

M. DE MURTAS - E. ERNANI - T. CANTELMY - L. SORRENTINO ZANELLO

Modellizzazione neurale di disordini mentali

***Deterioramento della memoria nell'Alzheimer
e disturbo formale del pensiero nella schizofrenia***



INDICE

Introduzione	
CAPITOLO 1 - STRUTTURA CEREBRALE	8
1.1. Dalle prime speculazioni sulla struttura cerebrale alla mappa corticale di Brodmann	8
1.2. La scoperta del neurone come unità costitutiva del tessuto nervoso	14
1.3. Struttura della corteccia e classificazione dei neuroni	18
CAPITOLO 2 - IL NEURONE	22
2.1. Il potenziale di azione	22
2.2. Le basi ioniche del potenziale di azione: un cenno alla teoria di Hodgkin-Huxley	24
2.3. Il potenziale postsinaptico	26
2.4. Attività del neurone	27
2.5. Dinamica del singolo neurone	28
2.5.1. Modello “integrate and fire” deterministico	28
2.5.2. Modello ‘integrate and fire’ stocastico	29
2.6. Dal singolo neurone alla rete: stati stazionari e frequenze che si automantengono	31
CAPITOLO 3 - RETI NEURALI AD ATTRATTORI	33
3.1. Gli esperimenti di neurofisiologia cognitiva di Miyashita: i riverberi come rappresentazioni interne degli stimoli	34
3.2. Il paradigma Hebbiano	39
3.3. Il concetto di attrattore. Memoria attiva e passiva. Memoria associativa	41
3.4. Una rete in grado di sostenere riverberi: il modello di Hopfield	42
3.5. Riepilogo delle caratteristiche di una rete neurale	45
3.6. La funzione di Lyapunov e la metafora del ‘paesaggio’.	45
3.7. Reti ANN in presenza di rumore	48
3.8. La misura del richiamo di attrattori	50
CAPITOLO 4 - MODELLI MATEMATICI E RETI NEURALI IN PSICHIATRIA	51
4.1. Modellizzazione matematica e simulazione cibernetica di strutture neuronali	51
4.2. Il falso problema del “Riduzionismo”	52
4.3. Sui problemi per una visione integrata della diverse prospettive di indagine in Psichiatria	52
4.4. Sulle problematiche inerenti l’interpretazione biologica dei fenomeni psichici	54
4.5. Funzioni e limiti della solo analisi neurofisiologica di un circuito	56
4.5.1. Cenni di anatomia e fisiologia del Neostriato	56
4.5.2. Neuroni striatali	57
4.5.3. Plasticità sinaptica striatale	57
4.5.4. Striato dorsale come parte di un circuito	58
4.5.5. Elaborazione ed integrazione striatale dell’informazione corticale	60
4.6. Conclusioni	62
CAPITOLO 5 - DISORDINI MENTALI	63
5.1. Il concetto di disordine mentale	63
5.2. Classificazione dei disordini mentali: il sistema	64

5.3. Disordini mentali dell'Asse I	66
5.3.1. La sezione comprendente Delirium, Demenza, Disturbi Amnestici	67
5.3.2. La sezione comprendente Schizofrenia e Disturbi Psicotici	73
CAPITOLO 6 - DETERIORAMENTO DELLA MEMORIA	79
6.1. La memoria: definizione e classificazione	79
6.2. Circuiti cerebrali coinvolti nella memoria	81
6.3. Situazione cerebrale in presenza di grave compromissione della memoria.	83
6.4. Distruzione e compensazione sinaptica	85
6.4.1. Il modello	85
6.4.2. Osservazioni cliniche e risultati teorici	91
6.5. Atrofia corticale diffusa	92
6.5.1. Il modello	93
6.5.2. Esperimenti e risultati	95
6.6. Compensazione sinaptica locale	102
6.6.1. Compensazione locale nel modello di Tsodyks -Feigel'man	104
6.6.2. Compensazione locale nel modello di Willshaw	106
6.6.3. Velocità di compensazione e progressione della malattia di Alzheimer	108
6.6.4. Oscillazioni della memoria	109
6.7. Regolazione neurale e mantenimento della memoria	110
6.7.1. Il modello	112
6.7.2. Deterioramento sinaptico e regolazione neurale.	113
6.7.3. Mantenimento e proprietà di normalizzazione	114
6.7.4. Mantenimento a lungo termine in presenza di sinapsi limitate.	116
6.7.5. Quadro riassuntivo.	119
CAPITOLO 7 - SCHIZOFRENIA	121
7.1. Modellizzazione neurale della schizofrenia	122
7.2. Eliminazione sinaptica e sorgenti parassite	122
7.3. Teoria di Stevens e modello neurale associato	127
7.3.1. La teoria	127
7.3.2. Il modello.	128
7.4. Esperimenti e risultati	130
7.4.1. Richiamo spontaneo. Richiamo verso stati misti.	130
7.4.2. Rigenerazione sinaptica Hebbiana e distorsione nella distribuzione del richiamo.	132
7.5. Interpretazione dei fenomeni osservati	135
7.6. Confronto fra i modelli esaminati	137
CONCLUSIONI	138
APPENDICI	140
BIBLIOGRAFIA	143

INTRODUZIONE

Una delle sfide più grandi a cui è chiamata la scienza contemporanea è la comprensione del funzionamento del cervello umano. Studiosi e ricercatori di tutto il mondo cercano di simulare mediante modelli l'attività cerebrale, imitandone i comportamenti o cercando di riprodurle artificialmente la struttura biologica.

Nello studio del sistema 'mente' si può procedere in due modi diametralmente opposti: si può studiare il comportamento esteriore degli organismi evoluti, che è il risultato della attività cerebrale, oppure studiare la dinamica strutturale del cervello di cui i processi computazionali e il comportamento costituiscono i prodotti finali. Il primo approccio è tipico della psicologia cognitiva, della psicopatologia, della linguistica, mentre il secondo appartiene ad altre discipline come la neurofisiologia, l'elettronica, la fisica.

Le esperienze percettive e cognitive che fanno parte della vita umana e di ogni altro essere vivente sono una continua fonte di informazioni di tipo diverso, memorizzate ed elaborate in aree distinte nel cervello.

Gli studi sui primati hanno dimostrato che la memoria ha sede in gran parte nella neocorteccia (o più semplicemente corteccia), la regione cerebrale evolutivamente più recente, e che i diversi tipi di memoria (visiva, uditiva, verbale, etc.) sono registrati in moduli corticali organizzati in *reti di neuroni*. Il substrato corticale della memoria, e delle facoltà cognitive in generale, è lo sviluppo ascendente di una gerarchia di strutture neurali, dalle aree sensoriali e motorie fino alle aree di associazione. Tale sviluppo si basa non solo sulle connessioni laterali (recurrent collateral system), ma anche su connessioni 'che si proiettano in avanti' (feedforward) e connessioni 'retroattive' (feedback). Il primo gradino della struttura gerarchica è rappresentato dai moduli neurali che formano, per associazione, reti elementari di memorie sensoriali e motorie. Esse costituiscono le componenti delle reti multisensoriali e motorie complesse, che a loro volta danno origine alle reti più elaborate della corteccia associativa, ad elevata capacità di integrazione funzionale.

L'ippocampo, una struttura profonda del lobo temporale, svolge un ruolo critico nella formazione delle reti di memoria nella corteccia associativa. Gli individui con lesioni dell'ippocampo manifestano amnesia anterograda: hanno gravi difficoltà nell'acquisire nuove memorie. Per tale processo risultano decisive le connessioni reciproche tra l'ippocampo e le aree neocorticali di associazione. Il meccanismo sottostante non è

ancora chiaro, ma è comunque determinante per il consolidamento della memoria e per la conversione della memoria a breve termine in memoria a lungo termine.

L'amigdala, altra struttura del lobo temporale, indispensabile per la valutazione del significato affettivo ed emozionale delle percezioni, interviene pure nella formazione e nel consolidamento della memoria.

La corteccia può essere rappresentata come un complesso multimodulare. Ogni modulo è una rete i cui elementi sono cellule molto particolari, i *neuroni*, connesse fra loro da prolungamenti che si dipartono dal corpo cellulare (soma). Lungo tali prolungamenti viaggiano sotto forma di segnali elettrici i messaggi che i neuroni si scambiano in continuazione. In realtà i neuroni non sono direttamente collegati fra di loro, ma separati da minuscole fessure, dette *sinapsi*. Qui l'impulso nervoso si arresta e induce la liberazione di messaggeri chimici, i *neurotrasmettitori*, che diffondono in queste piccole fessure e raggiungono le cellule vicine dove producono complesse modificazioni biochimiche che danno luogo ad un nuovo segnale elettrico.

I neurotrasmettitori, componenti fondamentali della comunicazione fra neuroni, modulano finemente l'attività cerebrale, ognuno con un ruolo specifico (fino ad oggi si conoscono oltre 40 neuromediatori, i più noti sono: dopamina, noradrenalina, serotonina, acetilcolina).

Ogni neurone può stabilire da centinaia a decine di migliaia di contatti sinaptici ed immenso è il numero di informazioni che viaggiano contemporaneamente nei circuiti cerebrali. Tali circuiti sono responsabili della nostra vita vegetativa, di relazione, e delle più elevate espressioni della nostra mente, denominate genericamente *funzioni corticali superiori*.

In modo del tutto generale si può affermare che l'acquisizione della memoria consiste nella formazione di contatti sinaptici fra aggregati di neuroni e nella modulazione delle efficacie delle sinapsi. Pertanto tutte le memorie sono essenzialmente associative, ovvero l'informazione viene definita attraverso l'associazione di neuroni.

L'idea più importante sulla formazione della memoria si deve allo psicologo Donald Hebb. Secondo la sua ipotesi, quando un neurone eccita un altro, si producono modificazioni metaboliche in una o in entrambe le cellule, tali che aumenta l'efficienza della prima nell'attivare la seconda. Egli propose anche un principio di convergenza sincronica: due cellule o sistemi che ripetutamente si attivano insieme tenderanno a divenire associati, in modo che l'attività dell'uno facilita l'attività dell'altro. Attraverso tali processi le cellule si interconnettono in unità funzionali associative.

Da quanto detto finora, il cervello appare un universo così complesso che per la sua comprensione è necessario l'apporto di ricercatori di formazione diversa. Per questo motivo già dagli anni '70, le discipline che studiano il cervello, indicate con il termine di *neuroscienze*, non lavorano più a compartimenti stagni: anatomia, fisiologia, biochimica, genetica molecolare, biofisica, psicologia, contribuiscono tutte alla comprensione delle basi neuronali delle funzioni superiori, strettamente collegate alla definizione di intelligenza.

La modellizzazione dei moduli corticali mediante reti neurali è attualmente un campo di ricerca molto attivo e in forte crescita. Esso trova la sua fonte principale in una intensa attività multidisciplinare. In questo ambito la fisica si pone tra la biologia (che si occupa dello studio delle singole cellule componenti la corteccia) e la psicologia (che si occupa dello studio del comportamento umano). Il ruolo della fisica è quello di fare da ponte fra questi due diversi aspetti dello studio del cervello attraverso gli strumenti forniti da una disciplina con solide basi teoriche come la meccanica statistica, che ha dato una visione unificata dei fenomeni termodinamici a livello macroscopico e microscopico.

In un articolo del 1982 John Hopfield [1] fece notare che *qualunque sistema fisico la cui dinamica nello spazio degli stati è dominata da un certo numero di attrattori stabili può essere usato come una memoria associativa*. Un sistema di questo tipo, grazie alla dinamica ad attrattori, mostra una proprietà molto simile a quella della memoria umana: è indirizzabile per contenuto, ovvero per richiamare un determinato pattern¹ è sufficiente presentare come stimolo in ingresso una parte del pattern stesso.

Negli anni successivi sono sorti molteplici modelli sul funzionamento di particolari reti neurali, le *reti neurali ad attrattori* (ANN), che, sotto opportune ipotesi e schematizzazioni, sono in grado di memorizzare e richiamare un grande numero di oggetti (che rappresentano eventi cognitivi). In un'ottica più generale si può assumere che tutti i fenomeni cognitivi siano il risultato di un'evoluzione dinamica verso attrattori [2].

Lo studio teorico delle reti neurali si svolge in due passi: inizialmente si costruisce un modello che permette, risolvendo per via analitica equazioni del tipo campo medio, di ricavare alcune quantità globali della rete (distribuzione degli attrattori, frequenze medie

¹ Il termine pattern indica una parola a numero fissato di bit che rappresenta una informazione memorizzata o 'memoria'.

di emissione, etc.); successivamente si confrontano i risultati ottenuti con quelli delle simulazioni numeriche del modello esaminato, per dimostrarne la plausibilità.

In tempi recenti, dall'inizio degli anni '90, si è fatto un ulteriore passo avanti: la collaborazione fra matematici, fisici, psichiatri e neurologi, ha prodotto modelli di reti neurali ad attrattori che studiano gli effetti cognitivi e comportamentali di alcune patologie cerebrali. Questo tipo di modelli rappresentano il tentativo di stabilire una relazione tra le caratteristiche 'microscopiche' del cervello, come la connettività sinaptica e la dinamica di emissione dell'impulso nervoso (altrimenti detto *spike* o *potenziale di azione*), e i fenomeni funzionali 'macroscopici' che caratterizzano il comportamento di un individuo che sperimenta un disordine mentale.

Alcuni ricercatori hanno utilizzato reti neurali ad attrattori, sottoposte ad opportune lesioni strutturali, per modellizzare gli aspetti caratteristici di alcune patologie del sistema nervoso.

L'analisi computazionale dei disordini mentali parte da un modello di rete in grado di svolgere alcune funzioni di base, come l'acquisizione e il richiamo della memoria, successivamente si lesionano alcune componenti strutturali della rete, ottenendo come risultato una alterazione della dinamica che descrive le specifiche proprietà neuroanatomiche e neurofisiologiche assunte per caratterizzare l'origine di una patologia. Questo metodo viene anche utilizzato per individuare gli eventuali rimedi agli effetti dannosi derivanti dalle lesioni patologiche simulate.

Ovviamente i modelli neurali proposti forniscono una rappresentazione semplificata dei fenomeni biologici e cognitivi che si verificano nei disturbi mentali, anche perché sono limitati dal punto di vista dimensionale (le reti delle simulazioni contengono al massimo 1500 neuroni, mentre si stima che il singolo modulo corticale ne contenga circa 10^5), tuttavia essi costituiscono un efficace complemento ai tradizionali metodi con cui vengono esaminate le patologie cerebrali. Infatti la rete che simula un disturbo può essere esaminata in modo più dettagliato del corrispondente sistema biologico, fatto questo che permette di formulare ipotesi più accurate sui meccanismi sottostanti l'insorgenza di una manifestazione patologica. Un ulteriore vantaggio è che le lesioni che rappresentano le modificazioni patologiche correlate ad un disordine mentale, possono essere controllate in modo preciso durante le prove di simulazione e sistematicamente applicate a reti che impiegano processi diversi di elaborazione dell'informazione e con un numero variabile di componenti.

Particolarmente interessanti si sono rivelati quei modelli di reti neurali ad attrattori che descrivono patologie come il deterioramento della memoria nella demenza primaria (di tipo Alzheimer) o il disturbo formale del pensiero nella schizofrenia.

Il deterioramento della memoria è una delle caratteristiche peculiari della demenza primaria. Sull'argomento nel libro vengono presentati modelli neurali che si basano sull'ipotesi che la patogenesi della demenza sia determinata dal fallimento di un meccanismo di compensazione sinaptica. L'assunto è sostenuto da analisi morfometriche del tessuto cerebrale che rivelano, in soggetti affetti da demenza, considerevoli modificazioni sinaptiche, che includono distruzione di sinapsi ed effetti compensatori. Il deficit nel richiamo della memoria, dovuto alla distruzione sinaptica, può essere ritardato rafforzando l'efficacia delle sinapsi superstiti mediante un fattore compensatorio uniforme.

La compensazione sinaptica viene realizzata in modo ancora più efficiente mediante un meccanismo locale, che permette a ciascun neurone di mantenere il profilo della corrente postsinaptica in ingresso al soma. Questo meccanismo di regolazione neurale, si pensa abbia un ruolo importante nella normale elaborazione delle informazioni nel cervello e in generale nella funzionalità cerebrale.

La schizofrenia, che più di ogni altra patologia descrive lo stato di disordine in cui può trovarsi la mente, è caratterizzata, fra l'altro, da sintomi positivi : allucinazioni, deliri, comportamento e linguaggio disorganizzati. Nel quadro delle reti di memoria associativa, la formazione di attrattori patologici o parassiti nella *funzione di paesaggio* associata alla rete può descrivere l'insorgenza di tali sintomi positivi.

Come i sintomi positivi, il richiamo verso attrattori patologici può essere attivato in assenza di apparenti stimoli esterni ed interferisce nei normali processi di rete. Il contenuto ricorrente di tali attrattori può essere messo in relazione al fatto che frequentemente deliri e allucinazioni si concentrano su pochi temi che finiscono col dominare il pensiero.

Ma in quale considerazione devono essere tenuti i modelli neurali?

E' chiaro che essi non forniscono una spiegazione esauriente dei *disordini mentali*, tuttavia danno luogo a metafore descrittive efficaci per le loro manifestazioni. Tali metafore possono alimentare e produrre nuove idee nel campo della neurobiologia, psicologia cognitiva, neuropsichiatria.

CAPITOLO 1

STRUTTURA CEREBRALE

Il cervello e le sue funzioni sono state oggetto di straordinario interesse da parte della scienza sin dai tempi più remoti.

In questo primo capitolo brevi notizie di cronaca storica introducono alcune delle nozioni che saranno esaminate più in dettaglio nelle pagine successive. Parleremo del neurone come unità costitutiva del tessuto nervoso, di sinapsi e connettività sinaptica, di disturbi comportamentali e funzionali come riflesso di traumi oppure di difetti strutturali della materia cerebrale.

1.1. Dalle prime speculazioni sulla struttura cerebrale alla mappa corticale di Brodmann

Le *Neuroscienze* costituiscono un eccitante campo di ricerca a causa delle molteplici questioni fondamentali riguardanti il cervello umano che, ancora oggi, rimangono senza una risposta esauriente. Per comprendere le diverse funzioni dell'organo fondamentale del sistema nervoso è necessario individuare la fitta rete di connessioni che collegano le cellule neurali, organizzate in una miriade di sistemi e sottosistemi.

Nelle pagine seguenti sono riportati alcuni fatti basilari per la comprensione dell'organizzazione della struttura cerebrale, per i quali è stato utilizzato come fonte principale il libro 'L'Homme neuronal' dell'illustre neuroscienziato Jean Pierre Changeux ([3]).

Nella seconda metà dell'800 un collezionista americano acquistò un papiro da un rigattiere di Luxor; dopo circa 50 anni il direttore delle Antichità Orientali dell'Università di Chicago riuscì a decifrarlo. Si tratta di un manoscritto medico contenente, su 17 colonne, i frammenti di un trattato di chirurgia in cui, per la prima volta nella storia, si fa riferimento ad un organo del corpo umano – il cervello – attribuendo ad esso un nome ben preciso.

Il papiro, datato intorno al XVII secolo prima di Cristo (ma probabilmente l'origine è ancora più remota), contiene un elenco di quarantotto casi di ferite alla testa e al collo, presentate in maniera concisa e sistematica, dove ogni caso è caratterizzato da titolo,

esame, diagnosi e trattamento. Il caso 6 ci informa che, se si solleva la scatola cranica possiamo vedere “ rughe simili a quelle che si formano sul rame in fusione “ , prima evocazione suggestiva delle scissure e circonvoluzioni cerebrali. Nel caso 8 lo scriba nota che “ una ferita localizzata nel cranio “ provoca una “ deviazione dei globi oculari “ e che il malato “ cammina trascinando i piedi “ . Più avanti, caso 22, si legge: “ se tu esami un uomo dalla tempia sfondata ... quando lo chiami non risponde, ha perso l’uso della parola “ . Infine, caso 31, il chirurgo egizio ci informa che dopo una dislocazione delle vertebre del collo, “ il malato non sente più né le braccia né le gambe “ e non controlla le funzioni fisiologiche.

Lo stile della redazione del trattato riflette l’impegno di obiettività dell’analisi scientifica del chirurgo egizio: “ se tu osservi “ questa ferita “ trovi “ questo sintomo.

Complessivamente possiamo dire che questo papiro, nonostante alcuni errori, costituisce il primo documento conosciuto in cui è fissato il ruolo del cervello come guida di organi e parti del corpo situati a grandi distanze da esso.

Nel V secolo a. C., Democrito introduce nella storia delle dottrine sul cervello due idee di particolare rilievo: distingue parecchie facoltà intellettuali e affettive e assegna loro localizzazioni distinte nel corpo. Una di esse, il pensiero, ha sede ormai nel cervello. Egli parla di ‘atomi psichici’ che sono la base materiale degli scambi tra cervello e gli organi del corpo e il mondo esterno; tali atomi in qualche modo prefigurano la nozione di attività nervosa .

Ippocrate e i suoi colleghi dell’età di Pericle consolidano e arricchiscono la tesi di Democrito con l’osservazione clinica. Come il neurologo egizio, studiano i traumi cranici e dimostrano che producono handicap motori; scoprono che questi ultimi si situano a sinistra allorchè è lesa la parte destra del cervello, cioè nella parte del corpo opposta a quella in cui si trova la ferita. Rilevano che “ se l’encefalo è irritato, l’intelligenza è disturbata, il cervello è preso da spasmi e l’intero corpo è sconvolto; talvolta il paziente non parla, soffoca. Questa affezione si chiama apoplezia (epilessia) ... Altre volte l’intelligenza si offusca e il paziente pensa e crede cose diverse dalla realtà, manifestando i segni della malattia con atteggiamenti bizzarri e visioni strane “ (chiaro è il riferimento alle allucinazioni e ai disturbi comportamentali propri della schizofrenia) .

La medicina ippocratica distingue già malattie neurologiche e malattie mentali e attribuisce loro correttamente un’origine cerebrale.

Con Platone viene formulata in modo esplicito la tesi ‘cefalocentrica’, secondo cui il pensiero ha la sua sede nel cervello dell’uomo, in aperta polemica con Aristotele il quale

constata che il cervello messo a nudo è insensibile alla stimolazione meccanica, mentre il cuore lo è, e questo gli è sufficiente per affermare che il cuore è il luogo delle sensazioni, delle passioni e dell'intelligenza.

La medicina greca resta però fedele alle posizioni ippocratiche allontanandosi dalla tesi 'cardiocentrica'. Quando Alessandria prende il posto di Atene, la conoscenza del cervello compie progressi decisivi. Erofilo ed Erasistrato, in base a studi anatomico-patologici, arrivano a distinguere il cervelletto dal cervello e dal midollo spinale, rilevano che il cervello contiene cavità e ventricoli, che la sua superficie o corteccia si introflette in circonvoluzioni e che i nervi si differenziano dai vasi sanguigni e hanno per origine non il cuore, come pensava Aristotele, ma il cervello o il midollo spinale. Essi distinguono nervi del "movimento" e nervi del "sentimento", cioè nervi motori e nervi sensoriali; constatano che nell'uomo "che sorpassa di molto tutti gli animali per la sua intelligenza, le circonvoluzioni del cervello sono molto più ricche".

Bisognerà aspettare il XVII secolo in Europa per oltrepassare questo livello di conoscenza anatomica del cervello umano.

I dati dell'anatomia da soli non bastano però per rigettare le tesi di Aristotele. Galeno, quasi cinque secoli dopo la scuola di Alessandria, vi riesce introducendo un nuovo metodo. Egli non si limita a descrivere gli organi nervosi ma pone le basi della moderna fisiologia cerebrale. Osserva che, se si seziona la materia cerebrale in un punto qualsiasi, l'animale non perde né il sentimento né il movimento; perché ciò avvenga la sezione deve penetrare fino ad uno dei ventricoli cerebrali. La lesione del ventricolo posteriore danneggia più gravemente l'animale. Galeno dimostra che il cervello svolge il ruolo centrale nella guida del corpo e dell'attività mentale e che quest'ultima ha per origine la sostanza cerebrale; egli distingue nell'uomo tre facoltà: motoria, sensibile (comprendente i cinque sensi) e razionante. Quest'ultima è un complesso di funzioni che chiama immaginazione, ragione e memoria, ma, privo di dati precisi, non assegna loro localizzazioni distinte nel cervello.

Col Rinascimento si ritorna all'osservazione anatomica abbandonata dopo la scuola di Alessandria. Tra il 1504 e il 1507, all'ospedale Santa Maria Nuova di Firenze, Leonardo da Vinci prende per la prima volta un calco in cera dei ventricoli cerebrali e dà un disegno preciso delle circonvoluzioni cerebrali. In Italia Vesalio e Varolio, in Francia Fresnel forniscono descrizioni sempre più perfezionate della morfologia cerebrale di cui si conosce la complessità. Progressivamente i ventricoli, troppo semplici, sono abbandonati

come sedi delle funzioni psichiche a favore delle parti solide, della ‘materia’ del cervello.

