali registrati ad un di-

verso stato del cervello (concentrazione, rilassamento, etc.). Il valore di "concentrazione" calcolato viene poi tradotto in un segnale elettrico che viene trasmesso alla macchinina per variarne la velocità.

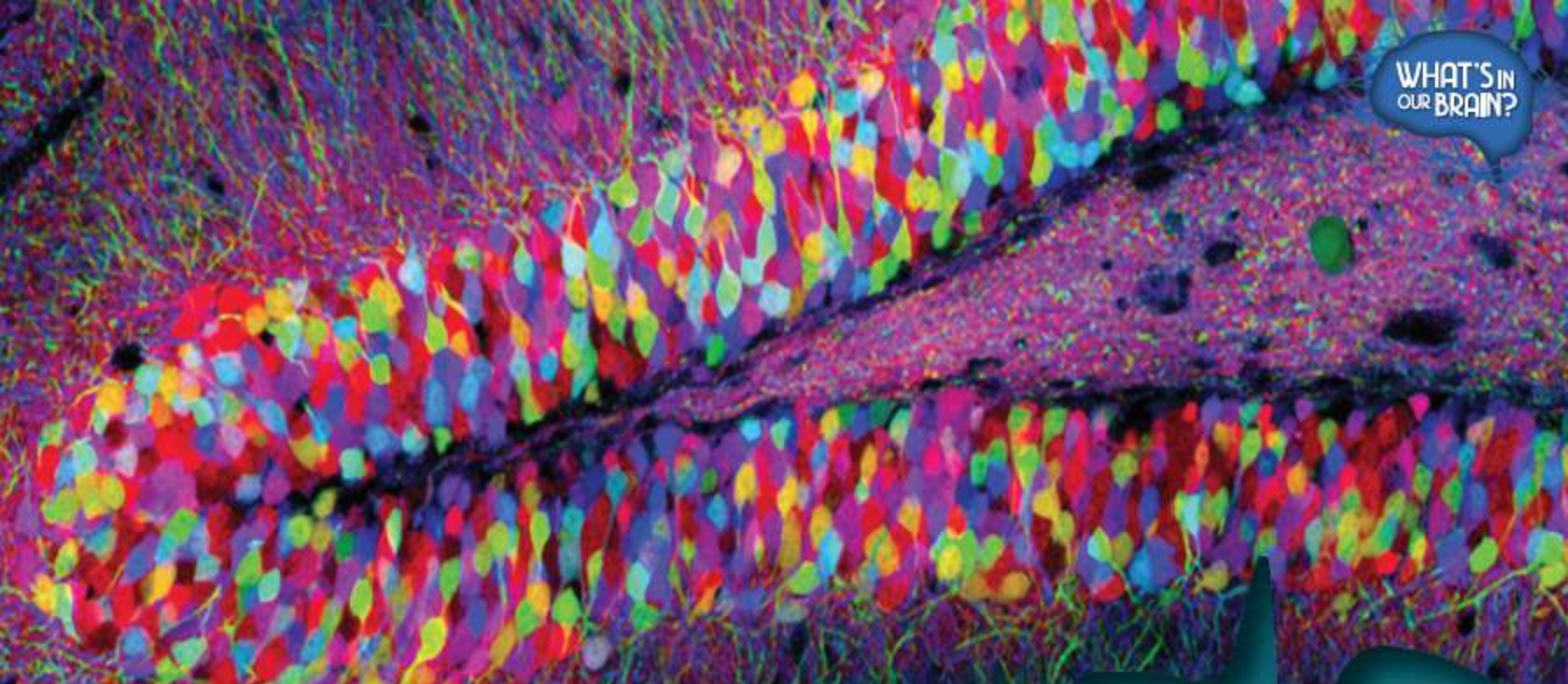
Come ci si concentra?

Ci sono moltissimi metodi di concentrazione ed ogni persona può trovare tra essi il più consono. Alcuni dei più comuni ed efficaci sono concentrarsi su un punto materiale, risolvere problemi logico-matematici, meditare.

Che cosa ci dice questo esperimento?

Il nostro cervello si adatta rapidamente ad utilizzare questa interfaccia. Di fatto "impariamo" a modulare il nostro segnale cerebrale! Ovviamente il sistema ha molti limiti e il segnale registrato non va visto come la definizione e misura della concentrazione. Ma è questa capacità di imparare e di adattarsi che è alla base delle più sofisticate Brain Machine Interface.

METTITI ALLA PROVA!



CAPIRE IL CERVELLO?

MODELLI SEMPLICI PER CERVELLI COMPLESSI

Particolare di immagine in fluorescenza dell'ippocampo (giro dentato) secondo la tecnica "rainbow" in cui i neuroni sono tracciati in modalità multicolore.

La grande complessità del cervello umano può essere ridotta "ricreando" in laboratorio **modelli biologici semplificati** di reti neuronali (modelli in vitro) o costruendo **simulazioni computerizzate** dei principali meccanismi cellulari alla base delle funzionalità cerebrali (modelli in silico).

I modelli in vitro sono dei sistemi biologici reali: vengono estratte "parti" del sistema nervoso (dalla singola cellula fino a porzioni di tessuto cerebrale) e studiati in laboratorio. Esempi consolidati sono le colture dissociate di neuroni e le fettine di cervello di ratto/topo. Da alcuni anni è pos-

sibile utilizzare colture di neuroni di origine umana. Cellule (come fibroblasti) ottenute da persone sane o malate vengono riprogrammate in cellule staminali indotte pluripotenti (iPSCs) che possono successivamente essere differenziate in neuroni. A partire da queste tecniche si riescono a "ricostruire" strutture del cervello 3-dimensionali, chiamate **brain organoids**.

Tutti questi modelli sperimentali possono essere accoppiati a Matrici di Micro Elettrodi e permettono di studiare e caratterizzare i meccanismi di comunicazione neuronale in condizioni controllate. I modelli in silico

vengono sviluppati per simulare al computer il comportamento di neuroni, sinapsi e reti di neuroni con lo scopo di supportare l'interpretazione dei dati sperimentali. Esistono modelli che descrivono il funzionamento a livello sub-cellulare (es. i canali di membrana), modelli che tengono conto della morfologia del neurone e di come questa influenzi le proprietà elettriche della cellula, e modelli che descrivono la trasmissione sinaptica. Associando i modelli di singolo neurone con quelli delle sinapsi è possibile sviluppare modelli di reti di neuroni o di ampie porzioni di cervello.

Modelli in vitro

A Cultura di neuroni ippocampali di ratto. Sono visibili i corpi cellulari (arancione) e le arborizzazioni (dendriti e assoni) dei neuroni (verde)

B Fettina di ippocampo di ratto accoppiata a matrici di microelettrodi

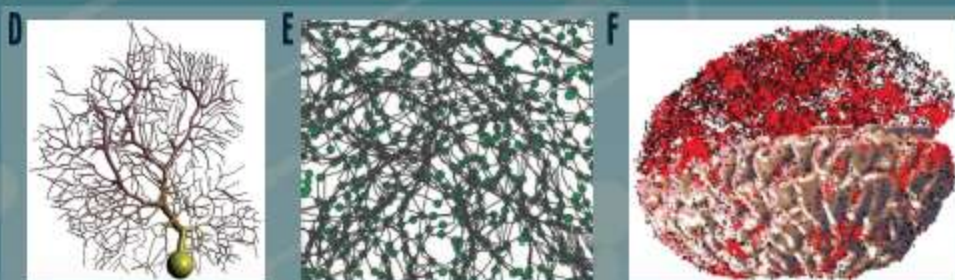
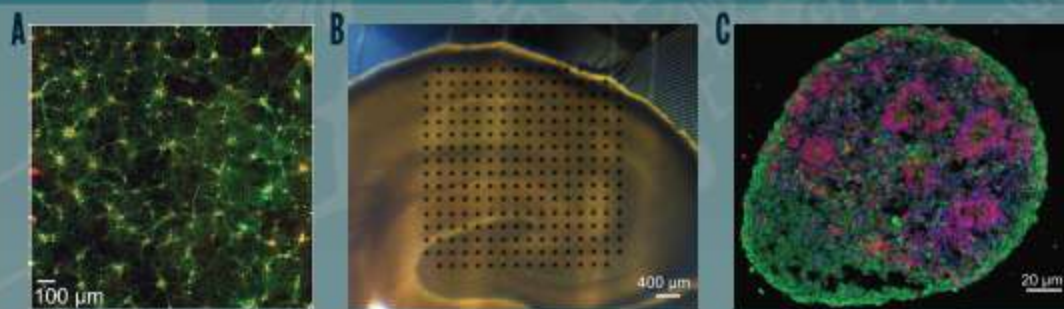
C Brain Organoid differenziato da cellule umane staminali indotte pluripotenti (iPSC): sono visibili progenitori neurali proliferanti (viola) e neuroni (verde)
(Adattato da Marani et al., Cell, 2015)

Modelli in silico

D Modello di una cellula di Purkinje (cervelletto)

E Modello di una rete corticale in vitro

F Simulazione dell'attività cerebrale: in rosso (nero) attività eccitatoria (inibitoria)



CAPIRE IL CERVELLO?