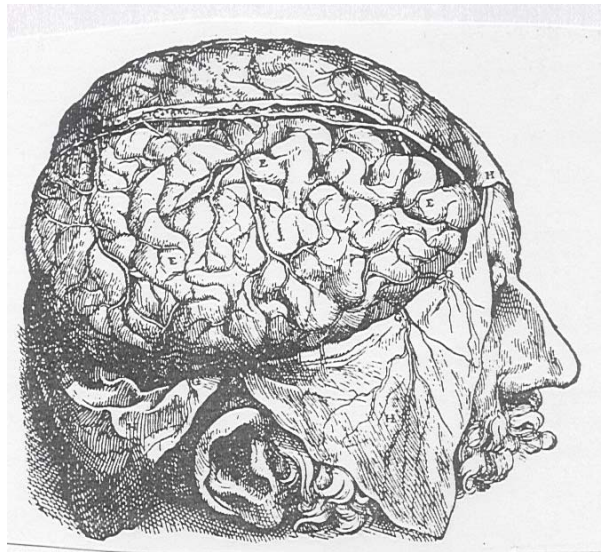


Figura 1.1: *Nel ‘De humani corpore fabrica’ Vesalio presenta illustrazioni come questa che riproducono fedelmente la forma del cervello, le circonvoluzioni cerebrali e i vasi sanguigni che le irrorano (modificata da [3]).*

Nel XVII secolo l’inglese Willis realizza le migliori immagini del cervello ottenute fino ad allora. Mostra che la corteccia introflessa ricopre centri ‘subcorticali’, come i corpi striati, o nuclei del talamo, e il corpo calloso che unisce i due emisferi. Distingue una sostanza corticale grigia o cinerea che a suo giudizio genera gli ‘spiriti animali’, da una sostanza midollare bianca da cui tali spiriti sono distribuiti al resto dell’organismo al quale comunicano sensibilità e movimento. Parla anche della caratteristica “esplosiva” degli spiriti animali.

Siamo vicinissimi alle odierne concezioni del rispettivo ruolo della sostanza grigia e bianca nella produzione e nella conduzione dell’impulso nervoso.

Nei primi anni del XIX secolo Gall, medico e anatomista, enuncia una teoria destinata a rivoluzionare il pensiero biologico: la frenologia. Egli conosce bene l’organizzazione del cervello e, in base alla sua esperienza, afferma che la corteccia cerebrale si trova nella zona più esterna dell’encefalo, e che il suo sviluppo è una caratteristica esclusiva dei mammiferi e dell’uomo. La corteccia ha una sua unità anatomica: distesa, sia spontaneamente negli idrocefali, sia sperimentalmente con un getto d’acqua di debole pressione, sembra formare un manto continuo, indipendentemente dal suo ripiegamento;

viene inoltre constatata l'identità strutturale della sostanza grigia e bianca a livello centrale e periferico.

Obiettivo principale di Gall è dare una localizzazione precisa delle funzioni cerebrali; a suo giudizio esiste nell'uomo un numero elevato di "facoltà morali ed intellettuali" (ne elenca 27) ciascuna delle quali ha una precisa collocazione nella corteccia cerebrale. Come stabilirne la topografia?

Dal momento che il cervello è di difficile accesso, Gall postula che il cranio riproduca fedelmente la superficie della corteccia e fissa una carta delle aree ossee corrispondenti a inclinazioni e facoltà (cranioscopia) . Fortuna o intuizione profonda, Gall situa la memoria delle parole e il senso del linguaggio nelle regioni frontali vicine alla localizzazione che viene loro riconosciuta attualmente. Ma per il resto la topografia proposta è decisamente fantasiosa e fu oggetto di aspre critiche.

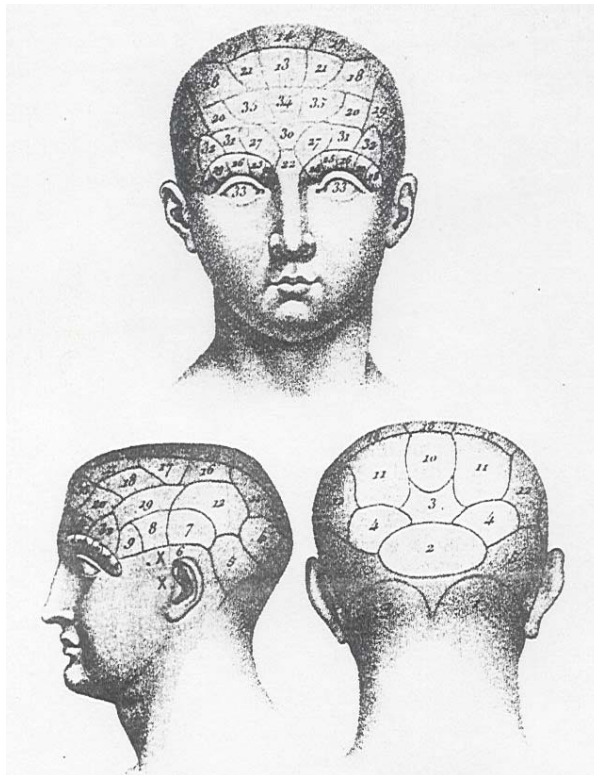


Figura 1.2: Nella sua 'Frenologia' Gall assegna a 27 facoltà mentali una localizzazione precisa sulla corteccia cerebrale. Non avendo a disposizione dati precisi, Gall si riferisce alla forma del cranio anziché alla struttura delle circonvoluzioni cerebrali.. In questa figura le 27 facoltà sono addirittura diventate 35. (modificata da [3])

Le prime prove a favore del modello di Gall verranno dal suo allievo e continuatore Bouillaud. Egli lavora sull'uomo e si interessa particolarmente ad una facoltà messa in rilievo da Gall, il linguaggio. Considera le esperienze naturali costituite da traumi cranici accidentali e da lesioni cerebrali spontanee e le correla con le turbe del linguaggio, inaugurando l'anatomopatologia del linguaggio, oggetto della odierna neuropsicologia. Stabilisce l'esistenza di paralisi selettive della lingua e degli organi fonatori senza lesioni delle membra, così come casi di paralisi senza perdita del linguaggio articolato, e localizza il centro di questa funzione nel lobo frontale anteriore della corteccia.

Bouillaud scrive: "la perdita della parola può dipendere sia dalla perdita della memoria delle parole, sia da quella dei movimenti muscolari di cui la capacità di parola è composta".

Queste osservazioni essenzialmente cliniche, pubblicate nel 1825 in un clima di grande controversia ideologica, nonostante il loro rigore non s'impongono alla società scientifica contemporanea.

Broca vi riuscirà più tardi nel 1861 quando davanti alla Società di Antropologia di Parigi presenterà il caso di un paziente di cui aveva eseguito l'autopsia. L'uomo aveva perso da venti anni l'uso della parola, si esprimeva a gesti, tuttavia sembrava aver conservato tutte le sue funzioni intellettuali. L'esame del suo cervello aveva rivelato una lesione localizzata principalmente nella parte mediana del lobo frontale dell'emisfero sinistro. Se Broca convince è perché il fatto anatomico che egli presenta, come i successivi, non può essere contestato: la lesione del lobo frontale sinistro è stata la causa della perdita della parola, dell'afasia. Grazie alla correlazione rigorosa fissata tra fatti di anatomia e fatti di comportamento, Broca offre la prima dimostrazione della localizzazione corticale discreta di una facoltà ben definita. La lesione che egli osserva è unilaterale, ma sufficiente per provocare l'afasia. Inoltre egli dimostrò l'esistenza di una asimmetria tra i due emisferi cerebrali.

Più tardi nel 1909 Brodmann raccoglie i dati disponibili sulle scimmie superiori e sull'uomo; divide la corteccia in cinquantadue aree, ognuna caratterizzata da un numero, ma soprattutto da una funzione.

L'area 4, circonvoluzione frontale ascendente interviene nel movimento; l'area 17, occipitale, nella visione; le aree 41 e 42 temporali, nell'udito; le aree 44 e 45 corrispondono alla circonvoluzione di Broca. Larghe zone, ancora mal identificate denominate aree di associazione, uniscono le aree primarie o aree di proiezione motoria e

sensoriale, e sembrano investite da funzioni più integrate. La carta di Brodmann, ancora usata ai giorni nostri, è la base di una nuova frenologia che non si fonda più sulla cranioscopia approssimativa di Gall, ma su criteri anatomici e funzionali incontestabili.

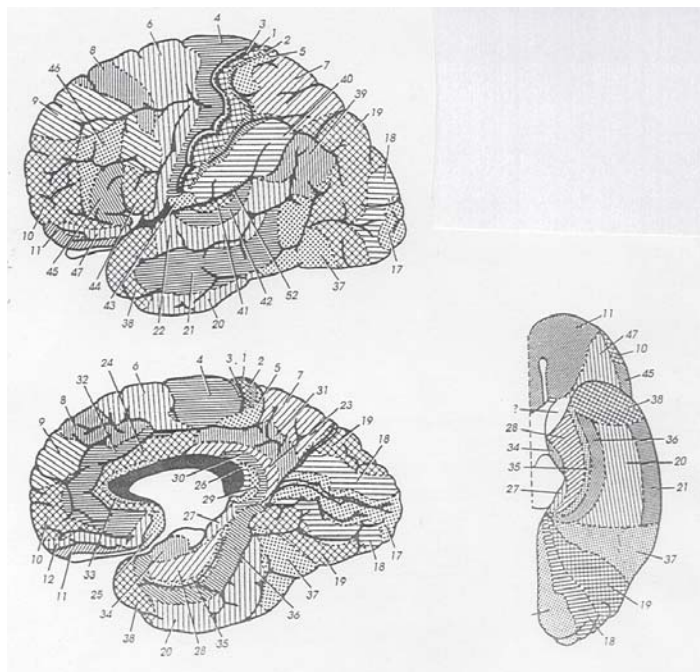


Figura 1.3: *Aree citoarchitettoniche della corteccia cerebrale, secondo i criteri di Brodmann. In alto: aree laterali; in basso a sinistra: aree mediali; in basso a destra: aree inferiori. (modificata da [4])*

1.2. La scoperta del neurone come unità costitutiva del tessuto nervoso.

Dall'antichità a Broca, la dimostrazione delle prime localizzazioni corticali richiede solo pochi strumenti specializzati: quelli necessari per asportare la calotta cranica e mettere a nudo il cervello.

L'occhio basta per osservare, ma la cura con cui si guarda e si interpreta si evolve nel tempo. La comprensione della organizzazione interna della materia cerebrale invece dipenderà direttamente dallo sviluppo di strumenti ottici: i microscopi, che dapprima impiegano la luce naturale, e più di recente (1950) i fasci di elettroni.

Nel XVII secolo con Willis si sa che il cervello è composto di materia grigia e materia bianca; successivamente ci si domanda se tali sostanze siano composte di quelle stesse

particelle chiamate cellule, che Hook prima, e Von Leeuwenhoek poi, scoprono costituire i tessuti vegetali e il sangue. Se la struttura del cervello fosse analoga a quella del fegato o del cuore sarebbe da considerarsi un organo come tutti gli altri.

Per indagare l'intima struttura della sostanza cerebrale i microscopisti dovranno superare la difficoltà supplementare della consistenza del tessuto nervoso. Esso è molle e non si lascia facilmente ridurre in sezioni sottili osservabili al microscopio. Solo all'inizio del XIX secolo si mettono a punto tecniche di fissaggio del tessuto cerebrale che ne preservano la struttura e questo consentirà di diminuire lo spessore delle sezioni da alcune decine di micron a pochi nanometri, rendendole trasparenti dapprima alla luce, poi agli elettroni. Infine i coloranti che la nascente industria chimica offre al microscopista mettono in evidenza l'architettura interna della cellula nervosa e ne rivelano la diversità.

Dobbiamo all'olandese Van Leeuwenhoek la prima descrizione fedele di una organizzazione microscopica propria del sistema nervoso. Nel 1718 scrive: "durante le mie osservazioni ho spesso avuto il grande piacere di rilevare quale sia la struttura dei nervi, composti di piccolissimi vasi di una finezza incredibile che, correndo fianco a fianco, costituiscono un nervo". La parola vaso sorprende: egli li crede realmente cavi.

Per quasi un secolo l'anatomia microscopica farà pochi progressi significativi, finché Dutrochet (1824) non descriverà e disegnerà partendo da gangli di chioccioline e lumache dei corpuscoli globulari: per lui sono "gli elementi che producono l'energia che le fibre nervose sono destinate a condurre". Li chiama a ragione piccole cellule. La cellula nervosa appare così per la prima volta nella letteratura scientifica e viene caratterizzata dal suo corpo cellulare o soma.

Dobbiamo però aspettare una pubblicazione postuma di Deiters, datata 1865, per avere l'immagine che abbiamo oggi della cellula nervosa e che ne costituisce già lo schema generale (vedi figura 1.4). La cellula nervosa, come ogni cellula possiede un corpo cellulare con nucleo e citoplasma, ma è caratterizzata in modo particolare da due tipi di espansioni distinte, dette neuriti: l'assone, sempre unico, e i dendriti, molteplici e ramificati. La materia nervosa è dunque composta di cellule come un qualsiasi tessuto, tuttavia queste cellule, i cui corpi si trovano nella sostanza grigia, possiedono appendici ramificate e di varia lunghezza, uniche nel loro genere; inoltre si trovano imballate fra altre cellule dette glia o neuroglia.

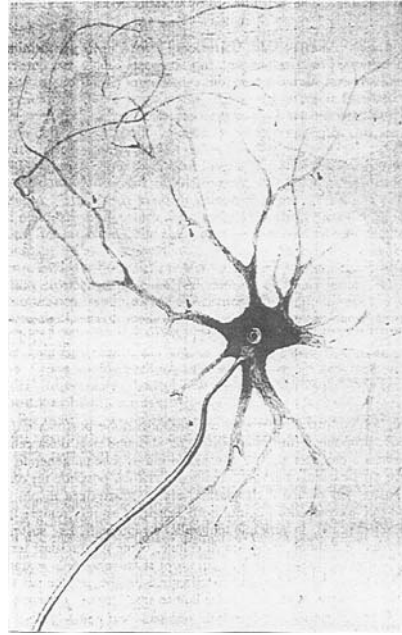


Figura 1.4: *E' questa una delle prime immagini complete e corrette del neurone (questo della figura è prelevato dal midollo spinale) pubblicata in una opera postuma di Deiters (1865). Si distinguono al centro il corpo cellulare o soma con il suo nucleo, le dendriti multiple e ramificate che convergono verso il soma e l'assone unico che ne parte. (modificata da [3])*

Come si riuniscono le cellule nervose per costituire il tessuto nervoso? Rispondere obiettivamente a questa domanda inizialmente non è semplice per difficoltà tecniche: le cellule nervose non si contattano attraverso il soma, facile a vedersi al microscopio, ma attraverso i loro prolungamenti neuritici le cui dimensioni si trovano al limite del potere di risoluzione del microscopio ottico. Seguirà dunque un dibattito, o meglio una polemica, che aperta verso gli anni 1870, si chiuderà definitivamente soltanto nel 1950, col l'introduzione del microscopio elettronico.

Da una parte abbiamo i reticularisti, per i quali le cellule nervose formano tra loro un reticolo continuo o plesso (intreccio di fibre), come un sistema di canali di irrigazione; dall'altra abbiamo i neuronisti, che considerano le cellule nervose unità indipendenti, in relazione di contiguità le une con le altre.

Gerlach, capofila dei reticularisti, trattando la corteccia cerebrale con il metodo di colorazione al cloruro d'oro, da lui sviluppato, fa apparire due reticoli distinti di fibre (1872): un plesso fine di origine dendritica sembra legare tra loro i soma; l'altro, più

grossolano sembra di origine assonica. Ma entrambe le strutture osservate sono degli artefatti.

Il plesso dendritico è il primo messo in discussione. Golgi professore di istologia all'università di Pavia mette a punto un metodo di colorazione, la "reazione nera", con il quale è possibile impregnare di nero una singola cellula nervosa e colorarla totalmente fino alle sue più sottili ramificazioni. La prima constatazione di Golgi, in base ai suoi esperimenti, è che il plesso dendritico descritto da Gerlach non si osserva con la reazione nera. Nonostante questo egli conferma invece l'esistenza di un reticolo assonale continuo e nella sua conferenza per il Nobel del 1906 dichiara: "non ho mai trovato finora ragioni che mi portino ad abbandonare l'idea della continuità su cui ho sempre insistito... non posso rinunciare all'idea di un'azione unitaria del sistema nervoso senza sentirmi a disagio...".

Specialista della corteccia, Golgi ignora le ricerche compiute sul sistema nervoso periferico, là dove l'assone motore incontra la fibra muscolare. Kuhne, già nel 1869, afferma che quando il nervo giunge al livello della fibra muscolare finisce e non penetra in essa, dunque non c'è continuità tra l'assone e il suo bersaglio.

Qualche anno più tardi, His e Forel infliggevano i primi seri colpi alla teoria reticularista.

His, embriologo, scopre che agli stadi precoci dello sviluppo, il sistema nervoso è composto di cellule indipendenti, poste l'una accanto all'altra, sprovviste di neuriti. Poi questi ultimi appaiono e crescono partendo dai corpi cellulari che con i loro prolungamenti costituiscono sempre unità indipendenti.

Forel, psichiatra, conduce esperimenti sulla degenerazione delle arborizzazioni assonali e dendritiche che accompagna la resezione degli assoni. Egli dimostra che in certi casi ben definiti, se si danneggia l'assone, si ha un processo di regressione che risale fino al corpo della cellula e ai dendriti; ma tale processo resta limitato all'unità danneggiata, non si propaga nell'insieme del tessuto, come implicherebbe l'ipotesi reticularista.

Infine, lo spagnolo Ramon y Cajal, impiegando il metodo di Golgi, accumula un numero formidabile di osservazioni sulla morfologia della cellula nervosa e sulle sue ramificazioni, così come sulla loro degenerazione e rigenerazione. Nel 1888 lavorando sul cervello osserva che alcune cellule possiedono un assone che forma un rigonfiamento attorno al soma di una categoria di cellule giganti, le cellule di Purkinje, e dimostra che tale rigonfiamento è anatomicamente indipendente dalla cellula bersaglio e non in continuità con essa.

E' l'affermazione definitiva della teoria del neurone: *il tessuto nervoso è un sistema complesso costituito di unità discrete, indipendenti le une dalle altre, che mediante un qualche meccanismo realizzano una comunicazione di attività.*

Il termine neurone verrà introdotto per la prima volta da Waldeyer (1890), lo stesso a cui si deve l'invenzione di un altro termine: cromosoma.

La microscopia elettronica conferma in maniera formidabile la teoria del neurone. Essa permette di ottenere ingrandimenti mille volte superiori alla microscopia ottica; il suo potere di risoluzione raggiunge ormai il nanometro.

Nel punto preciso in cui si stabilisce il contatto tra la terminazione di un neurone (membrana presinaptica assonica) e il suo bersaglio (membrana postsinaptica dendritica), le membrane cellulari non si fondono ma sono separate da una fessura, uno spazio di parecchie decine di nanometri di larghezza, e si contrappongono. I neuroni sono dunque in contiguità e non in continuità gli uni con gli altri. Il loro punto di articolazione, cruciale per la comunicazione interneuronica, è la sinapsi - nome dato dal fisiologo inglese Sherrington (1897).

1.3. Struttura della corteccia e classificazione dei neuroni.

Il sistema nervoso centrale è composto da varie parti: l'encefalo (che comprende il cervello), il cervelletto, il midollo allungato e il midollo spinale.

La parte più esterna dell'encefalo si compone, come il resto del sistema nervoso, di sostanza grigia e sostanza bianca. Tuttavia si distingue da altri centri nervosi, midollo o gangli, a causa della disposizione relativa di queste sostanze: la sostanza grigia è esterna rispetto a quella bianca; inoltre la corteccia presenta nel suo spessore e su tutta la sua estensione, una disposizione a sei strati sovrapposti (vedi figura 1.5).

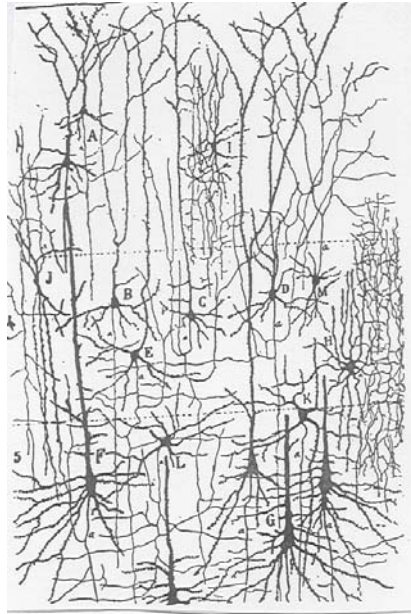


Figura 1.5: *Disposizione stratificata dei neuroni nella corteccia cerebrale di un gatto di 24 giorni con il metodo di colorazione di Golgi.. Le cellule piramidali (A, B, F, G) si riconoscono per il corpo cellulare conico, la dendrite apicale che parte verticalmente verso la superficie della corteccia, e le dendriti basilari simili a radici; il loro assone (a) si incunea in profondità ed esce dalla corteccia. I neuroni stellati restano all'interno della corteccia (C, D, E, H, M) e hanno terminazioni neuritiche meno sviluppate. Categorie simili di cellule si ritrovano nell'uomo. (modificata da [3])*

L'esame al microscopio ottico di una sezione sottile di corteccia, per esempio dopo la colorazione di Golgi, rileva un tipo principale di neurone che numericamente domina tutti gli altri. Si tratta delle cellule piramidali che devono il proprio nome alla forma del loro soma, la cui punta si dirige verso la superficie esterna della corteccia e la cui base raggiunge 25-80 μ m di diametro. Una dendrite apicale prolunga la punta del soma prima di ripartirsi in estese ramificazioni nello strato superficiale della corteccia; mentre parecchi dendriti basilari partono dalla base del soma come altrettanti rami bassi. Una moltitudine di appendici microscopiche, di circa 2 μ m di lunghezza, chiamate spine, ricoprono tutti i dendriti. Se ne contano nell'uomo almeno 20.000 in media per cellula piramidale. L'assone della cellula piramidale parte in direzione opposta a quella della dendrite apicale e si insinua in profondità nel tessuto corticale con ramificazioni collaterali prima di uscire dalla corteccia. Questi assoni costituiscono la sola uscita o efferenza della corteccia cerebrale: le cellule piramidali canalizzano tutti i segnali che

escono dalla corteccia cerebrale diretti ad altre zone del cervello e svolgono in tal modo un ruolo capitale.

La classificazione degli altri tipi di neuroni, indicati genericamente col nome di cellule stellate, è ancora oggetto di controversie. Un punto è chiaro: tutti hanno le loro arborizzazioni assionali interne alla corteccia, sono dunque degli “interneuroni” che partecipano alla organizzazione intrinseca della corteccia, che consiste principalmente nel raggruppamento delle cellule piramidali tra loro e nella loro messa in relazione con le fibre nervose che entrano nella corteccia. Questi interneuroni stellati hanno generalmente un corpo cellulare di forma sferica più piccolo del soma delle cellule piramidali e, fatta eccezione per certe cellule stellate della corteccia visiva, non contengono spine. Le loro ramificazioni neuritiche presentano almeno 6 forme caratteristiche con nomi suggestivi: neurogliforme, fusiforme, ad assone corto, ascendente... .

I neuroni piramidali e stellati non si ripartiscono in maniera uniforme nello spessore della corteccia. Già nel 1867 Meynert dimostrava che la disposizione stratificata della corteccia che era possibile osservare ad occhio nudo, corrisponde alla disposizione delle diverse categorie di neuroni in strati sovrapposti, numerati da I a VI, dalla superficie verso l'interno. Lo strato I non contiene cellule piramidali; esse invece abbondano negli strati II, III, V, VI e la loro grandezza è in generale maggiore in profondità (V e VI) che in superficie (II e III). Le cellule stellate si accumulano all'altezza dello strato IV.

L'aspetto che più colpisce dell'architettura neuronica della corteccia dei mammiferi e in particolare dell'uomo, è la sua grande unità morfologica. Campioni prelevati in corrispondenza delle aree frontali, parietali, occipitali, rivelano cellule piramidali e stellate di forma e disposizioni simili. Su tutta la sua estensione la corteccia cerebrale sembra composta delle stesse categorie di cellule.

Vengono raggruppati sotto una particolare categoria neuroni che presentano la stessa forma del soma e delle terminazioni neuritiche. A questi criteri morfologici se ne sono aggiunti di biochimici, quali il tipo di neurotrasmettitore sintetizzato e la reattività di componenti cellulari rispetto ad anticorpi monospecifici. Una categoria di neuroni sarà dunque definita dalla forma della cellula e dal repertorio delle molecole – essenzialmente proteine ma anche lipidi e polisaccaridi – che essa sintetizza.

Se anche gli studi biochimici in corso consentiranno di suddividere le cellule piramidali e stellate in un numero maggiore di tipologie, tuttavia esso rimarrà sempre basso (decine o al massimo centinaia) rispetto al numero enorme (circa cento miliardi) di neuroni presenti nella corteccia dell'uomo. *La corteccia cerebrale è dunque un sistema complesso che si*

componi di un piccolo numero di elementi cellulari diversi ripetuti un grandissimo numero di volte.

CAPITOLO 2

IL NEURONE

La caratteristica fondamentale del sistema nervoso centrale (cervello e midollo spinale) e di quello periferico (neuroni sensori e motori) è il trasferimento di informazione mediante segnali elettrici. In questa comunicazione i neuroni svolgono un duplice ruolo: emettono il segnale e lo ricevono.

Geometricamente una cellula neuronale si può suddividere in tre parti:

1. La dendrite, con la sua estesa ramificazione di fibre, costituisce il circuito di ingresso del neurone.
2. Il soma, o corpo cellulare, si comporta come un elemento lineare a soglia, dove vengono sommati i segnali in ingresso.
3. L'assone è il circuito di uscita del neurone; nel punto in cui esso si dirama dal soma viene prodotto un segnale localizzato e veloce, detto potenziale di azione.

La caratteristica peculiare del neurone è la capacità, qualora la somma dei potenziali postsinaptici (PSP) eseguita nel soma superi un valore di soglia ben definito, di emettere e propagare lungo l'assone il potenziale di azione (AP) o spike. Questo segnale può essere trasmesso ad altri neuroni mediante le sinapsi.

La sinapsi è la giunzione tra l'assone di un neurone presinaptico e la dendrite di un neurone postsinaptico ed è la via di comunicazione tra neurone e neurone: l'arrivo di uno spike prodotto dall'assone presinaptico provoca il rilascio di uno o più neurotrasmettitori nella fessura sinaptica, e questi legandosi all'appropriato recettore provocano l'apertura di canali ionici attraverso la membrana postsinaptica.

Nei paragrafi successivi definiremo le grandezze e puntualizzeremo i concetti introdotti brevemente sopra.

2.1 Il potenziale di azione.

Come ogni cellula vivente il neurone è avvolto da una membrana, composta da lipidi e proteine. Essa si presenta come una pellicola sottilissima, con uno spessore di 5-10 μ m, abbastanza compatta da delimitare alla perfezione il volume della cellula, ma con

proprietà di permeabilità che giocano un ruolo fondamentale nella produzione dell'impulso nervoso.

Per poter osservare l'attività elettrica della cellula neurale si inserisce un microelettrodo a punta fine (meno di 1 μm di diametro) attraverso la membrana penetrando all'interno del neurone, collegato ad un voltmetro (vedi fig. 2.1). Esso registra un potenziale negativo rispetto all'ambiente extracellulare. Tale potenziale, chiamato **potenziale di riposo** della membrana, dipende dal tipo di neurone esaminato, e tipicamente varia da -40mV a -90mV .

Successivamente, collegando l'elettrodo ad un generatore, si inietta corrente attraverso la membrana, e quando questa raggiunge un certo valore, si ha una repentina variazione nella differenza di potenziale fra interno ed esterno della cellula; tale transiente costituisce un segnale, il **potenziale di azione**, di breve durata (1-2 ms), e con una ampiezza $\Delta V \cong 100\text{mV}$.

Nel normale funzionamento fisiologico degli esseri viventi, la corrente che provoca l'emissione del potenziale di azione da parte di un neurone postsinaptico è generata dai segnali che provengono dall'insieme dei neuroni presinaptici ai quali esso è collegato.

Il potenziale di azione ha caratteristiche ben definite:

- è un segnale localizzato che ha origine nel punto in cui l'assone si diparte dal soma e si propaga lungo tutta la sua lunghezza (che può variare dal qualche millimetro fino al metro) fino alle sue molteplici terminazioni molto velocemente (velocità dell'ordine delle decine di metri al secondo) e in modo stereotipato (durante la trasmissione durata e ampiezza si mantengono inalterate);
- l'ampiezza del potenziale di azione è indipendente dalla intensità della corrente che ne provoca l'emissione, nel senso che, superata la soglia, una corrente più grande non dà luogo a un potenziale di azione con ampiezza maggiore;
- è un segnale del tipo tutto o niente, dal momento che è un evento che o accade pienamente o non accade affatto, e qualunque sia il luogo dove si registra e il modo con cui è prodotto, ha sempre la stessa forma.

La forma del potenziale di azione rispecchia le diverse situazioni cui è sottoposta la membrana quando il neurone è alimentato in corrente: inizialmente il potenziale all'interno della cellula, che a riposo è negativo rispetto all'esterno, cresce verso valori positivi fino al raggiungimento di un massimo (tipicamente $+50\text{mV}$). Questa è la fase di **depolarizzazione** della membrana; successivamente il potenziale intracellulare

diminuisce e prima di raggiungere di nuovo il valore di riposo (tipicamente - 65mV) assume valori ancora più negativi: è la fase di **iperpolarizzazione** della membrana.

Dopo l'emissione dello spike esiste un intervallo di tempo, detto **tempo refrattario assoluto**, in cui il neurone, anche se alimentato con una corrente superiore alla soglia, non può emettere un altro potenziale di azione. Sperimentalmente il valore misurato è $\tau_0 \cong 1-2$ ms, che permette di stimare la frequenza massima con cui un neurone può emettere spike, $\nu_{\max} = 1/\tau_0 \cong 500 \text{ s}^{-1}$ (impulsi/s).

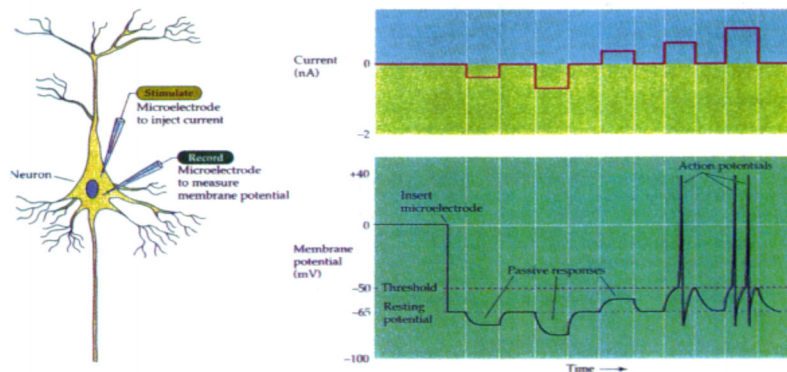


Figura 2.1: Registrazione di segnali elettrici passivi e attivi in una cellula neurale.

- A) Due microelettrodi sono inseriti in un neurone; uno misura il potenziale di membrana, l'altro inietta corrente nel neurone.
- B) Inserendo un microelettrodo si misura un potenziale negativo, il potenziale di riposo della membrana. Iniettando corrente il potenziale di membrana viene alterato. Gli impulsi di corrente iperpolarizzanti rendono il potenziale di membrana più negativo (risposta passiva). Le correnti di depolarizzazione fanno in modo che il potenziale si avvicini o superi il valore della soglia, provocando l'emissione dei potenziali di azione (risposta attiva). (modificata da [5])

2.1 Le basi ioniche del potenziale di azione: un cenno alla teoria di Hodgkin-Huxley.

La differenza di potenziale fra interno ed esterno della cellula neurale è dovuta essenzialmente a due circostanze: la differenza di concentrazione di specifici ioni attraverso la membrana e la permeabilità selettiva della membrana ad alcuni di questi ioni.

Le differenze di concentrazione ionica sono stabilite da proteine, note col nome di **pompe ioniche**, che favoriscono il movimento di ioni dentro e fuori la cellula in senso opposto al

loro gradiente di concentrazione. Invece la permeabilità selettiva della membrana è dovuta a proteine, dette **canali ionici**, che consentono solo a certi tipi di ioni di attraversare la membrana verso la direzione in cui si ha la minore concentrazione.

La teoria di Hodgkin-Huxley spiega la generazione del potenziale di azione in base a fenomeni di trasporto ionico. L'interno del neurone è assimilabile ad una soluzione contenente specie ioniche a diversa concentrazione (calcio, potassio, sodio, cloro); il contenuto di sodio all'interno è almeno dieci volte minore rispetto all'esterno, mentre il contenuto di potassio è più di dieci volte maggiore; da una parte si ha dunque un eccesso di ioni sodio (zona extracellulare), dall'altra un eccesso di ioni potassio (zona intracellulare).

Se la membrana li lascia passare entrambi, le correnti elettriche generate dal loro spostamento, di direzione opposta, si annullano. Nella situazione di equilibrio la membrana realizza un filtraggio selettivo: lascia passare solo gli ioni potassio che fluiscono all'esterno, ma non gli ioni sodio. Il liquido extracellulare si carica positivamente rispetto all'interno che assume il valore negativo del potenziale di riposo.

L'emissione del potenziale di azione è dovuta in primo luogo all'apertura dei canali del sodio e alla inibizione di quelli del potassio; si genera così un flusso di ioni sodio

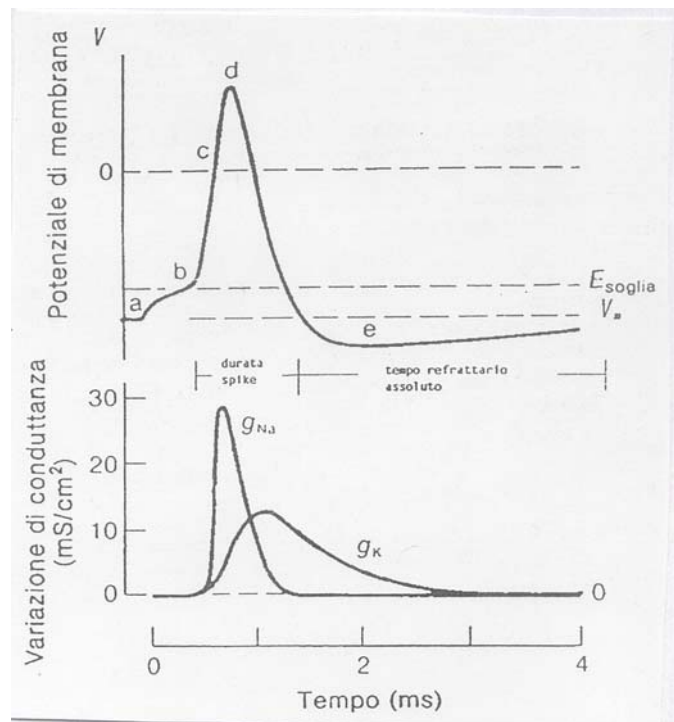


Figura 2.2: *Emissione di un potenziale di azione: l'iniezione di una corrente esterna provoca un aumento del potenziale di membrana V (tratto a-b). Se supera il valore di soglia E_{sog} c'è un rapido aumento della conduttanza del sodio che depolarizza rapidamente il potenziale di membrana (tratto b.c-d). In seguito l'inattivazione del sodio e l'attivazione del potassio iperpolarizzano la membrana (tratto e), finché dopo il tempo refrattario assoluto tutto torna all'equilibrio. (modificata da [6])*

dall'esterno all'interno della cellula dove il potenziale comincia a salire e avvia la depolarizzazione della membrana; raggiunto il valore massimo si chiudono i canali del sodio e si aprono quelli del potassio che fluisce all'esterno, il potenziale interno diminuisce fino a raggiungere valori più negativi rispetto al potenziale di riposo per poi assestarsi al valore di equilibrio (vedi fig. 2.2).

2.3 Il potenziale postsinaptico

Consideriamo una coppia di neuroni che formano fra le loro terminazioni una sinapsi. Chiamiamo j il neurone presinaptico e i il neurone postsinaptico.

Supponiamo che si verifichino le condizioni per l'emissione di un potenziale di azione da parte di un neurone presinaptico. Il segnale a livello di fessura sinaptica provoca il legame neurotrasmettitore-recettore, e il conseguente effetto sulla membrana dendritica postsinaptica è l'apertura di canali ionici ed una variazione della differenza di potenziale fra interno ed esterno della cellula, che prende il nome di **potenziale postsinaptico**.

Questo segnale ha la stessa natura del potenziale di azione in quanto segnale elettrico, tuttavia mostra delle differenze: è un segnale che si propaga con una ampiezza che diminuisce spazialmente (tipicamente la lunghezza di decadimento è $\lambda = 0.1 - 1\text{mm}$) e con una velocità molto minore (circa 10 cm/s) rispetto al segnale AP.

Il potenziale postsinaptico può essere di due tipi:

- depolarizzante o di tipo eccitatorio (EPSP)
- iperpolarizzante o di tipo inibitorio (IPSP)

in base al tipo di neurotrasmettitore rilasciato dal neurone presinaptico; inoltre i PSP individuali hanno un'ampiezza dell'ordine del millivolt.

Il neurone postsinaptico i può formare un numero molto elevato di sinapsi con i neuroni presinaptici (10.000-20.000 in un modulo della corteccia inferotemporale anteriore), dunque è molto alto il numero di spike che può ricevere e che si trasformano in altrettanti

segnali PSP a livello di membrana dendritica. La somma di questi potenziali postsinaptici viene eseguita nel soma della cellula e se viene superato un valore di soglia θ , il neurone postsinaptico emette a sua volta un potenziale di azione.

Si definisce **efficacia sinaptica** la quantità di potenziale postsinaptico generato in un neurone per singolo spike emesso da un neurone presinaptico. Ogni spike che arriva produce una variazione del potenziale postsinaptico della membrana dendritica pari a 0.1 mV, dunque se la soglia θ è pari circa a 10 mV, sono necessari almeno 100 spike in arrivo al neurone postsinaptico per l'emissione da parte di questo del potenziale di azione.

2.4 Attività del neurone

L'emissione o meno di un potenziale di azione determina lo stato di attività di un neurone; diremo che il neurone è in uno **stato attivo** se sul suo assone si propaga lo spike, mentre è in uno **stato passivo** se tale segnale non c'è.

Gli esperimenti condotti su zone diverse della corteccia di alcuni primati, e che si possono estendere ragionevolmente agli esseri umani, ci permettono di affermare che tutti i neuroni hanno una continua attività di emissione che può essere differenziata in base alla frequenza dei segnali.

Vengono distinti tre tipi di attività per il neurone:

- **Attività spontanea** (rumore): tutti i neuroni della corteccia ce l'hanno ed è presente sempre anche se il soggetto non è esposto ad uno stimolo esterno. La frequenza di emissione in questo caso non supera i 10 impulsi al secondo.
- **Attività selettiva** (segnale): non tutti i neuroni ce l'hanno, solo l'1-2% nella corteccia infero temporale anteriore. Si registra quando è presentato lo stimolo e corrisponde a frequenze di emissione che variano fra 20 e 50 impulsi al secondo.
- **Attività durante il delay**: è l'attività che presentano alcuni neuroni durante il periodo di ritardo (intervallo di tempo fra la presentazione di due stimoli successivi). In questo caso le frequenze di emissione variano tra 10 e 20 impulsi al secondo. I neuroni che svolgono attività selettiva durante il delay possono non essere gli stessi attivati dalla presentazione dello stimolo.

2.5 Dinamica del singolo neurone

2.5.1 Modello “integrate and fire” deterministico

La corteccia cerebrale viene suddivisa in moduli locali contenenti ognuno circa 100.000 neuroni. Ogni modulo ha un diametro di circa 1 mm e spessore di circa 3 mm.

Il singolo neurone appartenente ad un modulo locale può essere descritto con un modello “integrate and fire” (integra e spara) introdotto da Ricciardi (1977), e Tuckwell (1988). Nell’ambito di tale modello le variabili dinamiche che descrivono il comportamento del neurone sono la depolarizzazione della membrana del soma $V(t)$ e la corrente di alimentazione $I(t)$ che affinisce al soma mediante i canali ionici aperti nella membrana dendritica. Queste due grandezze sono legate dalla equazione di un integratore:

$$\tau \frac{dV(t)}{dt} = -V(t) + I(t) \quad (2.5.1)$$

dove $\tau = RC \cong 10\text{ms}$ è la costante di tempo dell’integratore, R è la resistenza della membrana e C è la capacità della membrana. Nell’eq. 2.5.1 la corrente è espressa in unità di potenziale (per questo motivo è omissso il fattore R) ed è deterministica, il che significa che assume un valore costante nel tempo con fluttuazioni nulle.

Quando la depolarizzazione raggiunge il valore di soglia θ , il neurone emette un impulso e subito il potenziale ritorna al valore di equilibrio V_{eq} , poi per un periodo τ_0 (tempo refrattario assoluto) il neurone non può emettere spike .

A partire dall’istante di tempo iniziale $t=0$, si può calcolare il tempo t_s in cui viene emesso il primo impulso e il tempo fra l’emissione di due impulsi successivi:

$$t_s = \tau \ln \frac{I - V(0)}{I - \theta} \quad \Delta t = t_s + \tau_0 \quad (2.5.2)$$

La frequenza di emissione degli spike, detta anche **funzione di trasferimento** o **di risposta** del neurone, è l’inverso dell’intervallo Δt ed assume la tipica forma sigmoide; la sua espressione è data da:

$$v(I) = \Phi(I) = \begin{cases} 0 & I < \vartheta \\ \left[\tau_0 + \tau \ln \frac{I}{I - \vartheta} \right]^{-1} & I > \vartheta \end{cases} \quad (2.5.3)$$

in cui si è assunto $V(0) = 0$.

Dunque nel caso in cui il soma sia alimentato da una corrente costante, l'attività del neurone è l'emissione di una successione di impulsi ad intervalli regolari Δt .

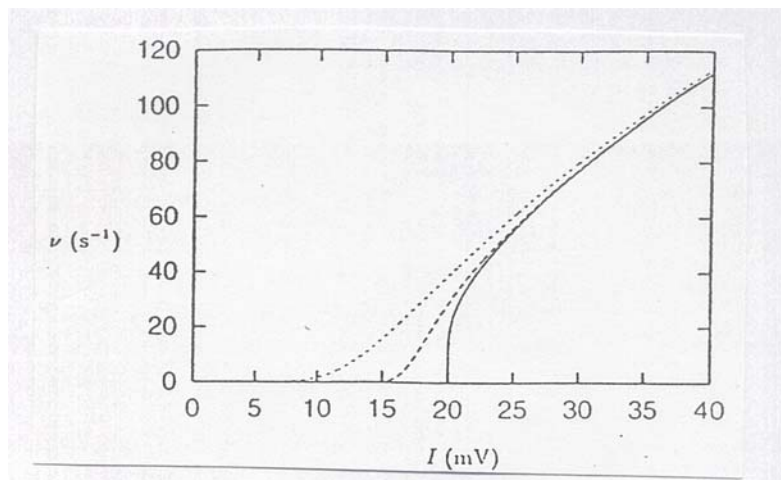


Figura 2.3: Funzione di trasferimento del neurone: frequenza in uscita in funzione della corrente di ingresso. La linea continua si riferisce al caso deterministico ($\sigma = 0$); le linee tratteggiate si riferiscono al caso stocastico ($\sigma > 0$). (modificata da [6])

2.5.2 Modello 'integrate and fire' stocastico.

In realtà la corrente afferente al neurone attraverso le sinapsi non è costante e la determinazione della funzione di trasferimento $v = \Phi(I)$ coinvolge complessi aspetti di calcolo stocastico ([34]) che vengono esaminati per sommi capi qui di seguito.

Gli input sinaptici al neurone. Un neurone postsinaptico riceve $C \cong 20.000$ ingressi sinaptici da neuroni presinaptici (Abeles 1991). Una frazione di queste sinapsi (10%) proviene dal modulo locale cui appartiene, mentre tutte le altre (90%) provengono dai moduli che rappresentano il resto della corteccia. In una situazione di attività spontanea le

efficacie sinaptiche J_i ($i = 1, \dots, C$) sulle dendriti si assumono distribuite in modo casuale con una distribuzione a media J e deviazione standard ΔJ . La dispersione dei valori attorno la media J tiene conto di vari fattori: la casualità della trasmissione sinaptica, la differente distanza elettrotonica² dei siti sinaptici sulla dendrite, etc.

La dinamica delle correnti afferenti. La corrente effettiva $I(t)$, dovuta alla variazione temporale delle conduttanze sinaptiche provocata dagli spike afferenti, e che carica l'integratore obbedisce alla equazione:

$$\tau' \frac{dI(t)}{dt} = -I(t) + \sum_{i=1}^C J_i \tau \sum_{\alpha} \delta(t_i^{\alpha} - t) \quad (2.5.4)$$

dove a secondo membro compare il termine di sorgente delle correnti in cui la somma sull'indice i è fatta sui siti sinaptici della dendrite, mentre la somma su α è fatta su tutti gli spike che arrivano ad un dato sito (t è il tempo di arrivo dello spike numero α alla sinapsi i), rappresentati da funzioni delta di Dirac.

τ' è la costante di tempo dovuta al cambiamento delle conduttanze ai siti sinaptici.

Se $\tau' \ll \tau$, cioè la costante di tempo delle correnti è molto più piccola di quella dei potenziali si può sostituire $I(t)$ nella eq. 2.5.1 col termine di sorgente che compare nella eq. 2.5.4. Si ha:

$$\tau \frac{dV(t)}{dT} = -V(t) + \sum_{i=1}^C J_i \tau \sum_{\alpha} \delta(t_i^{\alpha} - t) \quad (2.5.5)$$

e su una scala dei tempi dell'ordine di τ , la depolarizzazione è la somma di contributi unitari ciascuno di ampiezza J_i .

L'attivazione indipendente di Poisson dei canali di ingresso. Si suppone che ciascuna sinapsi, dal modulo locale come dall'esterno, sia attivata da un processo di Poisson indipendente ed identico, e che gli spike arrivino a ciascun canale con frequenza uniforme ν . Se ν è piccola, ma in un intervallo di tempo τ il numero di spike che arrivano è grande, a causa dell'elevato numero di canali di ingresso, la sorgente della depolarizzazione ha una distribuzione gaussiana, con media $\mu(\nu)$ e varianza $\sigma^2(\nu)$ dipendenti dalla frequenza.

² Si definisce distanza elettrotonica la distanza di un sito sinaptico dal soma, misurata in unità λ , dove λ è la lunghezza caratteristica per il decadimento spaziale di una perturbazione del potenziale di polarizzazione della membrana.

In questa ipotesi si assume come frequenza di uscita del neurone la probabilità che la depolarizzazione superi la soglia durante l'intervallo di integrazione, ovvero:

$$v_{out} = \Pr(v) = \int_{\vartheta}^{\infty} \frac{dI}{\sqrt{2\pi\sigma^2(v)}} \exp\left[-\frac{(I - \mu(v))^2}{2\sigma^2(v)}\right] = \int_{\alpha(v)}^{\infty} \frac{dz}{\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{z^2}{2}\right) \quad (2.5.6)$$

come si vede la frequenza di uscita dipende dalla frequenza v dei segnali in ingresso attraverso la quantità $\alpha(v)$ che esprime la distanza fra l'input medio e la soglia nelle unità della deviazione standard della distribuzione:

$$\alpha(v) = \frac{\vartheta - \mu(v)}{\sigma(v)}$$

L'equazione 2.5.6 è valida se la depolarizzazione $V(t)$ è somma di contributi unitari di ampiezza J_i e non c'è decadimento; in caso contrario l'espressione della frequenza di uscita è data dall'inverso del tempo medio tra l'emissione di due spike, ovvero:

$$v_{out} = \Phi(I) = \frac{1}{\langle T \rangle} = \left\{ \tau_0 + \tau \frac{\sqrt{\pi}}{\sigma} \int_0^{\vartheta} dz \exp\left(\frac{z - \mu}{\sigma}\right)^2 \left[1 + \operatorname{erf}\left(\frac{z - \mu}{\sigma}\right) \right] \right\}^{-1} \quad (2.5.7)$$

questa è la soluzione di un problema di primo passaggio per un *random walk* data da Ricciardi (1977) e Tuckwell (1988).

2.6 Dal singolo neurone alla rete: stati stazionari e frequenze che si automantengono

Note le proprietà del singolo neurone, il passo successivo è quello di esaminare il comportamento di una popolazione di neuroni, ognuno dei quali è connesso a tutti gli altri.

La dinamica della rete così costituita è descritta da un sistema di equazioni:

$$\begin{cases} \tau \frac{dV_i(t)}{dt} = -V_i(t) + I_i(t) \\ \tau \frac{dI_i(t)}{dt} = -I_i(t) + \sum_{j=1, j \neq i}^N J_{ij} \tau \sum_k \delta(t - t_j^k) \end{cases} \quad (2.6.1)$$

ottenute dalle eq. 2.5.1 e 2.5.4 assegnando un indice i al neurone postsinaptico e l'indice j ai neuroni presinaptici ad esso collegati.

Le quantità J_{ij} , efficacie o pesi sinaptici, misurano la forza delle sinapsi ovvero quanto variano le conduttanze dei canali di ingresso al neurone postsinaptico quando arrivano gli spike dai neuroni presinaptici.

Nel termine di sorgente per le correnti è possibile sostituire le funzioni delta, che rappresentano gli spike in ingresso al neurone i provenienti dal neurone j al tempo t^k , con la frequenza di emissione di quest'ultimo $v_j(t)$ (i dettagli sono contenuti nell'appendice A) e quindi riscrivere la seconda equazione nel modo seguente:

$$\tau' \frac{dI_i(t)}{dt} = -I_i(t) + \sum_{j=1, j \neq i}^N J_{ij} v_j(t) \quad (2.6.2)$$

avendo inglobato la costante di tempo τ nelle efficacie.