IL MODELLO DI HODGKIN E HUXLEY

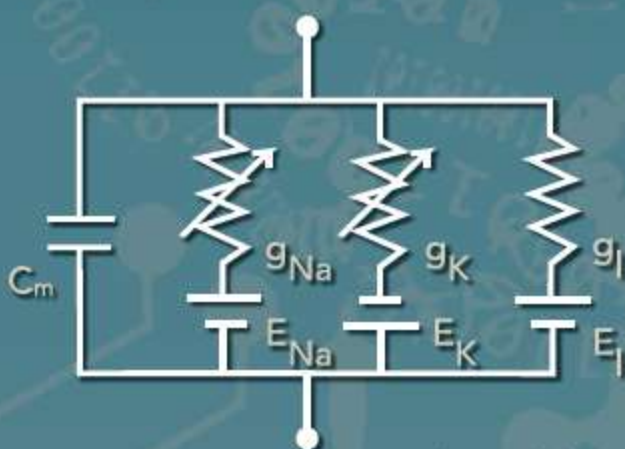
Foto dei fisiologi Alan Lloyd Hodgkin e Andrew Huxley, vincitori del Premio Nobel per la Fisiologia nel 1963 per il modello matematico che descrive il processo di depolarizzazione della membrana neuronale

Per modellizzare il potenziale d'azione, A. L. Hodgkin e A. F. Huxley svilupparono un modello bio-elettrico. Punto di partenza è l'equivalente elettrico della membrana cellulare costituito da un condensatore (per descrivere la separazione di cariche intra- ed extra-cellulare) e da tre rami resistivi (per modellizzare i canali ionici di membrana degli ioni sodio, potassio e canali a-specifici).

Tale circuito è regolato dalla seguente equazione di stato:

$$I_{tot} = C_m \frac{dV_m}{dt} + g_{Na} (V_m - E_{Na}) + g_K (V_m - E_K) + g_l (V_l - E_l)$$

Modello di Hodgkin e Huxley



Equivalente circuitale di una membrana neuronale

Hodgkin e Huxley intuirono che le conduttanze dei canali sodio e potassio sono funzioni del potenziale di membrana (canali voltaggio-dipendenti):

$$g_K = \bar{g}_K \cdot n^4 \quad g_{Na} = \bar{g}_{Na} \cdot m^3 h$$

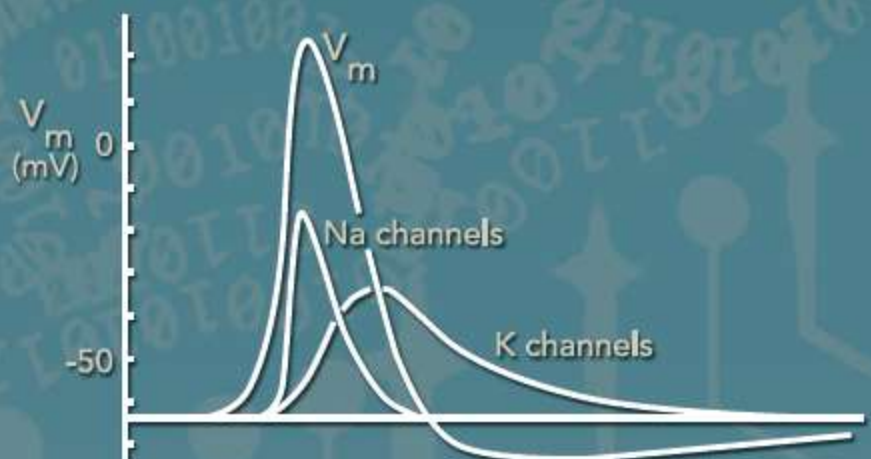
\bar{g}_K e \bar{g}_{Na} sono le conduttanze massime, mentre le funzioni n , m e h , rappresentano le frazioni di canali aperti al variare del tempo (t) e del potenziale di membrana (V_m).

Come esempio, le equazioni relative al canale potassio (le più semplici) sono:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V_m)(1-n) - \beta_n(V_m)n$$

$$\alpha_n(V_m) = \frac{10 - V_m}{100 \cdot (e^{(10 - V_m)/10} - 1)}$$

$$\beta(V_m) = 0.125 \cdot e^{-V_m/80}$$



Simulazione dell'andamento delle conduttanze sodio e potassio durante un potenziale d'azione