Sostituendo le funzioni di risposta $v_j = \Phi(I_j)$ si ottiene :

$$\tau' \frac{dI_i(t)}{dt} = -I_i(t) + \sum_{j=1, j \neq i}^N J_{ij} \Phi_j(I_j) \quad (2.6.3)$$

se le J_{ij} sono simmetriche e $\Phi(t)$ è una funzione monotona crescente, esiste un teorema che garantisce che la rete, nel seguire la dinamica espressa dall'eq. 2.6.3, evolve verso un **punto fisso o stato stazionario** nel quale non si ha più variazione delle correnti, ovvero $I_i(t) = \text{cost.}$. La costanza delle correnti significa che la rete ha raggiunto uno stato in cui le frequenze di emissione degli spike da parte dei neuroni, nei passi successivi dell'evoluzione dinamica, sono sempre le stesse, cioè si *automantengono* nel tempo.

La distribuzione delle frequenze corrispondenti allo stato stazionario è determinata dalle efficacie sinaptiche, i cui valori come vedremo più avanti vengono stabiliti da un processo di apprendimento. E' proprio la struttura sinaptica che controlla la dinamica della rete e l'evoluzione verso stati stazionari.

In un approccio di campo medio si ipotizza che un'intera popolazione di neuroni abbia la stessa frequenza media di emissione $v(t)$, legata all'ingresso di corrente dalla funzione di trasferimento, $v = \Phi(I)$, con I che dipende a sua volta dalla frequenza di emissione v . Se si assume una relazione lineare tra I e v , l'espressione per la funzione di trasferimento diventa:

$$v = \Phi(v) \quad (2.6.4)$$

tale equazione, detta di *autoconsistenza*, ha come soluzioni le frequenze degli stati stazionari.

CAPITOLO 3

RETI NEURALI AD ATTRATTORI

Nel capitolo precedente sono state descritte le proprietà del neurone, mettendo in luce che la variabile dinamica significativa per la descrizione dell'attività neurale è la frequenza di emissione degli impulsi. Il singolo impulso rappresenta un quanto di informazione.

Questo capitolo ha come oggetto la modellizzazione mediante reti neurali di alcune funzioni cerebrali, in particolare la memoria.

Le reti neurali si possono classificare in reti “reazionate in avanti” (feed forward networks) e reti “retroazionate” (feed back networks), dette anche reti ad attrattori.

Le reti neurali ad attrattori (ANN – Attractor Neural Network) costituiscono una particolare classe di sistemi dinamici che, utilizzando il meccanismo della retroazione e con una opportuna struttura di efficacie sinaptiche, presentano punti fissi o attrattori come rappresentazioni di eventi cognitivi elementari (gli oggetti da memorizzare nella rete).

Prima di descrivere la struttura e la dinamica di una ANN, vengono illustrati alcuni studi di neurofisiologia fatti su animali che forniscono informazioni particolarmente utili per la comprensione di come possano avvenire i processi di memorizzazione.

Le registrazioni della attività neurale di piccole zone della corteccia inferotemporale di primati addestrati ad eseguire particolari compiti, hanno evidenziato l'esistenza di stati in cui i neuroni hanno una distribuzione di attività di emissione che si automantiene per un certo intervallo di tempo (quello sufficiente a definire le operazioni della memoria di lavoro). Tali stati sono detti ‘riverberi’ (il termine riverbero o riverberazione si deve allo psicologo Donald Hebb) e sono interpretabili come il modo con cui la struttura cerebrale localmente costruisce delle ‘rappresentazioni interne’ degli stimoli, utili per una successiva elaborazione dopo la loro scomparsa.

3.1 Gli esperimenti di neurofisiologia cognitiva di Miyashita: i riverberi come rappresentazioni interne degli stimoli.

Una delle proprietà fondamentali del sistema cognitivo realizzato dal cervello è la classificazione e l'elaborazione degli stimoli ambientali che giungono in gran numero e cambiano velocemente.

Il cervello riesce a realizzare classificazioni che da un lato raggruppano stimoli simili e dall'altro consentono una efficace discriminazione di stimoli diversi; questo ci permette di affermare, ad esempio, che due cavalli di dimensioni e colori molto diversi appartengono alla stessa classe, mentre un cavallo ed un asino che sono visivamente simili appartengono a due classi differenti ([7]).

Un modo per mettere in relazione il fenomeno della classificazione alla sottostante attività cerebrale è lo studio della neurofisiologia di animali superiori durante lo svolgimento di particolari compiti.

Qui di seguito descriveremo il lavoro svolto dal gruppo di Miyashita, basato su esperimenti di 'corrispondenza ritardata con il campione' (DSM, delayed match to sample), in cui esemplari di scimmie adulte (*Macaca fuscata*) vengono istruite a riconoscere se due immagini loro presentate sono identiche.

Le immagini sono di due tipi: frattali (fig. 3.1, fila in alto) e descrittori di Fourier (fig. 3.1, fila in basso); la loro natura astratta e casuale assicura che non appartengono al patrimonio della esperienza passata o a quello ereditario della scimmia. Ciò garantisce che l'elaborazione di queste immagini da parte dell'animale sia il risultato di un apprendimento a partire dall'esperienza.

La procedura sperimentale adottata è composta di due fasi:

- A. La fase di apprendimento, che consiste in un periodo di addestramento piuttosto lungo, in cui viene presentata ripetutamente una serie di 100 coppie di stimoli. Il primo stimolo di ogni coppia appartiene ad una sequenza fissa, mentre il secondo può variare in modo casuale; se le due immagini presentate sono identiche, la scimmia deve compiere una serie di azioni e alla fine viene premiata.
- B. La sequenza temporale del 'trial' (singola ripetizione di un protocollo sperimentale ben definito):

- 1) dopo un breve segnale di attenzione, alla scimmia si mostra su uno schermo una delle immagini preparate (stimolo campione) per un tempo brevissimo (≈ 200 ms);
- 2) lo schermo viene oscurato per 16 secondi;

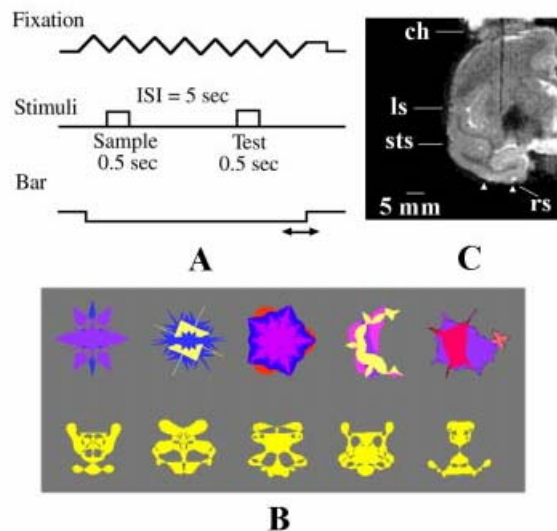


Figura 3.1: *A. Schema del protocollo temporale di un 'trial': all'inizio appare sullo schermo un punto di fissazione pulsante (riga in alto) che cattura l'attenzione della scimmia. La scimmia deve premere una barra e tenerla abbassata. Dopo la presentazione dello stimolo di confronto la scimmia deve muovere la barra a destra o a sinistra a seconda se il secondo stimolo è uguale o diverso dal primo. B. Esempio di stimoli usati nell'esperimento: frattali (in alto) e descrittori di Fourier (in basso). C. Immagine di una sezione del cervello ottenuta con tecniche di risonanza magnetica nucleare: la striscia scura indica la zona dove passa l'elettrodo mentre i triangoli bianchi delimitano la parte della corteccia inferotemporale dove avvengono le registrazioni. (modificata da [7])*

- 3) viene mostrata un'altra figura (stimolo di confronto) e la scimmia deve segnalare se la seconda immagine è uguale o diversa dalla prima.

Nel corso del trial, non appena l'animale comincia a riconoscere le immagini con sufficiente sicurezza (percentuale dei riconoscimenti corretti superiore all' 85%) si effettua la registrazione dell'attività elettrica di un insieme di neuroni (≈ 200) in una piccola porzione ($\approx 1 \text{ mm}^2$) della corteccia inferotemporale. Tale zona è stata scelta in quanto nell'uomo è nota essere sede di attività collegate con la memoria visiva

(stimolazioni elettriche in questa zona provocano negli esseri umani il richiamo di immagini).

I risultati delle registrazioni, alcuni dei quali sono mostrati in fig. 3.2, si possono così riassumere:

- Dopo ogni stimolo campione, nell'intervallo temporale precedente lo stimolo di confronto (periodo di ritardo), una frazione dei neuroni sottoposti a controllo mantiene una frequenza di emissione di impulsi significativamente più alta rispetto a quella antecedente lo stimolo campione (> 10 impulsi/s, attività selettiva). I rimanenti neuroni rilassano in uno stato di attività a bassa frequenza (≈ 1 impulsi/s, attività spontanea).
- Ogni stimolo campione seleziona un insieme diverso di neuroni candidati ad avere una frequenza più elevata.
- Per tutte le 100 immagini le diverse distribuzioni di attività riguardano sempre un'area ristretta della corteccia inferotemporale.
- Presentando la stessa immagine più volte, l'insieme dei neuroni risponde allo stesso modo; inoltre immagini che non siano state usate nel corso dell'addestramento non sembrano provocare un'attività selettiva nel periodo di ritardo, per lo meno nella parte di corteccia esaminata, e tutti i neuroni rilassano nello stato di attività spontanea.
- Variando le dimensioni, l'angolo di rotazione o il colore di una immagine, la risposta nella fase di ritardo dei neuroni esaminati rimane sostanzialmente identica. Questo parrebbe indicare che nella zona di corteccia interessata si è già passati ad una rappresentazione invariante delle figure memorizzate.

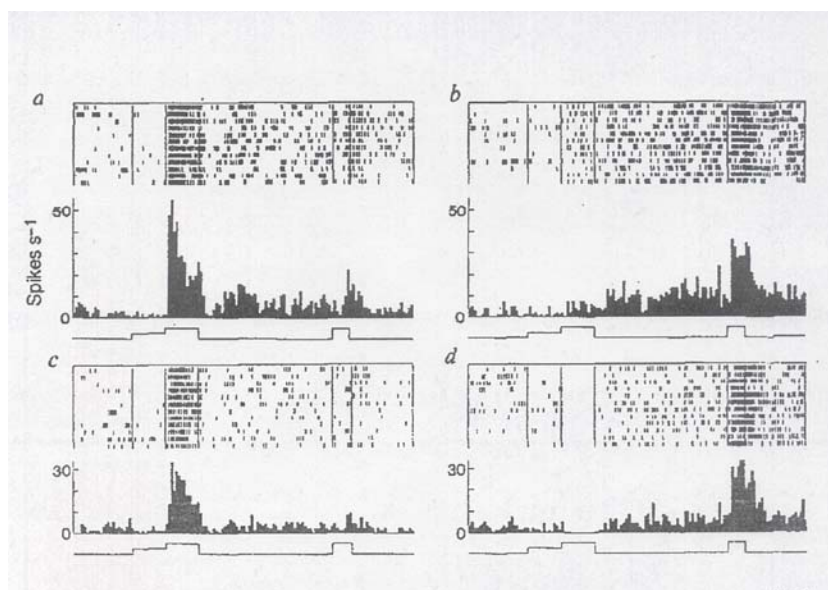


Figura 3.2: Nella parte superiore di ogni riquadro sono rappresentati i tempi di emissione di uno stesso neurone in 12 misurazioni identiche. Nella parte inferiore di ciascun riquadro sono riportate le medie sulle 12 prove identiche della densità di impulsi emessi in intervalli di 80 ms. Sotto ogni intervallo sono evidenziate le varie parti dell'esperimento: prestimolazione (1 s), stimolazione con l'immagine campione (1 s), ritardo (4 s) e stimolazione con l'immagine di confronto (1s). Nelle immagini sono evidenti varie transizioni: (a) un neurone attivo durante lo stimolo rimane attivo anche dopo la rimozione dello stimolo; (b) un neurone inattivo diventa attivo; (c) un neurone attivo diventa inattivo; (d) un neurone inattivo diventa attivo, ma con una frequenza di emissione minore. (modificata da [8])

I teorici dei fenomeni cognitivi [20] hanno tratto da questi risultati le seguenti deduzioni:

- 1) Esiste la possibilità che nella corteccia dopo la presentazione di uno stimolo, durante il periodo di ritardo, si instauri una distribuzione di frequenze emissione di impulsi che si automantengono. Questa attività selettiva allo stimolo è il **riverbero** secondo la terminologia Hebbiana.
- 2) I riverberi sono un fenomeno locale ovvero interessano una parte ristretta di una data regione corticale.
- 3) I riverberi non sono proprietà del singolo neurone, che non è in grado da solo di mantenere una frequenza di attività selettiva, ma piuttosto il risultato del comportamento collettivo dell'assemblea neurale.

- 4) I riverberi sono **rappresentazioni interne** dello stimolo con le seguenti caratteristiche:
- i) sono **distribuite**: una rappresentazione riguarda più neuroni e differenti rappresentazioni possono avere in comune uno stesso neurone;
 - ii) sono **attrattori**, nel senso che una intera classe di stimoli simili porta allo stesso riverbero;
 - iii) sono **prototipi**, cioè sono insensibili al colore, alla dimensione, alla orientazione angolare (questo fatto sembra essere piuttosto tipico della corteccia visiva).
- 5) L'attività selettiva che il riverbero esprime è collegata alla rappresentazione invariante dello stimolo e non allo stimolo stesso.
- 6) L'attività selettiva è sensibile al contesto in cui si è svolto l'apprendimento degli stimoli. In altre parole la rappresentazione interna di uno stimolo dipende dalla natura dello stimolo ma anche dall'ordine temporale con cui è stato appreso. Misurando le correlazioni tra le attività dei neuroni nella fase di ritardo in seguito alla presentazione delle varie immagini, si è visto che immagini temporalmente vicine nella sequenza di apprendimento danno luogo a forti correlazioni nell'attività dei neuroni (conversione di correlazioni temporali nella sequenza di apprendimento in correlazioni spaziali all'interno di una porzione della corteccia).

Il quadro complessivo che emerge da questi esperimenti è che un piccolo modulo (circa 1 mm^2 , con 10^5 cellule) della corteccia inferotemporale anteriore, dopo aver ricevuto una sequenza molto lunga di stimoli (presentazione di moltissime immagini diverse per alcune settimane o mesi) riesce ad estrarre la presenza di insiemi di stimoli tra di loro simili, nel contesto di un compito dato, e a generare una sola rappresentazione di ognuno di questi insiemi, ovvero la corrispondente distribuzione di frequenze di emissione durante il periodo di ritardo.

Le distribuzioni di attività nel periodo di ritardo (DAD, Delay Activity Distributions) sembrano costituire il meccanismo necessario per rappresentare e mantenere l'informazione su uno stimolo ai fini di una elaborazione che deve avvenire in un tempo successivo alla scomparsa dello stimolo stesso. Al momento in cui appare sullo schermo la seconda immagine, la prima è scomparsa da parecchio tempo, ma l'informazione su di essa è essenziale affinché si possa fare correttamente il confronto con la seconda

immagine. Le DAD si candidano come l'ideale base comune delle tre principali categorie della memoria: a breve, medio e lungo termine ([7]).

3.2 Il paradigma Hebbiano.

Gli esperimenti di Miyashita forniscono in modo convincente l'evidenza sperimentale dell'esistenza di riverberi locali, introdotti in un contesto teorico già molti anni fa dallo psicologo Donald Hebb.

In un suo libro, 'The Organization of Behaviour', pubblicato nel 1949, Hebb nell'intento di dare una spiegazione ai meccanismi che sottendono l'apprendimento e la memoria, formula una serie di ipotesi che sono diventate la materia prima per i costruttori di modelli di reti neurali e per i teorici della memoria.

Riportiamo brevemente i punti essenziali del suo paradigma:

- la memoria è il processo nel quale, durante l'addestramento, si imprime un engramma nelle sinapsi. I cambiamenti sinaptici indotti dall'apprendimento soddisfano la seguente prescrizione: gli stimoli afferenti modificano le sinapsi in modo da stabilizzare il quadro delle attività neurali che provocano le modificazioni sinaptiche stesse. Ciascuno stimolo genera una distribuzione stabile di attività neurali nell'assemblea locale (nel testo originale Hebb usa il termine 'assembly' per indicare un insieme di neuroni). Questo è un tipo di apprendimento non supervisionato, che mira alla produzione di una struttura sinaptica in grado di sostenere l'attività locale prodotta dallo stimolo – il riverbero - anche dopo la sua scomparsa.
- Per il mantenimento dei riverberi in una rete locale, mediante l'attività svolta dalla stessa rete, è richiesta una connettività basata sul principio della retroazione, ovvero sulla esistenza di connessioni a ciclo chiuso fra i neuroni.
- I vari tipi di memoria coinvolgono le sinapsi in modo diverso, in particolare la memoria a lungo termine è il risultato di importanti modificazioni strutturali di natura biochimica e, secondo i più recenti studi, anche genetica.

Ritroviamo quanto detto sopra nelle parole dello stesso Hebb:

" Assumiamo che la persistenza o ripetizione di un'attività riverberante (o traccia) tenda ad indurre mutamenti cellulari duraturi che ne aumentino la stabilità. L'assunto può essere formulato esattamente come segue: *Quando un assone della cellula A è abbastanza vicino da eccitare la cellula B e*

prende parte ripetutamente e in modo persistente al fatto che essa emetta, in una o in entrambe le cellule si verifica un qualche processo di crescita o di mutamento metabolico, tale che aumenta l'efficienza di A nell'attivare l'emissione dell'impulso da parte della cellula B. Il suggerimento più ovvio, e secondo me quello molto più probabile, riguardo il modo in cui una cellula potrebbe suscitare una capacità maggiore di emissione in un'altra, è che i bottoni sinaptici sviluppino e accrescano l'area di contatto fra l'assone afferente e il corpo cellulare efferente. Senza dubbio non c'è alcuna prova diretta che sia così... . Ci sono però varie considerazioni che fanno ritenere la crescita di bottoni sinaptici un suggerimento plausibile.”

Ed altrove si legge:

“Sembra che la memoria a breve termine possa essere una riverberazione nei cicli chiusi dell'assemblea cellulare e tra le assemblee cellulari, mentre la memoria a lungo termine è più strutturale, una modificazione duratura delle connessioni sinaptiche.

“

Il riverbero è uno stato attivo dell'insieme dei neuroni che costituiscono un modulo corticale ed è una espressione della sottostante struttura sinaptica; una struttura sinaptica definita può persistere per un tempo breve, intermedio o lungo e così il riverbero ad esso associato.

3.3 Il concetto di attrattore. Memoria attiva e passiva. Memoria associativa.

L'attività di riverbero è un fenomeno locale che viene definito "attrattore".

Il senso di tale affermazione viene ora chiarito presentando un quadro in cui si introducono i concetti di memoria attiva, memoria passiva e memoria associativa ([8]).

La corteccia cerebrale può essere descritta come un insieme di moduli locali, ciascuno dei quali consiste in un insieme relativamente grande di neuroni ($\approx 10^5$ cellule), con una probabilità di connessione sinaptica tra due neuroni abbastanza alta (qualche per cento). Il singolo modulo ha un'area di circa 1 mm^2 e spessore di circa 3 mm .

L'esperienza (apprendimento) struttura l'insieme delle connessioni, cioè l'insieme delle efficacie sinaptiche, in modo Hebbiano: una sinapsi viene rafforzata (diventa più efficace) se i due neuroni da essa connessi hanno un'attività fortemente correlata (entrambi emettono a frequenze elevate), viene indebolita (diventa meno efficace) se hanno attività anticorrelate.

Tale fenomeno è denominato rispettivamente **potenziamento a lungo termine LTP** (da Long Term Potentiation) e **depressione a lungo termine LTD** (da Long Term Depression).

La struttura sinaptica risultante dall'apprendimento è tale che, quando uno stimolo attiva un sottoinsieme dei neuroni nel modulo, elevandone la frequenza di emissione, e successivamente viene spento, l'attività dei neuroni dell'insieme può manifestare due comportamenti diversi:

- a) decadere rapidamente ai livelli dell'attività spontanea – lo stimolo è ignorato;
- b) oppure per stimoli appartenenti a particolari classi (quelle che si sono formate con l'apprendimento), mantenere per un lungo tempo un sottoinsieme selezionato dei neuroni ad elevata frequenza di emissione, anche dopo la cessazione dello stimolo.

In altre parole l'insieme delle connessioni sinaptiche fornisce un meccanismo di retroazione sufficiente a che gli ingressi di corrente ai vari neuroni, dovuti alla distribuzione di attività delle cellule con elevata frequenza di emissione, mantengano una parte dei neuroni in uno stato attivo, lasciando gli altri in attività spontanea.

La natura collettiva di questo processo dinamico, ovvero il fatto che l'attività elevata di un neurone venga mantenuta da molti altri, rende gli attrattori straordinariamente immuni al disordine nella struttura sinaptica e al rumore dinamico, che sono circostanze inevitabili nella corteccia.

La matrice sinaptica determina quali configurazioni dei neuroni nella rete generano stati collettivi di alta attività. Tali configurazioni rappresentano gli 'oggetti' memorizzati nella rete ovvero la **memoria passiva**.

L'apparizione di uno stimolo seleziona una delle memorie passive attivando il particolare attrattore associato allo stimolo (**memoria attiva**).

Il riverbero è un attrattore nel senso che è attivato da un ampio insieme di stimoli simili, che costituiscono una classe; tutti gli stimoli che appartengono ad una stessa classe danno luogo alla medesima distribuzione persistente di impulsi. Stimoli sufficientemente diversi appartengono a classi diverse e daranno luogo a differenti attività persistenti.

In questo senso la distribuzione di attività nel riverbero può essere considerata la "rappresentazione" della classe di stimoli che lo provoca, una sorta di sistema di codifica interna delle informazioni da parte della corteccia.

Quanto detto sopra richiama una delle proprietà fondamentali della memoria umana: l'associatività, ovvero la indirizzabilità a partire da un contenuto. La mente umana è capace di richiamare o ricostruire una particolare informazione (attivazione di una memoria passiva) se le viene fornita una parte del suo contenuto (uno degli stimoli appartenenti alla classe di cui la memoria passiva è l'attrattore).

3.4 Una rete in grado di sostenere riverberi: il modello di Hopfield.

Dall'esperimento di Miyashita risulta una stretta correlazione tra l'immagine vista dalla scimmia e il riverbero di un gruppo di neuroni, assunto a ruolo di rappresentazione interna dell'immagine.

Il passo successivo è vedere se si può costruire un modello teorico che descriva una rete neurale capace di sostenere riverberi ovvero se esiste una matrice sinaptica in grado di dare una moltitudine di distribuzioni persistenti di attività, ognuna con un suo bacino di attrazione che definisce una classe di stimoli.

Il modello di Hopfield è il primo esempio di modello di rete neurale che ha una struttura sinaptica con le proprietà appena descritte. La rete è costituita da N neuroni aventi,

all'istante t , due valori di attività possibili $S_i(t) = (+1, -1)$, con $i = 1, \dots, N$ indice sui neuroni, e da $N(N-1)/2$ efficacie sinaptiche J_{ij} simmetriche.

Una rete di N neuroni di questo tipo può avere 2^N stati differenti, identificabili con i vertici di un ipercubo ad N componenti, e ad ogni istante di tempo la rete si trova in uno di questi stati. Ogni stato è una parola ad N bit.

La dinamica di una rete neurale è definita quando, per ogni stato possibile della rete, risulti determinato lo stato successivo dei suoi neuroni. Questo viene stabilito nel modo seguente: dato lo stato $S_i(t)$ di tutti i neuroni al tempo t , ogni neurone calcola il proprio input sinaptico mediante la regola:

$$h_i(t+1) = \sum_{j=1}^N J_{ij} S_j(t) \quad (3.4.1)$$

e assumendo una soglia uguale a 0, lo stato del neurone i al tempo successivo è dato da:

$$S_i(t+1) = \text{sign}(h_i(t+1)) = \begin{cases} +1 & \text{se } h_i(t) > 0 \\ -1 & \text{se } h_i(t) < 0 \end{cases} \quad (3.4.2)$$

Dalle specifiche già viste per il singolo neurone, h_i è interpretato come la corrente totale afferente al soma (campo interno), mentre la funzione *sign* discrimina la frequenza di emissione dei potenziali di azione.

Nella rete si possono memorizzare p pattern o parole ξ_i^μ con $\mu = 1, \dots, p$, casuali e scorrelate, strutturando i pesi sinaptici nel modo seguente:

$$J_{ij} = \frac{1}{N} \sum_{\mu=1}^p \xi_i^\mu \xi_j^\mu \quad (3.4.3)$$

ξ_i^μ è l'attività del neurone i quando la rete è nel μ -esimo pattern, quindi per μ fissato, ξ_i^μ è una parola a N bit che rappresenta lo stato di tutti i neuroni della rete quando viene presentato il pattern μ .

La matrice sinaptica della forma descritta sopra (formula 3.4.3) garantisce che le p parole memorizzate siano stati persistenti della rete, in cui i neuroni mantengono la stessa configurazione di attività per tempi successivi (riverberi). In questo senso vanno interpretati come i punti fissi della rete.

Un punto fisso è una configurazione di attività per N neuroni della rete che si ripete negli istanti successivi dell'evoluzione dinamica del sistema. Tale concetto non implica una inattività della rete: i neuroni continuano ad emettere impulsi, ma poiché le efficacie sinaptiche riproducono ad ogni passo temporale lo stesso insieme di neuroni attivi e

inattivi, la rete assume il medesimo stato ad ogni istante. Dunque esistono particolari situazioni in cui l'attività dei neuroni dà luogo ad uno stato stazionario della rete.

Il riverbero associato al pattern $\mu = 1$ può essere attivato forzando la configurazione dei neuroni, ad esempio mediante un campo esterno (presentazione di uno stimolo), ad assumere i valori $S_i(t_0) = \xi_i^1$; ne risulta che questa è stabile.

Infatti:

$$h_i(t) = \sum_{j, i \neq j} J_{ij} \xi_j^1 = \frac{1}{N} \sum_{j, i \neq j} \sum_{\mu=1}^p \xi_i^\mu \xi_j^\mu \xi_j^1 = \xi_i^1 + \frac{1}{N} \sum_{\mu=2}^p \xi_i^\mu \sum_{j, i \neq j} \xi_j^\mu \xi_j^1$$

dal momento che i pattern sono casuali e scorrelati nel secondo addendo dell'ultimo membro le somme sono dei random - walk con valore medio nullo e varianza rispettivamente $\sqrt{p-1}$ e $\sqrt{N-1}$.

All'istante successivo sui neuroni si avrà un'attività:

$$S_i(t) = \text{sign}(h_i(t)) = \text{sign}\left(\xi_i^1 + O\left(\sqrt{\frac{p}{N}}\right)\right)$$

se $p \ll N$ si ottiene la configurazione stabile $S_i(t) = \xi_i^1$.

Il campo interno h_i risulta costituito da un termine di "segnale" (ξ_i^1), che riproduce la configurazione ξ_i^1 , e da un termine di "rumore" ($O(\sqrt{p/N})$) che tende a disturbarla. Se il numero di pattern memorizzati è troppo grande, il rumore diventa più grande del segnale rendendo impossibile il riverbero (richiamo) verso $S_i = \xi_i^1$.

L'attivazione di un riverbero è possibile anche se $S_i(t_0) \cong \xi_i^\mu$, quando lo stimolo non coincide perfettamente con uno dei pattern memorizzati ma presenta alcune attività modificate; anche in questo caso dopo un certo tempo la rete rilascerà verso la configurazione stabile $S_i(t) = \xi_i^\mu$.

Dal punto di vista del sistema dinamico si dice che la situazione di equilibrio considerata è un attrattore nello spazio delle 2^N configurazioni di pattern possibili, in quanto esiste un insieme di pattern diversi, ma "simili" a quello di equilibrio, verso cui convergono.

L'insieme è detto **bacino di attrazione**.

La rete neurale possiede più attrattori in una singola matrice sinaptica, cioè più oggetti memorizzati che possono essere successivamente attivati. Un campo esterno H_i , di valore dominante su h_i , forza l'iesimo neurone ovvero lo stato della rete ad assumere una certa configurazione. Rimuovendo il campo esterno la rete rilassa su uno degli attrattori: è

questo il richiamo della memoria (una memoria passiva è diventata attiva). Condizione sufficiente per il richiamo è che lo stato iniziale appartenga al bacino di attrazione di uno degli attrattori.

Il bacino di attrazione può essere considerato come l'insieme dei pattern che vengono richiamati verso uno stesso attrattore; tale insieme viene chiamato **classe**, mentre l'attrattore è il **prototipo** della classe .

3.5 Riepilogo delle caratteristiche di una rete neurale.

Le caratteristiche principali di una rete neurale di tipo Hopfield sono:

- La memoria risiede nell'intera rete, nella struttura dei pesi sinaptici, non c'è una locazione dove il pattern è conservato.
- Il richiamo della memoria consiste nell'aumento dell'attività dei neuroni (riverbero) e avviene tramite presentazione del pattern stesso (memoria indirizzabile per contenuto).
- Non tutte le configurazioni possono essere memorizzate, ma solo delle classi.

Il suo funzionamento può essere così descritto:

- La rete è addestrata a riconoscere come attrattori uno specifico insieme di pattern attraverso un apprendimento Hebbiano che struttura le sinapsi.
- Viene presentato un pattern (stimolo) con un campo esterno che forza la rete ad assumere una configurazione che lo riproduce.
- Si toglie il campo esterno e la rete rilassa verso una configurazione di equilibrio (attrattore): il pattern in ingresso è stato classificato.
- La rete resterà nella configurazione di equilibrio fino ad una nuova presentazione (mantenimento della memoria).

3.6 La funzione di Lyapunov e la metafora del 'paesaggio'.

Una rete neurale ad attrattori è un sistema dinamico ad N gradi di libertà che ha come attività significativa il richiamo verso attrattori.

Come per molti altri sistemi fisici, anche per le ANN, il comportamento asintotico ovvero lo stato assunto dal sistema per tempi lunghi (partendo da una specifica condizione iniziale), può essere dedotto dallo studio della funzione energia, identificata con la

funzione di Lyapunov. Tale funzione è stata introdotta dall'omonimo matematico russo nell'ambito di un metodo generale per lo studio della stabilità delle soluzioni di sistemi di equazioni differenziali.

Per una rete ANN, la funzione di Lyapunov assume la forma:

$$E = E(S_1, \dots, S_N; \xi^1, \dots, \xi^p) = -\frac{1}{2} \sum_{i,j; j \neq i}^N J_{ij} S_i S_j - \sum_{i=1}^N h_i^e S_i \quad (3.6.1)$$

dove il primo addendo del secondo membro si può interpretare come l'energia potenziale dovuta alla interazione tra coppie di neuroni legati dalle efficacie sinaptiche J_{ij} (le J_{ij} sono dette **coefficienti della interazione di scambio**), mentre il secondo termine dipende dagli eventuali campi esterni h_i^e che producono un effetto sul valore delle soglie θ_i dei neuroni ([2]).

Come si vede, la funzione di Lyapunov è una funzione dello stato della rete, ma è anche determinata dal processo di apprendimento che struttura le sinapsi: nello spazio degli stati della rete costituisce un 'paesaggio' in cui si alternano colline e valli più o meno profonde ([7]).

Facendo riferimento alla figura 3.3 possiamo pensare ad una condizione iniziale in cui la rete abbia una distribuzione arbitraria e casuale di valori sinaptici, che corrisponde ad una successione irregolare di alture e valli; i minimi non hanno nessun particolare significato cognitivo per il sistema. Successivamente si presentano alla rete p stimoli ξ_i^{μ} uno dopo l'altro. Ogni stimolo impone ai neuroni lo stato prescritto dalla sua configurazione, le J_{ij} cambiano aggiungendo alla efficacia sinaptica il prodotto degli stati imposti dallo stimolo ai due neuroni che sono connessi dalla sinapsi seguendo il meccanismo Hebbiano rappresentato dalla relazione (3.4.3). Per effetto delle modificazioni sinaptiche il paesaggio si modifica gradualmente e valli sempre più profonde si scavano in corrispondenza delle configurazioni che codificano gli stimoli.

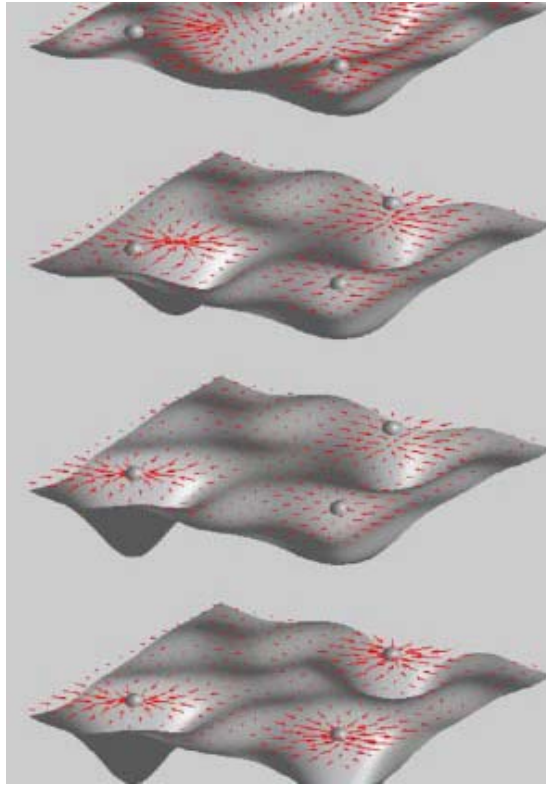


Figura 3.3: Il processo di apprendimento per una rete ad attrattori viene illustrato dalla metafora del paesaggio. Ogni figura corrisponde ad uno stadio diverso di apprendimento: in alto viene rappresentato il paesaggio iniziale. Andando verso il basso si procede verso stadi più strutturati. Ogni punto del paesaggio rappresenta uno stato della rete e le frecce indicano la direzione di evoluzione della rete. Le sfere indicano la posizione degli stati corrispondente agli stimoli ripetutamente presentati. All'inizio (in alto) la rete non ha ancora alcuna esperienza degli stimoli e le valli sono poco profonde e in posizione casuale rispetto alle sfere. Negli stadi successivi gli stimoli scavano sotto le sfere valli che diventano sempre più ampie e profonde e che alla fine dominano completamente il paesaggio. (modificata da [7])

Alla fine se la rete è al di sotto del limite di capacità queste valli dominano il paesaggio (minimi assoluti), pur essendovi la possibilità di valli minori o di piccoli valli entro quelle maggiori (minimi locali).

La dinamica della rete è assimilabile alla caduta di un grave in questo paesaggio fatto di valli e colline. Ogni punto del paesaggio è una configurazione di stati di attività della rete che tende nella sua evoluzione temporale a scendere verso il fondo valle. Ogni fondo valle corrisponde ad uno stato di equilibrio (attrattore) dove vanno a finire tutti gli stimoli

(condizioni iniziali della rete) che sono nel suo bacino di attrazione, ovvero che appartengono alla stessa classe. Lo stato a fondo valle è rappresentativo dell'intera classe di stimoli e costituisce la rappresentazione interna del prototipo della classe.

La struttura sinaptica determina la quota (energia potenziale del sistema) del paesaggio in ogni punto. In essa è memorizzata l'informazione su dove sono i fondo valle e sull'ampiezza dei bacini di attrazione. A sua volta la struttura sinaptica è il risultato dell'apprendimento e dipende dalla natura degli stimoli presentati.

Concludiamo il paragrafo accennando alla distribuzione degli attrattori quando la dinamica del neurone è deterministica (ovvero segue l'equazione 3.4.2):

se la rete è grande ($N \rightarrow \infty$) e il numero di pattern memorizzato è piccolo ($2^p \ll N \rightarrow p \ll \log_2 N$), l'apprendimento determina una funzione di 'paesaggio' caratterizzata da $2p$ attrattori puri (minimi assoluti), p coincidenti con i pattern memorizzati e p con quelli che si ottengono da essi invertendo tutti i bit; sono inoltre presenti numerosi attrattori spuri (minimi locali), che sono stati di miscuglio dei pattern memorizzati ([2]).

Gli attrattori spuri possono costituire un problema in fase di richiamo delle memorie e la loro esistenza ha dato origine a speculazioni di carattere psichiatrico ([9], [10], [11]).

3.7 Reti ANN in presenza di rumore.

In una rete neurale biologica sono state identificate sperimentalmente diverse sorgenti di rumore ([2]). Queste sono connesse principalmente: al processo di emissione del potenziale di azione da parte dell'assone presinaptico, al successivo rilascio di neurotrasmettitori nella fessura sinaptica, al legame con il recettore nella membrana dendritica post sinaptica. Infatti si rileva che:

- 1) La quantità di neurotrasmettitore che viene rilasciato per effetto del potenziale di azione è una variabile casuale che segue la distribuzione di probabilità di Poisson, con un valore medio determinato dal valore della efficacia J_{ij} .
- 2) Le quantità di neurotrasmettitori rilasciate possono variare in un ampio intervallo ma il loro valore medio e la varianza della distribuzione sono le stesse per tutte le sinapsi. La distribuzione ha una densità di probabilità gaussiana.
- 3) In assenza di un potenziale di azione vi è sempre una probabilità di rilascio spontaneo di neurotrasmettitori nella fessura sinaptica.

In presenza di questi effetti il potenziale postsinaptico diventa una variabile casuale gaussiana e la dinamica neurale diventa stocastica, in questo caso si definisce la

probabilità che lo stato del neurone ad un certo istante assuma un determinato valore in funzione di un parametro β che rappresenta il rumore:

$$\Pr(S_i(t + \delta t)) = \frac{\exp(\beta h_i S_i(t))}{\exp(\beta h_i) + \exp(-\beta h_i)} \quad (3.7.1)$$

quando $\beta \rightarrow \infty$, che rappresenta il limite del rumore nullo, ritroviamo la regola di emissione deterministica (equazione 3.4.2).

Riprendendo la metafora del paesaggio, diremo che la presenza del rumore può provocare un movimento opposto a quello che tenderebbe a portare il punto rappresentativo della rete verso i minimi assoluti; anzi non si può mai essere certi che il sistema raggiunga veramente l'attrattore e che li rimanga. Le continue fluttuazioni del potenziale postsinaptico fanno sì che il punto rappresentativo del sistema una volta raggiunta la zona vicina ad una degli attrattori, continui a seguire una traiettoria dinamica in un piccolo intorno.

In alcuni casi il rumore può svolgere un ruolo positivo, fornendo al sistema intrappolato in un minimo locale (stato metastabile) l'energia necessaria per superare le barriere e passare ad un minimo assoluto, dunque può migliorare il richiamo delle informazioni.

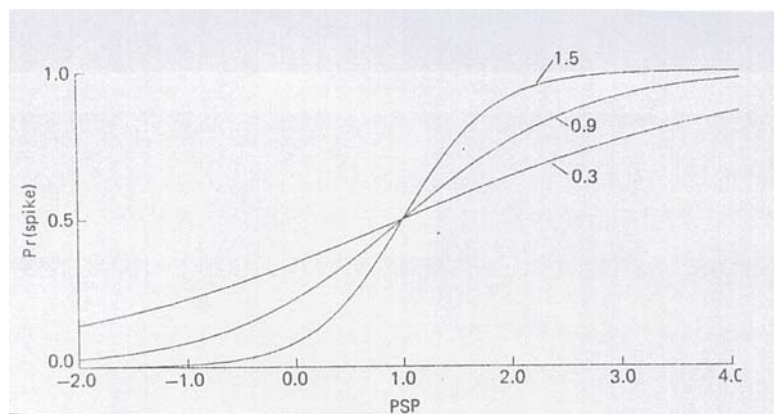


Figura 3.4: La probabilità di emissione come funzione del campo locale (potenziale postsinaptico) per vari valori di β (modificata da[2]).

3.8 La misura del richiamo di attrattori.

Data una rete neurale che memorizza p pattern si possono costruire p grandezze, dette **parametri di somiglianza** (overlap), nel modo seguente:

$$m^\mu(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \xi_i^\mu S_i(t) \quad (3.8.1)$$

si tratta di funzioni lineari della distanza tra pattern che misurano ad ogni istante quanto lo stato assunto dalla rete nella sua evoluzione dinamica si ‘sovrappone’ o ‘somiglia’ ai pattern memorizzati.

Queste variabili assumono valori nell’intervallo $[-1,+1]$. Se lo stato della rete è scorrelato con un certo pattern, il corrispondente m^μ sarà nullo. Se invece è completamente correlato con qualche pattern, l’overlap sarà unitario.

Quando la rete raggiunge un attrattore i valori degli overlap diventano costanti.

CAPITOLO 4

MODELLI MATEMATICI E RETI NEURALI IN PSICHIATRIA

4.1 Modellizzazione matematica e simulazione cibernetica di strutture neuronali

I modelli matematici occupano una posizione rilevante, talora centrale, in gran parte delle discipline scientifiche. Il loro scopo non è quello di ricreare interamente la realtà, cosa di cui spesso lo sperimentatore non ha alcun bisogno, essendo lo stesso oggetto dello studio il miglior "modello" di sé. La costruzione di un modello risponde piuttosto all'esigenza di riprodurre specifiche caratteristiche del sistema in forma grandemente semplificata, capace quindi di esibire nel corso della simulazione e della elaborazione dei dati, proprietà o comportamenti non altrimenti esplorabili. Entrando nel nostro specifico, se da un lato è dato per scontato che i vari modelli matematici arrivano a riprodurre, solo con una notevole semplificazione ed approssimazione, caratteristiche base di funzionamento del SNC, dall'altro, attraverso la simulazione imitativa su computer di caratteristiche e proprietà neurali (che sempre più si conformano a quanto la neuroelettrofisiologia va riscoprendo) possono potenzialmente fornire, in maniera forse unica, una rappresentazione più organica del funzionamento di insiemi neurali. Le difficoltà di analisi di una funzione complessiva da parte della sola neurofisiologia è dovuta alla limitatezza della tecnica neurofisiologica, che rende problematico lo studio di più unità neurali contemporaneamente; ciò rende intuibile la ragione del perché essa non sia in grado di illuminarci esaustivamente sui meccanismi operanti nell'esplicazioni di funzioni complesse, giacché esse sono il risultato di attività computazionali, prodotte dalla partecipazione sincronica e parallela di diversi sottoinsiemi neurali, all'interno dei quali l'attività delle singole unità neuronali raggiungono scansioni temporali fino all'infinitesimale.

In più, i molteplici input, raggiungono un grande numero di unità neuronali, anatomicamente localizzati in strutture diverse e talora molto lontane fra loro ma che costituiscono nel loro insieme i circuiti e reti neurali preposti ad assolvere le specifiche funzioni, oggetto dello studio.

4.2. Il falso problema del "Riduzionismo"

Conviene sgombrare il campo da un frequente luogo comune che riguarda questo tipo di modelli neurali: l'eccessivo riduzionismo, inconciliabile con la complessità dei fenomeni che riguardano i fenomeni più intimi e profondi della mente umana.

Paradossalmente, proprio nell'approccio iniziale Freudiano che si espresse nell'opera incompiuta "Progetto per una psicologia" (1895) ritroviamo un chiaro esempio di approccio riduzionistico alle problematiche inerenti il rapporto cervello/mente. Nei presupposti teorici dell'opera, si riscopre l'ambizioso e forse anche ingenuo tentativo di ricondurre lo studio del fenomeno mentale alla conoscenza delle proprietà neuronali e delle loro connessioni sinaptiche, come condizione necessaria e sufficiente per descrivere l'attività mentale.

Tale approccio, al contrario, è completamente rigettato, fin da subito, nei presupposti teorici di base inerenti la formulazione di modelli di reti neurali.

La somma delle conoscenze della funzione dei singoli neuroni non ci restituisce nulla che ci illumini intorno ai processi mentali, fenomeni enormemente complessi che trascendono meccanismi e proprietà neurofisiologiche dell'insieme delle singole attività neuronali, che pure li generano.

In parole povere, è come se la conoscenza esatta del sale da cucina, tuorlo d'uovo e olio di oliva, potesse farci capire qualcosa di significativo sulla maionese che, pur costituita da questi ingredienti, solo una elaborazione ulteriore ne comporta il prodotto finale, assolutamente nuovo (eppur, anche per piccole sfumature, sempre diverso); non secondariamente, un errore nei processi di preparazione, può portare, come si dice in gergo culinario, a far "impazzire" la prelibata salsa e che la esatta conoscenza dei suoi ingredienti base non ci restituisce nulla di consistente circa la sua "follia".

4.3 Sui problemi per una visione integrata della diverse prospettive di indagine in Psichiatria

Innegabilmente, la lontananza di questi studi dal comune bagaglio culturale dello psichiatra è abissale. Questo in parte è giustificabile con la difficoltà insita nella materia, che però nelle sue conclusioni non sarebbe così difficile da interpretare e da integrare nelle proprie conoscenze se, e qui è il punto cruciale, ci fosse una maggiore sensibilità ad

implementare le conoscenze del proprio operare psichiatrico con più vaste porzioni dei numerosi campi di indagine delle neuroscienze.

Esse, infatti, per quanto riguarda l'integrazione con la psichiatria biologica, hanno la tendenza ad essere in gran parte dominate di una singola branca che, al contrario, viene classicamente ritenuta l'aspetto neuroscientifico più interessante nella pratica clinica: ovvero la neurochimica recettoriale, per lo più avulsa da approfondimenti di indagine circa le dinamiche elettroioniche, cioè proprio la sua estensione più significativa e pregnante, che la rendono ancor più limitata e limitante, giacché tende ad essere approfondita solo per ciò che riguarda il mero contatto recettore/neurotrasmettitore. La cristallizzazione della psichiatria biologica su quest'aspetto ossessivamente legato alle funzioni recettoriali, continua a fornire l'immagine inverosimilmente semplicistica: la spiegazione di tutta la funzione mentale parrebbe poter essere ricompresa dalla conoscenza nei minimi dettagli di questo fenomeno di legame o non-legame tra neurotrasmettitore e recettore. Ne consegue che i termini sui quali uno psichiatra dovrebbe ragionare per l'orientamento del trattamento farmacologico di patologie molto complesse dovrebbe essere principalmente quelli dell'azione agonista/antagonista su un recettore, tralasciando di indagare riguardo al tipo di neurone sul quale tale sinapsi si trova, all'influenza che quel neurone subisce dall'attivazione o non attivazione della sinapsi nel suo comportamento bioelettrico, e, infine, riguardo all'individuazione del circuito di cui tale neurone fa parte e alle funzioni in cui è coinvolto quel circuito.

Se, comunque, la psicofarmacologia è in grado di produrre esiti terapeutici considerevoli e, talora, risolutivi è grazie, soprattutto, all'esperienza clinica. Infatti, le teorie recettoriali non offrono ancora un convincente contributo alla costruzione di un solido razionale su cui ragionare in termini di una costruzione di terapia farmacologica. Il razionale viene così, posteriormente teorizzato, nella larga maggioranza dei casi, dalla scoperta che l'azione di una molecola ha su un sintomo. L'evidenza della debolezza di tale razionale ci è data dal constatare clinicamente che molecole con proprietà farmacologiche simili, non producono neanche in minima parte l'effetto atteso sul sintomo in oggetto. Siamo perciò guidati, nella pratica clinica, da un evidente empirismo, reso tuttavia affidabile attraverso le indagini cliniche di trial clinici, che sono in grado di costruire delle importanti linee guida per l'interfacciamento, invero sempre più raffinato, tra presentazione psicopatologica della patologia mentale e costruzione di un progetto terapeutico farmacologico. Ad oggi, la conoscenza approfondita di tali linee guida è uno

strumento indispensabile e chiunque se ne disinteressi appellandosi ad altri sistemi di riferimento, non dovrebbe definirsi Psichiatra.

4.4 Sulle problematiche inerenti l'interpretazione biologica dei fenomeni psichici

Il vero problema dell'implementazione delle neuroscienze in Psichiatria è soprattutto creato dalla difficoltà di creare un interfaccia che traduca ciò che si va riscoprendo come caratteristiche di funzionamento neuronale complesso, in un linguaggio clinico di sintomi, per la attuale oggettiva difficoltà di essere operativamente "importati" nell'agire terapeutico. Difficoltà che sono aumentate da una visione del cervello come parte del corpo a cui si possono applicare le classiche categorie della metodologia clinica di fonte medica.

Bisogna dunque subito sgombrare il campo da un ulteriore falso problema: dove collocare anatomicamente, la zona in cui risiedono le diverse funzioni mentali. Argomento classico della medicina, e stato per molti versi assorbito interamente da una neuropsichiatria ormai obsoleta che ha a lungo oscillato tra teorie in cui si propugnava una partecipazione globale del SNC per ogni singola funzione superiore o quelle del neolocalizionismo che sull'onda di antichi successi conoscitivi dell'anatomia patologica, cercava di applicare la vecchia impostazione di apparato, struttura complessa e definita, formata da organi ben differenziati anatomicamente, aventi una definita sottofunzione e concorrenti, con competenze definite e circoscritte, a produrre per somma, la funzione complessiva. (ad es. l'apparato cardiocircolatorio). Oggi è largamente accettato che le funzioni mentali superiori risiedono in complessi circuiti neuronali, che secondo il tipo di input, possono interagire in maniera di volta in volta cangiante: segregata, parallela, sovrapposta e che perciò, sfuggono ad una individuazione in una singola struttura, e che al contrario, si estendono in molteplici strutture che macroscopicamente definibili, partecipano in diverso grado a molteplici funzioni. Pertanto il meccanismo di funzionamento si pensa essere caratterizzato proprio dall'elaborazione bioelettrica computazionale dell'informazione attraverso il passaggio (o i passaggi) in molteplici strutture, ancorché, utilizzando stesse unità neurali, per l'esplicazione di funzioni diverse (fig. 4.1).

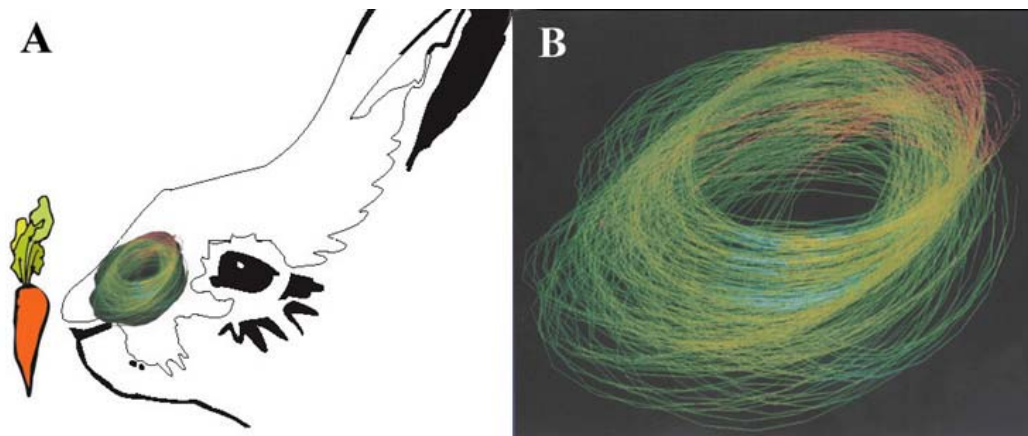


Figura 4.1: *Rappresentazione di rete neurale attivata per la ricostruzione della Gestalt complessiva, nella sola zona bulbare, riguardo l'analisi di un singolo odore nel coniglio. La tecnica si basa sull'impianto di circa 64 microelettrodi su una vasta parte della superficie bulbare, individuati dopo studi preliminari che registravano le variazioni di impulso elettrico alla presentazione di uno specifico stimolo olfattivo. Ogni elettrodo raccoglie l'attività di circa 1000 neuroni. L'esecuzione di molte registrazioni EEG computerizzata hanno permesso di individuare e rappresentare la complessità di attivazione neuronale che segue un input molto semplice e confinata alla sola zona bulbare olfattoria. Questo fitto gomitolo di circuiti neurali, può darci un'idea dell'attivazione di circuiti che sottintendano a funzioni più complesse e l'enorme lavoro di analisi ed elaborazione computazionale della rete nella ricostruzione e rappresentazione mentale di stimoli con Gestalt estremamente più ricchi di informazioni sia in ingresso che memorizzati nella rete. (L'immagine è stata tratta da studi effettuati presso il Dipartimento di Neurobiologia dell'Università di Berkley da W.J. Freeman. I risultati completi della ricerca sono stati pubblicati su "Science" (1991).)*

Per quanto esposto, l'indagine sui meccanismi di comunicazione e di elaborazione dell'informazione interna al SNC, alla luce di un approccio computazionale, contestualizzato nella realtà dimensionale di circuiti e reti neurali, può dirsi oggi, uno dei più promettenti, ancorché estremamente svincolata da una metodologia medica classica. La crescente necessità di ragionare in termini di una sorta di "linguaggio macchina neuronale" che ci permetta di decodificare le modalità di funzionamento cerebrale è quella che, a nostro parere, a tutt'oggi, sembra essere la strategia di indagine che più ci permette e più ci promette, di giungere ad una comprensione più esaustiva del funzionamento del SNC.

4.5 Funzioni e limiti della solo analisi neurofisiologica di un circuito

Per chiarire questo discorso ed introdurre il concetto che immediatamente ne deriva, dell'importanza dei modelli matematici per lo sviluppo delle neuroscienze, abbiamo deciso di descrivere e ragionare su uno dei circuiti meglio conosciuti, e cioè quello fronto-striato-pallido-talamico-corticale, entrando nel dettaglio, per quanto riguarda il processamento dell'informazione per il controllo della funzione solo su una stazione di tale circuito e cioè il Neostriato al fine di comprendere quanto l'analisi del funzionamento globale di un circuito possa solo essere affidata a modelli matematici.

4.5.1 Cenni di anatomia e fisiologia del Neostriato

Il nucleo striato può essere diviso in striato dorsale o neostriato (NS) e striato ventrale. Il nucleo neostriato è a sua volta formato dal nucleo caudato e dal putamen, due strutture che, separate posteriormente dalla capsula interna, anteriormente risultano fuse; citologicamente sono costituite da tipi cellulari identici. Risulta innervato principalmente dal lobo frontale ma praticamente tutta la corteccia invia proiezioni su esso; come afferenza dopaminergica riceve fibre dalla sostanza nera pars compatta (SNc) (Area A9). Anche il nucleo striato ventrale ha una struttura citologica assai simile al NS. La struttura più importante è il nucleo accumbens: l'innervazione di questo nucleo è principalmente con la corteccia limbica e come afferenza dopaminergica riceve ampie proiezioni dall'area ventro-tegmentale del mesencefalo (area A10). Le fibre efferenti dallo striato dorsale e ventrale proiettano principalmente alla porzione interna (GPi) ed esterna del nucleo pallido (GPe) e alla sostanza nera pars reticolata (SNr) (Fig. 2).

4.5.2 Neuroni striatali

Lo striato è principalmente composto da neuroni GABAergici chiamati "medium size spiny neurons" (MSSN) (Fig. 3). Medium è riferito al diametro del soma che è circa di 16 μ (Lehmann and Langer 1983). Spiny si riferisce alla caratteristica di questi neuroni i cui dendriti, che peraltro formano una ricca arborizzazione, sono riccamente ricoperti di queste formazioni chiamate "spine" dendritiche, delle piccole protuberanze che sono dei punti preferenziali, specializzati dove si formano sinapsi con terminali assonici (soprattutto quelli glutamatergici corticali). Gli MSSN da soli costituiscono oltre il 95% dei neuroni presenti in striato.

Il loro potenziale a riposo è intorno ai -75/80 mV e non posseggono attività spontanea di firing.

L'output è sostanzialmente gabaergico seppure è largamente descritta una co-trasmissione encefalinergica e con peptide Y, ed è principalmente diretto verso il pallido e la sostanza nera.

Lo striato contiene anche un piccolo numero di interneuroni. La sottopopolazione più numerosa (circa il 2% della popolazione neuronale) e meglio caratterizzata è quella degli interneuroni colinergici. Essi possiedono alti livelli di acetilcolino-esterasi ed hanno dendriti o con rare o interamente assenti formazioni spinose ed il diametro del loro corpo cellulare si aggira intorno ai 30 μ (Lehmann and Langer 1983). Presentano una attività spontanea di potenziali di azione ed un potenziale di riposo intorno ai -60 mV. Vi è poi un gruppo di interneuroni GABAergici ed infine una minoranza di interneuroni a trasmissione peptidergica soprattutto somatostatina e peptide Y.

4.5.3 Plasticità sinaptica striatale

In molte aree del sistema nervoso centrale, una stimolazione ad alta frequenza su fibre efferenti eccitatorie induce persistenti cambiamenti della risposta sinaptica. A seconda del protocollo di somministrazione degli impulsi elettrici e delle proprietà intrinseche del sistema neuronale coinvolto, la stimolazione tetanica causa o un persistente aumento (Artola e Singer 1987 ; Schwartzkroin and Wester 1976) o una persistente riduzione (Ito 1989 ; Pennartz 1993 ; Stanton e Sejnoski 1989) nella trasmissione sinaptica chiamati rispettivamente Long term potentiation (LTP), potenziamento a lungo termine e Long term depression (LTD) depressione a lungo termine (Fig. 4). Generalmente, i fenomeni di LTP e LTD, sono ritenuti fra le possibili basi cellulari di apprendimento e memoria. Più specificatamente per il NS le differenti forme di plasticità sinaptica sono state

chiamate in causa nell'apprendimento di specifiche competenze motorie e nella modulazione di attività cognitive complesse sotto il controllo di circuiti cortico-striato-pallido-talamici. Recentemente è stato prudentemente ipotizzato e solo in parte, un possibile coinvolgimento di tali meccanismi anche nella regolazione del tono dell'umore (De Murtas et al., 1998) (Calabresi, De Murtas et al. 1997).

4.5.4 Striato dorsale come parte di un circuito

Fino agli anni 70 lo striato era visto come un importante centro integratore, una specie di imbuto nel quale confluivano inputs diversi che davano origine ad un output integrato. Ai giorni nostri si tende a considerarlo come un crocevia sinaptico di tanti circuiti che possono altresì arricchirsi da ulteriori afferenze ma che non si sovrappongono fra loro, restando per lo più, paralleli e segregati. Questi circuiti nonostante la loro diversità presentano, con una certa frequenza, una configurazione comune (Albin et al 1989; Alexander e Crutcher 1990) (fig. 1): essa è rappresentata dall'origine in corteccia e proiezione in NS, da connessioni successive del NS col GPi e SNr (da notare che questi due nuclei, citologicamente e funzionalmente, sono molto simili in quanto sono composti da gruppi cellulari identici, con stesso output gabergetico e che nei mammiferi inferiori sono fusi in un unico nucleo detto entopeduncolare); da queste strutture vi è una proiezione al talamo, che a sua volta proietta in corteccia chiudendo il circuito. Per i circuiti a partenza frontale (ne sono stati riconosciuti e studiati cinque principali) (Alexander e Crutcher 1990; Alexander, Crutcher e De Long; Cummings 1993), è descritta una variante a questo schema di circuito tipico chiamato diretto che è detto indiretto : dallo striato la proiezione va sul GPe che si connette al nucleo subtalamico che solo successivamente riproietta alle strutture GPi/SNr per seguire poi i passaggi del circuito diretto, talamo e corteccia. (fig. 4.2)

Classicamente si considera che le funzioni motorie del NS vengano svolte principalmente dal putamen, mentre le funzioni cognitive vengono svolte dal nucleo caudato e che questa segregazione di funzioni venga mantenuta a livello delle successive proiezioni dirette al globo pallido e dunque al talamo ed alla corteccia .

Alla luce di recenti studi sperimentali questa definizione, pur confermata per linee generali risulta eccessivamente schematica soprattutto per quanto riguarda alcune funzioni cognitive in cui sembrerebbe coinvolto anche il putamen (Romo et al. 1996).

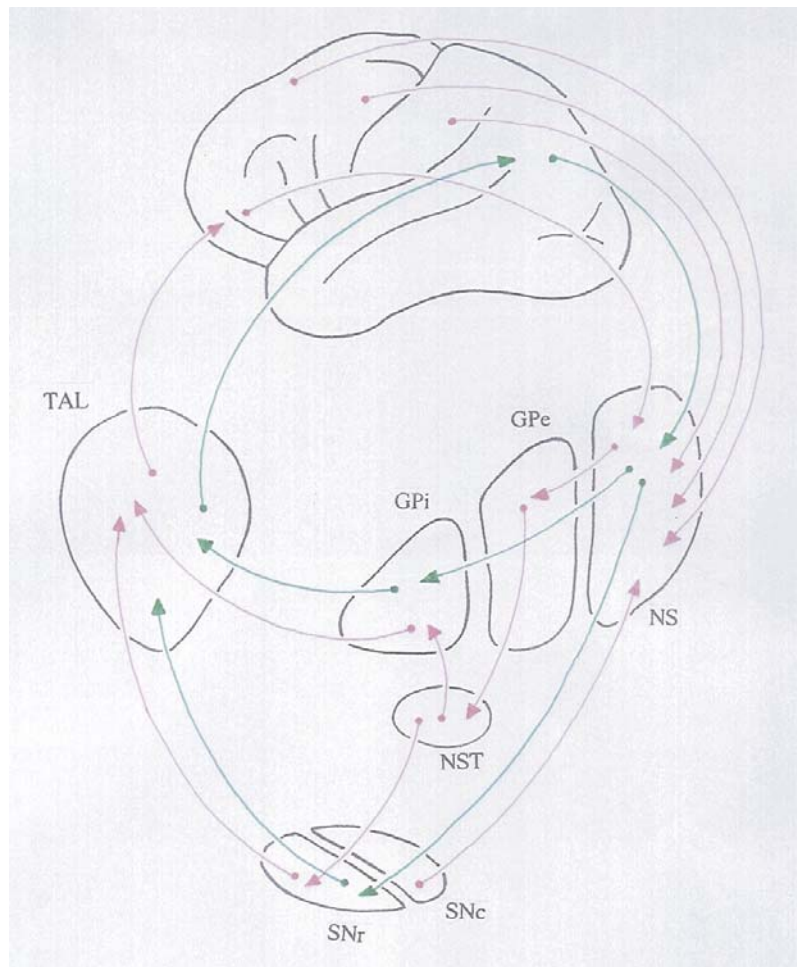


Figura 4.2: Il Neostriato (NS) risulta innervato principalmente dal lobo frontale, ma praticamente tutta la corteccia invia proiezioni su di esso; come afferenza dopaminergica riceve fibre dalla sostanza nera pars compatta (SNc). Le fibre efferenti dal NS proiettano principalmente alla porzione interna (Gpi) ed esterna (Gpe) del nucleo pallido e alla sostanza nera pars reticolata (SNr). I circuiti passanti per il NS nonostante la loro diversità funzionale presentano, con una certa frequenza, una configurazione comune: essa è rappresentata dall'origine in corteccia e proiezione in NS da connessioni successive del NS col pallido e sostanza nera: da queste strutture vi è una proiezione al talamo (TAL), che, a sua volta, proietta in corteccia chiudendo il circuito. Di questo circuito base (tratteggiato in verde) è descritta una variabile indiretta (tratteggiata in rosso) che dal pallido manda e riceve proiezioni al nucleo subtalamico (NST) prima di proiettare al talamo.

4.5.5. Elaborazione ed integrazione striatale dell'informazione corticale

Attualmente si ritiene che il meccanismo fisiologico di base, attraverso cui nel NS, viene svolta in gran parte l'elaborazione ed integrazione neuronale alla base di queste complesse funzioni, sembra risultare dall'integrazione esercitata per mezzo dei neuroni spiny tra inputs glutamatergici provenienti dalla corteccia e afferenti dopaminergici provenienti dalla SNc. L'interazione potrebbe verificarsi a livello delle spine dendritiche. Infatti, è stato dimostrato come la spina dendritica formi sinapsi con i terminali glutamatergici corticali nella porzione della testa mentre sul collo riceve le proiezioni dopaminergiche nigrali (Smith e Bolam 1990) (Fig. 4.3).

La caratterizzazione dei meccanismi biochimici che regolano l'interazione tra glutammato e dopamina nelle spine dendritiche è di cruciale importanza per la comprensione del funzionamento del NS. Questa interazione sembra necessaria inoltre per comprendere le diverse fasi fisiologiche di formazione della plasticità sinaptica (meccanismo fondamentale per l'espressione funzionale del NS) ed anche quale meccanismo possa determinare la direzione dell'evento, verso un potenziamento (LTP) o verso una depressione (LTD). Una interessante ipotesi in questo senso, propone che la DA può determinare la direzione del cambiamento sinaptico una volta che il calcio, ad opera degli aminoacidi eccitatori, renda disponibile la sinapsi al cambiamento a lungo termine. Ciò non esclude che altri meccanismi biologici possano intervenire a modificare queste proprietà sinaptiche a lungo termine. Una possibile relazione tra disturbi dell'umore, regolazione del calcio intracellulare e plasticità sinaptica in NS, è stata proposta dall'analisi degli effetti farmacologici del litio.

Un altro interessante argomento per studi futuri connessi con i substrati molecolari e cellulari della plasticità sinaptica coinvolgenti il NS è rappresentato dalla caratterizzazione dei meccanismi che sottendono la regolazione genica durante i cambiamenti a lungo termine della plasticità sinaptica. Le modificazioni riscontrate durante questo fenomeno durano ore e possono continuare per molti giorni (Teyler e Di Scenna 1984). Al contrario l'attivazione di recettori glutamatergici e dopaminergici, l'incremento di calcio libero intracellulare e l'attivazione di secondi messaggeri sono eventi estremamente più veloci. Infatti questi accadono principalmente nella fase di induzione della plasticità sinaptica (Calabresi et al. 1996 ; Kotter 1994). Dunque, per mantenere tale effetto in maniera così prolungata, è ipotizzabile che altri meccanismi, come la trascrizione genica o la sintesi proteica, possano intervenire.

In conclusione, come si può notare da questa breve esposizione non certo esaustiva, l'analisi di una sola struttura è già molto complessa e non fornisce che pochi elementi per comprendere la funzione globale del circuito. Quest'ultima risulta di difficile descrizione anche quando si conoscano nel dettaglio le caratteristiche biochimiche e bioelettriche neuronali delle altre strutture che lo compongono. Infatti, il processamento dell'informazione del circuito richiede un'analisi che non può essere ottenuta se non tenendo conto simultaneamente di tutti i diversi stati funzionali dei diversi neuroni appartenenti ad esso.



Figura 4.3: *Neurone Spiny neostriatale. Questa classe di neuroni rappresenta circa il 95% dei neuroni del NS. Il nome “Spiny” si riferisce ad una caratteristica morfologica di questi neuroni. I loro dendriti, che formano per altro un’estesa arborizzazione, sono, infatti, riccamente ricoperti di queste protuberanze chiamate “spine” (facilmente identificabili nella foto). Queste formazioni dendritiche costituiscono dei punti preferenziali, specializzati, di grande importanza funzionale per l’integrazione di afferenze eccitatorie corticali ed afferenze dopaminergiche nigrali. Infatti, è*

stato dimostrato come la spina dendritica formi sinapsi con i terminali glutamatergici corticali nella porzione della testa, mentre sul collo riceve le proiezioni dopaminergiche nigrali. L'output dei neuroni spiny è sostanzialmente gabaergico, seppure sia largamente descritta una cotrasmissione encefalinergica e con il peptide Y, ed è principalmente diretto verso il GP e la SNr.

4.6. Conclusioni

Alla luce di quanto esposto sembra inevitabile che il dato neurofisiologico tende a considerare separatamente parti molto piccole rispetto alla vastità del circuito: il funzionamento di una spina dendritica o le modalità di sviluppo della plasticità sinaptica in un neurone di una data struttura o le caratteristiche del suo firing. In questo senso, i modelli matematici traducendosi in modelli cibernetici più complessi e volti ad integrare le diverse sottofunzioni in un modello più esteso ed integrato, sembrano uno strumento insostituibile per formulare, partendo dai dati della neurofisiologia, ipotesi di funzionamento globale di insiemi neuronali che sottostanno a funzioni psichiche complesse, tenendo conto della molteplicità delle diverse condizioni possibili. Questi modelli a loro volta possono suggerire nuovi percorsi di ricerca neurofisiologica ma soprattutto, al contrario di quanto si possa supporre dalla scarsa attenzione che essi godono fra gli psichiatri in genere, essere un tramite per rendere fruibile ad un più largo pubblico le neuroscienze. Quest'ultime, tese per loro propria natura ad un riduzionismo che mal si accorda agli interessi "pragmatici" della clinica, si rendono spesso di difficile interpretazione, o peggio di nessuna utilità, quando calati nella complessa realtà della malattia. I modelli matematici dunque potrebbero e possono, fornendo modelli più complessi e maggiormente esaustivi di correlazioni tra funzioni neuronali e funzioni e disfunzioni psichiche e costituire così, un valido tramite per introdurre nel ragionare clinico un razionale neuroscientifico che non mancherà di aprire nuovi confini al curare psichiatrico.

CAPITOLO 5

DISORDINI MENTALI

In questo capitolo viene data una definizione della nozione di disordine mentale e un'idea di come vengono classificati i vari disordini mentali e delle loro principali manifestazioni. In particolare, della 'demenza' ci interesserà l'aspetto della perdita progressiva della memoria, mentre della 'schizofrenia' il linguaggio disorganizzato come espressione di un disturbo formale del pensiero.

5.1. Il Concetto di disordine mentale

La dizione *disordine* o *disturbo mentale* (termini che d'ora in poi verranno usati indifferentemente come sinonimi) implica sfortunatamente una distinzione tra disturbi 'mentali' e disturbi 'fisici', che rappresenta un riduttivo anacronismo riguardante il dualismo mente/corpo.

Un'ampia letteratura documenta che c'è molto di 'fisico' nei disturbi 'mentali', e molto di 'mentale' nei disturbi 'fisici' e dunque il problema sollevato dal termine 'disordine mentale' è decisamente complesso, così come la sua soluzione.

Tale termine è adottato nel DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS – FOURTH EDITION (DSM IV) pubblicato dalla American Psychiatric Association nel 1994; in cui viene fornita una classificazione dei disordini mentali; tuttavia si deve ammettere che nessuna definizione specifica adeguatamente i confini precisi del concetto di 'disordine mentale'. Questo concetto, come molti altri in medicina e in altre discipline scientifiche, manca di una definizione operativa coerente che descriva in modo esauriente tutte le situazioni.

In campo medico, le condizioni riguardanti lo stato di salute di un individuo vengono definite a livelli diversi di astrazione – ad esempio patologia strutturale (es. ulcera), presentazione dei sintomi (es. emicrania), deviazione da una norma fisiologica (es. ipertensione) , eziologia (es. polmonite da pneumococco). Anche i disturbi mentali sono stati definiti mediante una varietà di concetti: stress, alterato controllo, menomazione, disabilità, mancanza di flessibilità, irrazionalità, quadro sindromico, eziologia, deviazione

statistica. Ognuno rappresenta un utile indicatore di un disturbo mentale ma nessuno di essi corrisponde al concetto e situazioni diverse richiedono definizioni diverse.

Ogni disturbo mentale può essere descritto come una sindrome o un modello comportamentale o psicologico clinicamente significativo, che si presenta in un individuo, ed è associato a disagio (es. un sintomo algico), a disabilità (compromissione di una o più aree importanti del funzionamento), o ad un'importante limitazione della libertà. In più questa sindrome o quadro non deve rappresentare una risposta attesa e culturalmente sancita ad un evento drammatico che può riguardare l'esistenza di una persona.

Qualunque sia la causa, esso deve essere considerato come la manifestazione di una disfunzione comportamentale, psicologica o biologica dell'individuo.

Non rappresentano disturbi mentali un comportamento deviante (politico, religioso o sessuale), né conflitti sorti fra l'individuo e la società, a meno che la devianza o il conflitto siano un sintomo di una disfunzione dell'individuo come descritto sopra.

Un comune equivoco è che la classificazione dei disturbi mentali classifichi le persone, mentre in realtà ciò che viene classificato sono i disordini che le persone manifestano. Da questo punto di vista è adeguato evitare espressioni come 'uno schizofrenico' o 'un alcolista' e utilizzare piuttosto le locuzioni più accurate, anche se più scomode, quali 'un individuo con schizofrenia' oppure 'un individuo con dipendenza alcolica'.

5.2. Classificazione dei disordini mentali: il sistema multiassiale del DSM IV.

In base al DSM IV i disordini mentali vengono classificati in 18 gruppi principali, ciascuno dei quali è diviso in sottogruppi. Per l'elenco completo e dettagliato si rimanda al testo del DSM IV. A titolo esemplificativo si riporta in una tabella il primo gruppo e la sua organizzazione interna:

DISTURBI DIAGNOSTICATI PER LA PRIMA VOLTA NELL'INFANZIA, FANCIULLEZZA E ADOLESCENZA
--

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Ritardo mentale- Disturbi dell'apprendimento- Disturbi delle capacità motorie- Disturbi della comunicazione- Disturbi generalizzati dello sviluppo- Disturbi da deficit d'attenzione e da comportamento dirompente- Disturbi della nutrizione e alimentazione- Disturbi da tic- Disturbi delle funzioni fisiologiche |
|--|

Ciascuno di questi sottogruppi ha una struttura ramificata, per esempio nell'ambito dei disturbi di apprendimento si distinguono:

- Disturbo della lettura o dislessia
- Disturbo della espressione scritta o disgrafia
- Disturbo del calcolo

Fra gli altri disturbi, di particolare importanza per questo lavoro sono quelli del secondo e il quinto gruppo:

SECONDO GRUPPO: Delirium, Demenza, Disturbi Amnestici.

QUINTO GRUPPO: Schizofrenia ed altri Disturbi Psicotici.

Per pianificare il trattamento e prevedere l'esito di un disordine mentale, il DSM IV introduce una classificazione in cinque assi:

Asse I: Disturbi clinici

Asse II: Disturbi di personalità e Ritardo mentale

Asse III: Condizioni mediche generali

Asse IV: Problemi psicosociali e ambientali

Asse V: Valutazione globale del funzionamento

Questo sistema multiassiale facilita la valutazione ampia e sistematica dei vari disturbi mentali, dei problemi ambientali e psicosociali che possono essere alla base della loro insorgenza, e del livello di funzionamento di un individuo, che potrebbero essere trascurati se si prestasse attenzione alla valutazione di un singolo problema. Quello

multiassiale è un conveniente schema per organizzare e comunicare tutte le informazioni inerenti ai disordini, per cogliere la complessità delle situazioni, e per descrivere l'eterogeneità degli individui che presentano lo stesso comportamento patologico.

Alcuni dei disordini di cui ci occuperemo in seguito appartengono all'Asse I, per cui se ne riporta lo schema generale:

ASSE I
<ul style="list-style-type: none">- Disturbi solitamente diagnosticati per la prima volta nell'infanzia, nella fanciullezza o nella adolescenza (tutti escluso il ritardo mentale)- <u>Delirium, Demenza, Disturbi Amnestici</u>- Disturbi mentali dovuti a condizioni mediche generali- Disturbi correlati a sostanze- <u>Schizofrenia e Disturbi Psicotici</u>- Disturbi dell'umore- Disturbi di ansia- Disturbi somatoformi- Disturbi fittizi- Disturbi dissociativi- Disturbi di identità- Disturbi del sonno- Disturbi di alimentazione- Disturbi dell'adattamento

5.3. Disordini mentali dell'Asse I

Come evidenziato dall'elenco riportato nel precedente paragrafo, nell'Asse I si riportano tutti i vari disturbi o condizioni della classificazione generale in 18 gruppi eccetto i Disturbi di Personalità e il Ritardo Mentale (che vengono riportati nell'Asse II)

Focalizzeremo qui di seguito l'attenzione sui disordini del secondo e quinto gruppo che verranno descritti con maggiore dettaglio.

5.3.1 La sezione comprendente Delirium, Demenza, Disturbi Amnestici

Questi disordini pur avendo una loro specifica caratterizzazione presentano come alterazione predominante un significativo deficit cognitivo e di memoria, che rappresenta una modificazione del livello delle funzioni corticali superiori precedente l'insorgenza della patologia.

Delirium. La caratteristica essenziale del delirium è un'alterazione della coscienza accompagnata da una modificazione cognitiva che non può essere meglio giustificata da una demenza stabilizzata o in evoluzione.

Vi sono segni evidenti dalla storia, dall'esame fisico, e dalle prove di laboratorio che il delirium può essere la conseguenza di vari fattori: una particolare condizione medica, una intossicazione o astinenza da sostanze, l'uso di un farmaco, l'esposizione a una tossina, o la combinazione di alcuni di questi fattori.

L'alterazione della coscienza si manifesta con una riduzione della lucidità della percezione dell'ambiente. La capacità di focalizzare, mantenere, o spostare l'attenzione è compromessa (criterio A). La conversazione con una persona affetta da delirium è resa difficile in quanto le domande devono essere ripetute perché l'attenzione del soggetto è labile, oppure egli persevera nella risposta ad una domanda precedente invece di spostare adeguatamente l'attenzione alla domanda in questione; inoltre la persona viene distratta da stimoli irrilevanti.

A questa sintomatologia si accompagna una modificazione cognitiva (criterio B) che può comprendere: deficit della memoria, disorientamento, o alterazioni del linguaggio, oppure lo sviluppo di alterazioni percettive. Il deficit di memoria è di solito più evidente nella memoria recente e può essere verificato chiedendo al soggetto di ricordare una serie di oggetti non correlati o una breve frase, e poi di ripeterla dopo alcuni minuti di distrazione. Il disorientamento è manifestato generalmente dal fatto che la persona non è orientata nel tempo (scambia le fasi della giornata), oppure nello spazio (scambia i luoghi in cui si trova).

Le alterazioni del linguaggio possono presentarsi come disnomia, cioè la compromissione della capacità di nominare gli oggetti, o come disgrafia, cioè la compromissione della capacità di scrivere. In certi casi l'eloquio è divagante e non pertinente, in altri casi è incalzante e incoerente, con imprevedibili salti da un argomento all'altro.

Le alterazioni percettive possono includere false interpretazioni, illusioni, o allucinazioni. Per esempio lo sbattere di una porta può essere preso come un colpo di arma da fuoco

(false interpretazioni); le pieghe di un lenzuolo possono sembrare oggetti animati (illusioni); o il soggetto può 'vedere' un gruppo di persone volare quando in realtà non vi è nessuno. Benché le false percezioni sensoriali siano più comunemente visive, esse si possono verificare con altre modalità. Il soggetto può avere una percezione delirante della realtà, o delle allucinazioni, e presentare risposte emotive e comportamentali reattive al loro contenuto.

Il delirium si sviluppa in un breve periodo di tempo e tende a fluttuare durante il corso del giorno (criterio C) ovvero al mattino il soggetto può essere coerente e lucido mentre la sera può asserire di trovarsi in un luogo diverso da quello in cui è o di vedere persone scomparse anni prima.

CRITERI PER IL RICONOSCIMENTO DEL DELIRIUM	
A.	Alterazione della coscienza (cioè, riduzione della lucidità della percezione dell'ambiente), con ridotta capacità di focalizzare, mantenere o spostare l'attenzione.
B.	Una modificazione cognitiva (quale deficit di memoria, disorientamento, alterazione del linguaggio) o lo sviluppo di una alterazione percettiva che non risulta meglio giustificata da una preesistente demenza, stabilizzata o in evoluzione.
C.	L'alterazione si sviluppa in un breve periodo di tempo (generalmente di ore o giorni), e tende a presentare fluttuazioni giornaliere.
D.	Vi è evidenza dalla storia, dall'esame fisico o da risultati di laboratorio che il disturbo è la diretta conseguenza fisiologica di una condizione medica generale.

Demenza. Esistono vari tipi di demenze che presentano un comune quadro sintomatologico ma si differenziano in base alla eziologia. Ecco l'elenco delle principali: Demenza di tipo Alzheimer, Demenza vascolare o multiinfartuale, Demenza dovuta a malattia di Parkinson, Demenza dovuta a malattia di Huntington, Demenza dovuta a

malattia di Pick, Demenza dovuta a malattia di Creutzfeld-Jakob, Demenza dovuta a trauma cranico, Demenza persistente indotta da uso di sostanze.

La caratteristica essenziale della demenza è lo sviluppo di deficit cognitivi multipli che comprendono deterioramento della memoria e almeno una delle seguenti alterazioni cognitive: afasia, aprassia, agnosia, o un'alterazione del funzionamento esecutivo. I deficit cognitivi possono essere talmente gravi da provocare una menomazione del funzionamento lavorativo o sociale, e rappresentano una diminuzione di funzionalità.

La compromissione della memoria è il tratto peculiare della demenza, ed è un sintomo precoce rilevante per comprovare l'insorgenza della malattia (criterio A1). Le persone con demenza vanno incontro a deterioramento della capacità di apprendere nuove informazioni o dimenticano nozioni precedentemente apprese. La maggior parte dei soggetti con demenza hanno entrambe le forme di compromissione della memoria, anche se a volte risulta difficile dimostrare la perdita dei contenuti appresi precedentemente, quando si è nella fase iniziale del disturbo. Essi possono perdere oggetti di valore come portafogli e chiavi, dimenticare il cibo che cuoce sui fornelli, e perdersi nei dintorni di casa meno familiari.

Negli stadi avanzati della demenza, la compromissione della memoria è così grave che il soggetto dimentica la propria occupazione, la scolarità, il compleanno, i familiari e persino il proprio nome.

Le prestazioni della memoria possono essere misurate in modo strutturato chiedendo al soggetto di registrare, ritenere, richiamare e riconoscere informazioni. La capacità di apprendere nuove informazioni può essere testata chiedendo al soggetto di imparare una lista di parole. In particolare, si richiede di ripetere le parole (registrazione), di richiamare le informazioni dopo un intervallo di alcuni minuti (mantenimento e richiamo) e di riconoscere le parole di una lista a più voci (riconoscimento). Coloro che presentano difficoltà nell'apprendere nuove informazioni non vengono aiutati da indirizzi o suggerimenti (per es. domande con più scelte) perché non hanno appreso le nuove informazioni sin dall'inizio. Al contrario, i soggetti che presentano principalmente deficit di richiamo della memoria possono essere aiutati da indizi e suggerimenti poiché il loro deficit sta nella capacità di accesso alla memoria.

L'integrità o la compromissione della memoria remota possono essere misurate chiedendo alla persona di ricordare informazioni personali o contenuti relativi al passato che erano stati oggetto di suo interesse (politica, sport, divertimenti).

Il deterioramento delle funzioni del linguaggio (afasia) può essere manifestato dalla difficoltà di ricordare i nomi di individui e oggetti (criterio A2a). L'eloquio dei soggetti con afasia può diventare vago o vuoto, con lunghe frasi circumlocutorie e uso eccessivo di termini indefiniti come 'cosa' e 'questo'. Anche la comprensione del linguaggio parlato e scritto e la ripetizione del linguaggio possono essere compromesse. Negli stadi avanzati della malattia può essere presente una modalità di eloquio deteriorata, caratterizzata da ecolalia (eco di ciò che viene udito), o palilalia (ripetizione di suoni e parole più volte).

Un'altra caratteristica della demenza è l'aprassia, ovvero l'incapacità di eseguire attività motorie nonostante siano preservate le capacità motorie, la funzione sensoriale e la comprensione della prova richiesta (criterio A2b). La persona risulta impacciata nella capacità di mimare l'uso di oggetti (per es. pettinare i capelli), o di eseguire atti motori conosciuti (per es. fare un cenno di saluto). Le alterazioni delle capacità motorie possono essere verificate chiedendo al soggetto di eseguire attività motorie come copiare dei pentagoni che si intersecano, mettere assieme dei blocchi, o ordinare dei bastoncini secondo disegni prestabiliti.

L'agnosia è l'incapacità nel riconoscere o identificare oggetti nonostante le funzioni sensoriali siano preservate (criterio A2c). La persona agnosica può avere una normale acuità visiva ma perdere la capacità di riconoscere oggetti e talvolta anche i familiari o persino la loro stessa immagine riflessa nello specchio; può avere una normale sensazione tattile, ma essere incapace di identificare oggetti posti nelle mani semplicemente toccandoli (per es. una moneta o chiavi).

Le alterazioni del funzionamento esecutivo sono una manifestazione comune della demenza (criterio A2d) e possono essere correlate in particolare ai disturbi del lobo frontale e delle vie sottocorticali associate. Le funzioni esecutive comportano la capacità di pensare in astratto e di pianificare, iniziare, ordinare in sequenza, monitorare e interrompere comportamenti complessi. I deficit del pensiero astratto possono essere rivelati dalle difficoltà che il soggetto presenta nell'affrontare nuove prove e dai suoi tentativi di evitare situazioni che richiedono l'elaborazione di informazioni nuove e complesse.

La capacità di astrazione può essere valutata in modo strutturato chiedendo al soggetto di trovare somiglianze o differenze fra parole correlate. Le difficoltà di esecuzione sono pure evidenti nella ridotta capacità di cambiare contesto mentale, di produrre nuove informazioni verbali o non verbali, e di eseguire attività motorie ripetute.

I test per le funzioni esecutive comprendono il richiedere al soggetto di contare fino a 10, di recitare l'alfabeto, di sottrarre serie di 7, di elencare più animali possibili in un minuto, o di disegnare una linea continua consistente in un'alternanza di m e n.

I sintomi di entrambi i criteri A1 (deficit della memoria) e A2 (afasia, aprassia, ...) rappresentano un deterioramento delle generali condizioni di vita della persona (criterio B) , la cui natura e grado hanno un andamento variabile e spesso dipendente dal contesto sociale. Il livello di compromissione delle facoltà cognitive può interferire significativamente con la capacità della persona di eseguire un lavoro complesso, ma non un lavoro meno impegnativo. Per misurare la gravità della compromissione vengono usate note scale di valutazione standardizzate che misurano la cura fisica, il funzionamento intellettuale, e la capacità di usare apparecchi o utensili (ad es. telefono, elettrodomestici) .

Spesso nella demenza compaiono ansia, turbe dell'umore e del sonno. Sono comuni i deliri, specialmente quelli a tema persecutorio (per es. la convinzione che oggetti personali messi in posti sbagliati siano stati rubati) .

Le allucinazioni possono verificarsi con tutte le modalità sensoriali, ma le più comuni sono quelle visive.

Il Delirium si sovrappone frequentemente alla demenza, poiché la malattia cerebrale sottostante può aumentare la suscettibilità agli stati confusionali che possono essere prodotti da farmaci o da altre condizioni mediche generali concomitanti. In linea di massima non si può parlare di demenza se i deficit cognitivi ricorrono esclusivamente nel corso di un Delirium, mentre si parla di Delirium associato a Demenza se questa persiste nei momenti in cui il delirium non è presente

Per quanto riguarda le cause all'origine di una demenza , ammesso che ogni tipo di demenza va studiato ed esaminato singolarmente , si passa dal trauma cranico agli effetti persistenti dovuti all'uso di sostanze, dall'esposizione a tossine alle lesioni vascolari multiple della corteccia cerebrale(Demenza multiinfartuale) .

Nel capitolo quinto si parlerà in modo più esteso della Demenza Primaria o di tipo Alzheimer facendo riferimento alle basi anatomofisiologiche della malattia e ai modelli di reti neurali che sono stati costruiti per descrivere alcuni aspetti del deterioramento della memoria.

CRITERI PER IL RICONOSCIMENTO DELLA DEMENZA

(in particolare quella di tipo Alzheimer)

- A. Sviluppo di deficit cognitivi multipli, manifestati da entrambe le condizioni seguenti:
- 1) deficit della memoria (compromissione della capacità di apprendere nuove informazioni o di ricordare informazioni già acquisite).
 - 2) una (o più) delle seguenti alterazioni cognitive:
 - (a) afasia (alterazione del linguaggio)
 - (b) aprassia (compromissione della capacità di eseguire attività motoria nonostante l'integrità della funzione motoria).
 - (c) agnosia (incapacità di riconoscere o di identificare oggetti nonostante l'integrità della funzione sensoriale)
 - (d) disturbo nel funzionamento esecutivo (cioè, pianificare, organizzare, ordinare in sequenza, astrarre)
- B. Ciascuno dei deficit cognitivi dei criteri A1 e A2 provoca una compromissione significativa nella funzionalità sociale e lavorativa, e rappresenta un declino rispetto ad un precedente livello.
- C. Il decorso è caratterizzato da un insorgenza graduale e da un declino continuo delle facoltà cognitive.

Disturbi Amnestici. I soggetti con un disturbo amnestico presentano compromessa la loro capacità di apprendere nuove informazioni, o sono incapaci di ricordare informazioni apprese recentemente o eventi passati (criterio A).

La compromissione della memoria spesso è talmente grave da causare una rilevante menomazione del funzionamento sociale e lavorativo e da rappresentare un deterioramento significativo del livello di vita (criterio B).

La capacità di apprendere e di ricordare nuove informazioni è sempre presente nel disturbo amnestico, mentre le difficoltà nel ricordare informazioni precedentemente apprese si presentano con maggiore variabilità, a seconda della localizzazione e della

gravità della lesione cerebrale. Il deficit di memoria è più evidente nelle prove che richiedono di ricordare spontaneamente e può essere dimostrato fornendo alla persona degli stimoli da ricordare in un momento successivo.

Nella maggior parte dei casi il disturbo amnestico si verifica in conseguenza di processi patologici come trauma cranico, ferite penetranti da proiettili, interventi chirurgici, encefalite, che causano un danno a specifiche strutture del lobo diencefalico e temporale mediano (per es. corpi mammillari, ippocampo, fornice) e a seconda della specifica area di cervello interessata, i deficit possono correlarsi in modo prevalente a stimoli verbali o visivi.

CRITERI PER IL RICONOSCIMENTO DI UN DISTURBO AMNESTICO
<p>A. Sviluppo di un deficit della memoria manifestato da compromissione della capacità di apprendere nuove informazioni o dalla incapacità a richiamare informazioni precedentemente apprese.</p> <p>B. L'alterazione della memoria provoca una menomazione significativa della funzionalità sociale lavorativa con un declino rispetto ad un precedente livello.</p> <p>C. L'alterazione della memoria non si verifica esclusivamente durante il corso di un Delirium o di una Demenza.</p> <p>D. Vi è evidenza in base alla storia, all'esame fisico e a risultati di laboratorio che l'alterazione è diretta conseguenza fisiologica di una condizione medica generale (incluso trauma fisico).</p>

5.3.2. La sezione comprendente Schizofrenia w Disturbi Psicotici.

I disordini mentali inclusi in questa sezione sono caratterizzati dal fatto di presentare sintomi psicotici come manifestazione determinante. Altri disordini che possono presentarsi con sintomi psicotici, ma non come manifestazione determinante, sono inclusi in altre parti del DSM IV (per es. la Demenza di tipo Alzheimer e il Delirium).

Il termine ‘psicotico’ ha ricevuto storicamente una quantità di definizioni differenti nessuna delle quali ha raggiunto un’accezione universale. Concettualmente esso indica “una perdita dei confini dell’io e una compromissione importante della capacità di esame della realtà”.

Nella Schizofrenia, nel Disturbo Schizofreniforme, nel Disturbo Schizoaffettivo e nel Disturbo Psicotico breve, il termine psicotico si riferisce ad un quadro in cui sono presenti deliri, allucinazioni di qualsiasi tipo, linguaggio disorganizzato, comportamento disorganizzato o catatonico, allorché queste manifestazioni si verificano senza la consapevolezza da parte del soggetto della loro natura patologica.

Schizofrenia. La manifestazione essenziale della schizofrenia è la presenza di un insieme di segni o sintomi caratteristici. Tali sintomi comportano uno ampio spettro di disfunzioni cognitive ed emotive che interessano: la percezione, il pensiero deduttivo, il linguaggio e la comunicazione, il controllo del comportamento, l’affettività, la fluidità e la produttività del pensiero e dell’eloquio, la capacità di provare piacere, la volontà e l’iniziativa ed infine l’attenzione.

I sintomi caratteristici si possono concettualmente far ricadere in due ampie categorie: positiva e negativa. I sintomi positivi sembrano riflettere un eccesso o una distorsione di funzioni normali, mentre i sintomi negativi sembrano riflettere una diminuzione o una perdita di funzioni normali.

I sintomi positivi (criteri A1 – A4) includono distorsioni o esagerazioni del pensiero deduttivo (deliri), della percezione (allucinazioni), del linguaggio e della comunicazione (eloquio disorganizzato) e del controllo del comportamento (comportamento disorganizzato o catatonico). Questi sintomi positivi comprendono due dimensioni distinte, che possono a loro volta essere riferite a sottostanti differenti meccanismi neuronali: la “dimensione psicotica”, che include deliri e allucinazioni, e la “dimensione disorganizzativa”, che include eloquio e comportamento disorganizzati.

I sintomi negativi (criterio A5) riguardano restrizioni nello spettro e nell’intensità delle espressioni emotive (appiattimento dell’affettività), nella fluidità e nella produttività del pensiero e dell’eloquio (alogia), e nell’iniziare comportamenti finalizzati ad una meta (abulia).

I deliri sono convinzioni erranee, che di solito comportano una interpretazione non corretta di percezioni o esperienze. Il loro contenuto può includere una varietà di temi (per es. di persecuzione, di riferimento, somatici, religiosi o di grandiosità). I deliri di

persecuzione sono più comuni; la persona è convinta di essere tormentata, inseguita, ingannata, spiata o messa in ridicolo. Nel delirio di riferimento la persona ritiene che certi gesti, commenti, passi di libri, giornali, o altri spunti provenienti dall'ambiente, siano diretti specificatamente a se stessa.

La distinzione fra un delirio e un'idea fortemente radicata a volte è difficile da fare, e dipende dal grado di convinzione con il quale la credenza viene mantenuta nonostante l'evidenza di prove contrarie.

Benché i deliri bizzarri siano considerati caratteristici specialmente della schizofrenia, la "bizzarria" può essere difficile da giudicare, specialmente in rapporto a culture differenti. Un comportamento può considerarsi bizzarro se risulta chiaramente non plausibile e non comprensibile, e non deriva da comuni esperienze di vita. Sono considerati bizzarri i deliri che esprimono una perdita di controllo sulla mente e sul corpo; questi includono la convinzione di una persona che i suoi pensieri siano stati portati via da forze esterne ("furto del pensiero"), che pensieri estranei siano stati messi dentro la mente ("inserzione del pensiero"), o che il suo corpo o le sue azioni siano manipolate dall'esterno ("deliri di controllo").

Le allucinazioni possono manifestarsi con qualunque modalità sensoriale (per es. uditiva, visiva, olfattiva, gustativa e tattile), ma quelle uditive sono di gran lunga le più comuni e sono generalmente sperimentate come voci, familiari e non, percepite dal soggetto come distinte dai propri pensieri. Il contenuto può essere del tutto variabile, benché le voci denigratorie o minacciose siano particolarmente frequenti. Certi tipi di allucinazioni uditive, conversazioni di due o più voci oppure voci che commentano i pensieri o il comportamento del soggetto, sono peculiari della schizofrenia.

Le allucinazioni devono verificarsi a sensorio integro; quelle che si manifestano durante l'attività onirica, nel corso dell'addormentamento o al momento del risveglio si devono considerare nell'ambito della gamma delle esperienze normali.

Il pensiero disorganizzato ("disturbo formale del pensiero", "allentamento dei nessi associativi") è stato considerato da certi autori (Bleuler, in particolare) come la manifestazione singola più importante della schizofrenia. E' molto difficile dare una definizione obiettiva di "disturbo del pensiero", e dal momento che nel contesto della comunicazione interpersonale le deduzioni sul pensiero sono basate in primo luogo sull'eloquio di un individuo, nella schizofrenia assume particolare enfasi il concetto di linguaggio disorganizzato.

L'eloquio dei soggetti con schizofrenia può essere disorganizzato in una varietà di modi. La persona può “perdere il filo” passando da un argomento all'altro (“deragliamento” o “allentamento dei nessi associativi”); le risposte alle domande possono essere correlate in modo obliquo o completamente non correlate (“tangenzialità”); e raramente il linguaggio può essere così gravemente disorganizzato da risultare quasi incomprensibile, e assomigliare all'afasia nella sua disorganizzazione linguistica (“incoerenza” o “insalata di parole”).

Nel fenomeno del “deragliamento” le idee della persona scivolano da un percorso ad un altro non pertinente, o collegato al primo solo obliquamente; nel passare da una frase o proposizione ad un'altra, cambia repentinamente il quadro di riferimento, senza collegamento di significato. Invece l' “incoerenza” è una alterazione che si verifica all'interno di una proposizione, quando parole o frasi sono messe insieme senza che abbiano un nesso logico.

Anche il comportamento disorganizzato può manifestarsi in modo variabile, passando da un'ingenua stupidità all'agitazione imprevedibile. Problemi possono presentarsi in qualunque forma di comportamento finalizzato ad una meta, e producono come risultato la difficoltà di esecuzione delle attività di vita quotidiana.

I sintomi negativi della schizofrenia sono principalmente tre: appiattimento della affettività, alogia, abulia. L'appiattimento della affettività è particolarmente comune ed è caratterizzato dal viso del soggetto che appare immobile e non reattivo, con scarso contatto dello sguardo e ridotto linguaggio del corpo; la persona può occasionalmente sorridere e animarsi, tuttavia lo spettro delle sue espressioni emotive è chiaramente ridotto nella maggior parte del tempo.

L'alogia è la povertà di linguaggio che si esprime con risposte brevi, laconiche, vuote. Questo atteggiamento di minore fluidità e produttività del linguaggio sembra essere la conseguenza di una diminuzione dei pensieri e può essere differenziata dalla mancanza di volontà di parlare con una accurata osservazione nel tempo e in una varietà di situazioni diverse.

L'abulia è caratterizzata da una incapacità a iniziare e continuare attività finalizzate ad una meta. L'individuo affetto da schizofrenia può rimanere inattivo per lunghi periodi di tempo e mostrare scarso interesse nel partecipare ad attività sociali e lavorative.

I sintomi negativi sono di difficile valutazione per il fatto che si manifestano in un continuum con la normalità, non sono specifici e possono essere dovuti ad una varietà di

altri fattori (per es. conseguenza di sintomi positivi, effetti collaterali di farmaci, un disturbo dell'umore, sottostimolazione ambientale o demoralizzazione).

Nella schizofrenia si ha generalmente un mantenimento della integrità delle funzioni intellettive, anche se spesso sono presenti indizi di una certa disfunzione cognitiva. Il soggetto può essere confuso o disorientato, o presentare un deficit di memoria durante la fase di esacerbazione dei sintomi attivi o in presenza di sintomi negativi molto gravi.

CRITERI PER IL RICONOSCIMENTO DELLA SCHIZOFRENIA
Sintomi caratteristici : due (o più) dei sintomi seguenti, ciascuno presente per un periodo di tempo significativo: deliri allucinazioni eloquio disorganizzato (deragliamento, tangenzialità, incoerenza) comportamento disorganizzato o catatonico sintomi negativi cioè appiattimento affettivo, alogia, abulia.

L'età media di insorgenza del primo episodio psicotico nella schizofrenia si aggira fra i 20 e i 25 anni per gli uomini e poco sotto i 30 anni per le donne.

L'esordio può essere brusco o insidioso, ma la maggioranza dei soggetti presenta un tipo di fase prodromica caratterizzata dallo sviluppo lento e graduale di una varietà di segni e sintomi (per es. ritiro sociale, perdita di interesse scolastico o lavorativo, deterioramento nella cura personale e nell'ordine, comportamento insolito).

I soggetti ad esordio precoce sono più spesso maschi, hanno alterazioni strutturali dell'encefalo più evidenti, segni e sintomi negativi più rilevanti, deficit cognitivi più marcati, come dimostrato dai test neuropsicologici, ed un esito peggiore. Al contrario, i soggetti ad esordio tardivo sono più spesso femmine, con alterazioni strutturali cerebrali e deficit cognitivi meno evidenti, e anche l'esito è più favorevole.

Le tecniche di visualizzazione strutturale (PET, NMR) hanno chiaramente dimostrato l'esistenza di anomalie nell'encefalo delle persone affette da schizofrenia; le più comuni sono un aumento del volume del sistema ventricolare e della convessità delle circonvoluzioni cerebrali, la diminuzione del lobo temporale e dell'ippocampo, l'aumento delle dimensioni dei gangli di base. Inoltre anche il flusso sanguigno cerebrale e l'utilizzazione del glucosio in specifiche regioni, come la corteccia prefrontale, presentano delle anomalie.

Nel capitolo sesto verranno descritti alcuni modelli di reti neurali ad attrattori che spiegano la patogenesi di alcuni dei sintomi positivi della schizofrenia.

CAPITOLO 6

DETERIORAMENTO DELLA MEMORIA

Questo capitolo è dedicato alla analisi e modellizzazione mediante reti neurali ad attrattori di situazioni in cui si verifica una compromissione della memoria. I modelli presentati sono stati costruiti in base ai più recenti studi di neurofisiologia e morfometria cerebrale.

6.1. La memoria: definizione e classificazione.

La memoria è una delle funzioni più complesse dell'attività umana, e può essere definita come la capacità di riprodurre nella propria mente un'esperienza precedente; in altri termini, è quell'insieme di funzioni localizzate nel cervello che ci consentono di registrare messaggi e informazioni grazie alla collaborazione degli organi di senso (udito, vista, tatto...) e di rievocarli allorquando lo desideriamo.

L'esperienza che viene memorizzata o rievocata può essersi verificata pochi secondi o molti anni prima, può essere stata molto breve oppure essere durata a lungo; può aver coinvolto tutti gli organi di senso o essere stata soltanto un'esperienza visiva, verbale, olfattiva o motoria. Quotidianamente tramite i nostri sensi il cervello riceve enormi quantità di segnali di vario genere dei quali siamo più o meno consapevoli, la maggior parte di essi non lascia traccia.

I sensi sono essenziali per l'acquisizione di nuove informazioni che poi vengono immagazzinate nella memoria. Ad esempio una persona che soffre di presbiacusia (cioè dell'incapacità di sentire i suoni di frequenza elevata) può con facilità non sentire lo squillo del telefono, può avere difficoltà nell'ascoltare la voce delle persone, e può avere problemi nell'interpretare parole ricche di alcune consonanti come la F, S e Z. Le persone affette da questo disturbo possono sembrare smemorate, quando, invece, il loro problema è la mancanza di corretta informazione. In modo analogo, anche i disturbi della vista, possono provocare, seppure indirettamente, deficit della memoria.

Il buon funzionamento della memoria dipende, oltre che dal livello di integrità degli organi di senso, anche dal grado di attenzione che il soggetto rivolge ad un dato evento,

dalla risonanza emotiva che quest'ultimo esercita, nonché dalle circostanze in cui l'evento deve essere richiamato.

Numerosi sono i termini che vengono utilizzati per descrivere la memoria, i suoi stadi e i suoi vari aspetti. La definizione più nota è quella che distingue la memoria a breve termine da quella a lungo termine:

- la **memoria a breve termine** si riferisce alla capacità di rievocare percorsi, numeri, cose, dopo alcuni secondi o minuti dalla loro percezione;
- la **memoria a lungo termine** indica la capacità di ricordare eventi dopo alcune ore o giorni; riguarda cioè fatti accaduti molto tempo prima, ed è quella più resistente in caso di malattia cerebrale.

Come un ponte fra le due, ma per alcuni identificabile con la memoria a breve termine, è la **memoria di lavoro (working memory)**, la memoria che trattiene a fuoco le informazioni per un tempo molto breve, dell'ordine di secondi, per consentire che esse siano analizzate, processate, confrontate da altri circuiti cerebrali, una sorta di taccuino della mente da utilizzare per la formazione di concetti ed in ultima analisi per pensare.

Il bagaglio delle nostre conoscenze è comunque rappresentato da una memoria a lungo termine, in cui le esperienze possono essere codificate in modo consapevole o meno.

L'acquisizione di informazioni al di fuori della coscienza prende il nome di **memoria implicita** e fa riferimento ad abilità motorie come praticare uno sport, suonare uno strumento musicale o semplicemente guidare l'auto, che, pur apprese coscientemente e con esercizio ripetuto, vengono effettuate in modo automatico.

Esempi di memoria implicita sono i classici riflessi condizionati, ma anche le memorie emotive, per cui determinate situazioni o suoni o immagini sono in grado di scatenare reazioni emotive (ansia, paura) senza che il soggetto sappia attribuire all'evento scatenante un significato ansiogeno o terrificante. Ancora, l'apprendimento implicito è tutto ciò che viene appreso inconsapevolmente, attraverso messaggi cosiddetti subliminali e che determina comunque comportamenti consequenziali.

Accanto a tali processi di acquisizione, indipendenti dalla coscienza, esiste quella che noi comunemente intendiamo per memoria, cioè la capacità di acquisire e poi rievocare consapevolmente informazioni, benchè in realtà ogni apprendimento esplicito comporti comunque una parte di apprendimento implicito, svelabile con tecniche di libere associazioni o con l'ipnosi.

La **memoria esplicita** o **dichiarativa** comprende la memoria dei fatti (o **semantica**) e degli eventi (o **episodica**). La prima si riferisce a conoscenze generali, condivise da vasti

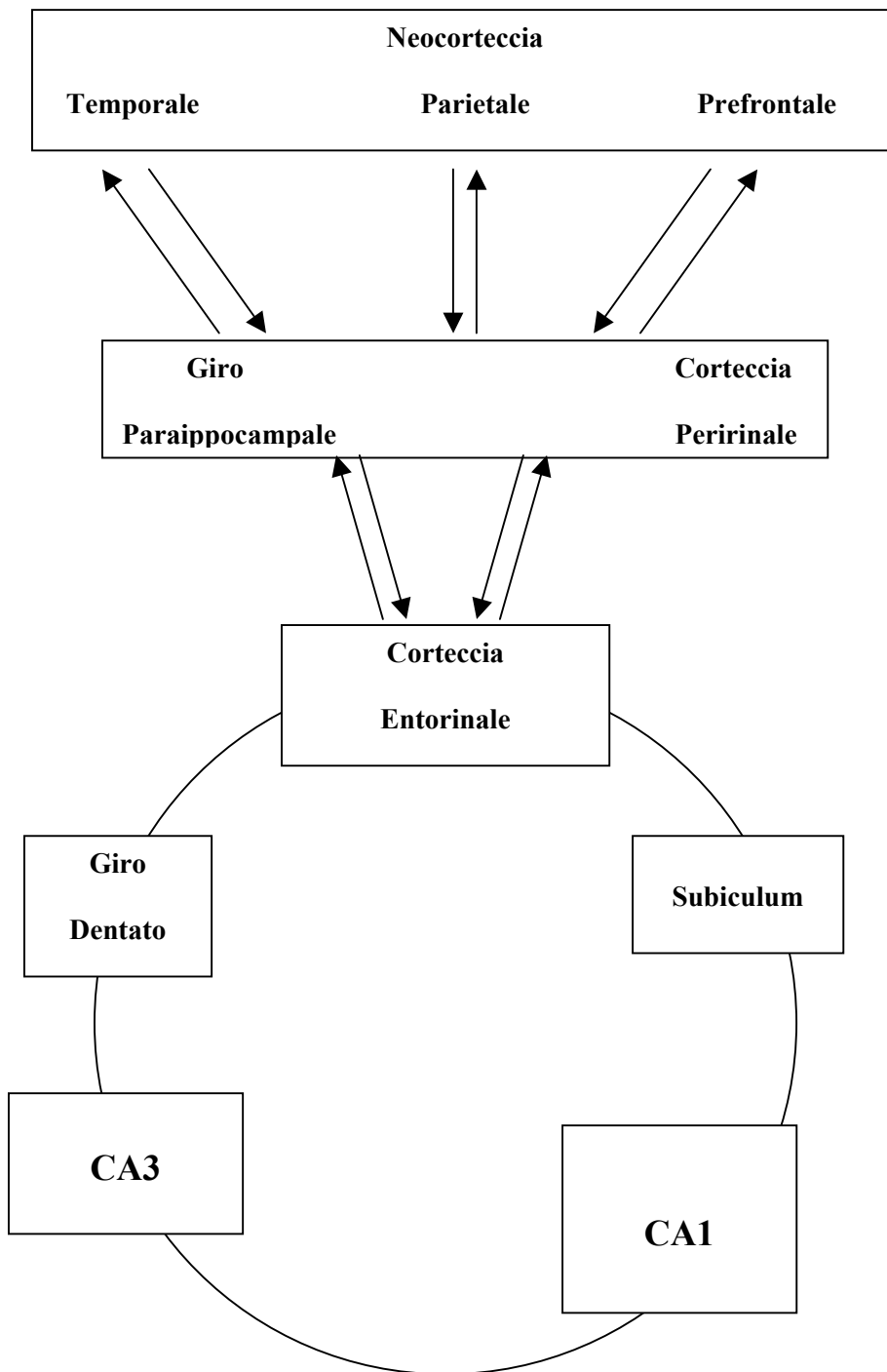
gruppi di persone, e sostanzialmente decontestualizzate, corrisponde quindi alle nostre conoscenze 'enciclopediche'; la seconda è invece fortemente legata al contesto (chi, dove, come, quando), ha una forte componente di soggettività e trova la sua espressione più tipica nella memoria autobiografica.

E' importante notare che mentre la memoria semantica può essere espressa mediante affermazioni, nomi, definizioni, o brevi frasi, la memoria episodica possiede intrinsecamente una componente narrativa con al centro la vita del soggetto. Tale distinzione – presenza o meno di una componente narrativa – è secondo alcuni la caratteristica principale che differenzia memoria episodica e memoria semantica.

6.2. Circuiti cerebrali coinvolti nella memoria

I processi di memorizzazione a lungo termine coinvolgono a livello cerebrale aree e circuiti abbastanza ben definiti. In particolare la memoria dichiarativa poggia su un insieme di strutture diencefalico-temporali appartenenti al **sistema limbico** : il giro del cingolo, l'amigdala, l'ippocampo e le cortecce paraippocampali.

All'interno di tale sistema la codificazione delle informazioni avviene attraverso strette connessioni sinaptiche coinvolgenti le diverse strutture. Gli stimoli esterni percepiti a livello di cortecce sensitive primarie vengono elaborati da aree corticali associative. Tali aree corticali proiettano ad altre strutture corticali (**giro paraippocampale** e **corteccia peririnale**) che a loro volta attivano zone dell'ippocampo, in particolare la **corteccia entorinale**, realizzando un sistema di convergenza dell'informazione. Questa procede, quasi come in una sorta di imbuto, alle cellule del **giro dentato** e culmina nell'area **CA3** dell'ippocampo. Qui sono presenti neuroni ad alta densità di connessione, che realizzano – attraverso circuiti riverberanti – sinapsi cosiddette forti, sede di una memoria autoassociativa. Così, i diversi aspetti dell'informazione primaria, raccolti separatamente da diverse aree corticali, solo debolmente connesse tra loro, sono sintetizzati da un numero relativamente ridotto di neuroni, che contengono un'istantanea della 'scena' iniziale colta in tempo reale. E' quindi una memoria contestuale, che dipende da associazioni che si verificano nella stretta finestra temporale che caratterizza le modificazioni sinaptiche, cioè circa un secondo.



SCHEMA DEI CIRCUITI CEREBRALI COINVOLTI NELLA MRMORIA

L'area CA3 attiva l'area **CA1** e questa, attraverso il **subiculum**, nuovamente la corteccia entorinale con una proiezione questa volta divergente, che compie a ritroso il percorso precedente, fino alle sinapsi collocate nelle cortecce che per prime hanno avviato il processo. Questa stimolazione all'indietro comincia circa 100 ms dopo l'inizio e trova quindi le sinapsi, da cui il processo è partito, ancora attive, e quindi in quello stato di modificabilità sinaptica che dura un secondo. Lungo tutto il percorso si verificano delle modificazioni sinaptiche che determinano la formazione di sinapsi forti o la selezione di un circuito secondo un processo di darwinismo neurale, cioè privilegiando informazioni di un tipo rispetto ad altre.

E' questo quello che accade quando ad esempio viene memorizzata la scena di un film. Si tratta di una memoria episodica con la quale verosimilmente una persona si incontrerà una volta sola e con valenze soggettive: gli elementi visivi, uditivi, verbali, registrati su aree corticali diverse, ma simultaneamente, sono convogliati verso un unico gruppo di neuroni in cui vengono associati in un'unica situazione contestuale. Tale insieme di informazioni soggiornerà in questa specie di buffer di memorie episodiche, per settimane o mesi, finché non verrà trasferito ad aree corticali con alta densità cellulare ed eventualmente classificato ed inquadrato temporalmente. Tale trasferimento sarà tanto più rapido quanto maggiore il numero degli stimoli da memorizzare, in modo tale da consentire la liberazione di circuiti che verranno occupati da nuove informazioni.

6.3. Situazione cerebrale in presenza di grave compromissione della memoria.

Uno dei disordini mentali in cui la memoria viene più seriamente compromessa è la demenza. Ne esistono tipi diversi, tuttavia la malattia di Alzheimer è una delle forme più gravi. Tale patologia è caratterizzata da un punto di vista macroscopico da una diminuzione del peso del cervello, associata ad un'atrofia corticale che determina un allargamento dei solchi ed un appiattimento delle circonvoluzioni cerebrali. L'atrofia può riguardare l'intera massa cerebrale oppure specifiche regioni come i lobi frontali, o le regioni temporali, parietali, occipitali.

Le lesioni più importanti, che permettono una diagnosi certa della malattia, sono le alterazioni riscontrabili a livello cellulare e microscopico: il **diminuzione neuronale**, le **placche senili**, la **degenerazione neurofibrillare** [34]. La perdita di neuroni corrisponde microscopicamente all'atrofia corticale che appare all'esame anatomopatologico e alle indagini strumentali (TAC e RMN).

La degenerazione neurofibrillare è caratterizzata dal deposito di filamenti anomali, elicoidali, all'interno delle cellule nervose, che non si riscontra nelle cellule normali. Non si è ancora compreso esattamente quale sia la natura di tali filamenti, tuttavia essi sembrano collegati alla presenza di una proteina che nel cervello sano è presente solo durante lo periodo fetale.

Le placche senili si sviluppano all'esterno delle cellule neurali e sono costituite da una parte centrale in cui si accumula una particolare proteina, la proteina amiloide, e da una zona periferica, in cui si raccolgono frammenti assonali, provenienti dalla distruzione di neuroni. Studi genetici hanno localizzato sul cromosoma 21 il gene che codifica per la proteina amiloide (o meglio per un precursore di questa proteina a più alto peso molecolare, lo beta-APP). Tale cromosoma è anche correlato alla sindrome di Down, spesso caratterizzata, verso la fine della vita da una demenza simile a quella di tipo Alzheimer. Queste osservazioni hanno fatto ipotizzare l'origine genetica della malattia, che provocherebbe il malfunzionamento del precursore della proteina amiloide, e conseguentemente un suo accumulo all'interno delle placche senili. La formazione delle placche darebbe luogo, all'interno dei neuroni, alla formazione dei filamenti tipici della degenerazione neurofibrillare, con loro successiva morte. Secondariamente, le regioni sottocorticali connesse alle zone corticali affette, presenterebbero come reazione un'alterazione nella produzione e nel metabolismo dei neurotrasmettitori cerebrali.

In effetti nella malattia di Alzheimer si riscontra una diminuzione dell'attività acetilcolinesterasica (cioè l'attività dell'enzima responsabile della sintesi della acetilcolina). I neuroni che producono l'acetilcolina sono situati nelle regioni anteriori profonde del cervello, in particolare nel nucleo basale di Meynert e nei nuclei del setto, i cui neuroni nella malattia di Alzheimer sono particolarmente rarefatti. Oltre al deficit colinergico, sono riscontrabili difetti nella trasmissione monoaminergica (serotoninergica e noradrenergica) a proiezione corticale diffusa. Il sistema dopaminergico sembra essere invece risparmiato.

Le placche senili e la degenerazione neurofibrillare si riscontrano soprattutto a livello dell'ippocampo, del giro del cingolo e nelle corteccie associative delle regioni frontali e temporo-parietali, mentre altre aree corticali sono meno interessate dalle lesioni. Una zona particolarmente colpita è quella della corteccia entorinale che ha abbondanti connessioni con la regione ippocampale e con le corteccie sensoriali. Molti autori attribuiscono alla disconnessione tra ippocampo e altre regioni corticali, dovuta alla lesione entorinale, i deficit di memoria iniziale dei pazienti di AD.

Nonostante i considerevoli progressi che si sono fatti recentemente nella comprensione delle caratteristiche neurobiologiche della malattia di Alzheimer, le sue cause e la sua patogenesi sono ancora ampiamente sconosciute. Presenteremo nei successivi paragrafi alcuni modelli neurali della patogenesi della malattia di Alzheimer, basati sullo studio del possibile ruolo delle modificazioni sinaptiche, quali la **distruzione** e la **compensazione sinaptica**.

6.4. Distruzione e compensazione sinaptica

Gli studi neuroanatomici su pazienti di AD hanno mostrato una considerevole diminuzione del rapporto sinapsi su neurone, dovuta alla **distruzione sinaptica** ([16]). Contemporaneamente a tale fenomeno si trova una **compensazione sinaptica**, che si manifesta con un aumento delle dimensioni delle rimanenti sinapsi, e che riflette un incremento compensativo della efficacia sinaptica durante le fasi iniziali della malattia ([15], [16]). L'insorgere simultaneo di questi due fenomeni può essere valutato misurando l'**area sinaptica totale per unità di volume (TSA)**, grandezza correlata con le funzioni cognitive nei pazienti di AD ([17]).

Horn et al. ([21]) hanno studiato mediante un modello neurale come la relazione tra la distruzione e la compensazione sinaptica determina la varietà dei quadri clinici osservati nel deterioramento della memoria caratteristico della malattia di Alzheimer, e quali strategie di incremento della efficacia sinaptica possano al meglio mantenere le capacità della memoria, in presenza di distruzione sinaptica.

6.4.1 Il modello

Il modello è basato su una rete neurale ad attrattori (ANN) del tipo Tsodyks-Feigelman (1988), che dà una descrizione biologicamente più realistica del comportamento dei neuroni rispetto al modello di Hopfield. In una ANN, le memorie immagazzinate sono attrattori della dinamica della rete, tali che in presenza di richiamo della memoria, partendo da una condizione iniziale sufficientemente simile ad una delle memorie immagazzinate, la rete evolve dinamicamente verso uno stato stabile identico a quella memoria.

La rete è costituita di N neuroni, il cui stato è descritto da una variabile binaria $V_i = 1,0$ che indica rispettivamente lo stato attivo (il neurone emette un potenziale di azione) e lo

stato passivo (il neurone non emette un potenziale di azione). La dinamica della rete è descritta dalle equazioni:

$$h_i(t) = \sum_{j=1}^N J_{ij} V_j(t-1) \quad (6.4.1)$$

$$V_i(t) = \Theta(h_i(t) - \theta) \quad (6.4.2)$$

dove Θ è la funzione gradino. La 6.4.1 esprime il campo agente sul neurone i al tempo t , o potenziale postsinaptico, mentre la 6.4.2 è la regola di aggiornamento dello stato del neurone ad ogni passo temporale.

θ è la soglia positiva e uniforme uguale per tutti i neuroni.

Vengono immagazzinate nella rete, come stati stabili o attrattori, $M = \alpha N$ memorie o pattern η_i^μ , tali che:

$$\eta_i^\mu = 0,1 \quad \Pr(\eta_i^\mu = 1) = p \quad \Pr(\eta_i^\mu = 0) = 1 - p \quad \mu = 1, \dots, M$$

dove $p \ll 1$, p è il livello di codifica (frazione media di neuroni in uno stato attivo), che nel modello di T-F ha un valore molto basso.

La matrice delle efficacie sinaptiche J_{ij} , dette anche pesi delle connessioni sinaptiche, è scelta nel modo seguente:

$$J_{ij} = \frac{1}{N} \sum_{\mu=1}^M (\eta_i^\mu - p)(\eta_j^\mu - p) \quad (6.4.3)$$

La prestazione della rete si misura mediante i parametri di sovrapposizione $m^\mu(t)$ (**overlap**), definiti da:

$$m^\mu(t) = \frac{1}{Np(1-p)} \sum_{j=1}^N (\eta_j^\mu - p)V_j(t) \quad (6.4.4)$$

tali parametri sono un indice di quanto lo stato della rete al tempo t si sovrappone al pattern memorizzato η_i^μ .

Il procedimento di misura della prestazione della rete è costituito delle seguenti fasi:

- Si impone alla rete come stato iniziale uno stato che appartiene al bacino di attrazione di una delle memorie immagazzinate, per es. η_i^1 , e si fa evolvere la rete secondo la dinamica espressa dalle 6.4.1 e 6.4.2;
- Dopo alcuni passi temporali, si va a misurare quanto lo stato assunto dal sistema al tempo t si sovrappone alla memoria η_i^1 , cioè si misura $m^1(t)$;
- Ripetendo il procedimento più volte, la prestazione della rete è data dalla percentuale dei casi in cui la rete converge alla memoria corretta. In tal caso il valore del parametro di sovrapposizione $m^1(t)$ è molto prossimo ad 1.

Il valore ottimale della soglia che fornisce la migliore prestazione della rete è dato da:

$$\vartheta^* = \frac{p(1-p)(1-2p)}{2}$$

ed è quello che massimizza i parametri di sovrapposizione (Appendice B).

Partendo da tale modello introduciamo la distruzione sinaptica, eliminando in modo casuale alcune delle sinapsi in ingresso ad ogni neurone, lasciando $n = (1-d)N$ connessioni, dove $d < 1$ è definito **fattore di distruzione**. Introduciamo poi la compensazione sinaptica, moltiplicando i pesi delle rimanenti connessioni sinaptiche per un **fattore di compensazione** uniforme $c > 1$.

La dinamica del sistema è così modificata:

$$V_i(t) = \Theta \left(\sum_{j \in D_i} cJ_{ij}V_j(t-1) - \vartheta \right) \quad (6.4.5)$$

dove D_i è un insieme casuale di indici che rappresenta i neuroni ai quali l' i -esimo neurone è connesso dopo la distruzione sinaptica, $|D_i| / N = 1-d \leq 1$.

Il valore della soglia θ rimane invariato.

Si può fare un confronto tra le due diverse situazioni:

1) Nello **stato premorboso**, in cui i neuroni hanno ancora tutte le connessioni sinaptiche in ingresso, le memorie immagazzinate hanno la massima stabilità, avendo scelto per θ il valore ottimale che massimizza i parametri di sovrapposizione, per es. m^1 ; in questo caso, quando si dà alla rete come stato iniziale un pattern che è una versione modificata di una delle memorie immagazzinate, per es. η_i^1 , il sistema evolve dinamicamente verso

l'attrattore dato da questa memoria. Se andiamo a vedere la distribuzione del potenziale postsinaptico per valori fissati di p e α , essa presenta due distribuzioni gaussiane centrate in corrispondenza dei valori $-p^2(1-p)$ e $p(1-p)^2$. La soglia ottimale θ^* si trova al centro tra i due valori medi gaussiani (fig. 6.4.1, linea continua) e questo rende i due valori del segnale ugualmente stabili.

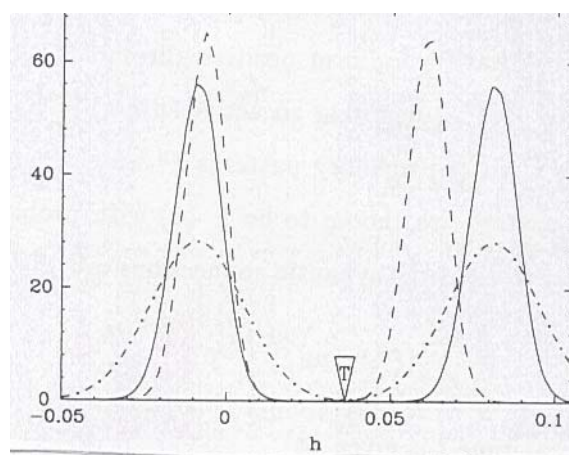


Figura 6.4.1: Distribuzione del potenziale postsinaptico ($p=0.1$, $\alpha=0.05$). A. (linea continua) Stato iniziale: due distribuzioni gaussiane centrate sui valori $-p^2(1-p)$ e $p(1-p)^2$. La soglia ottimale $T=\theta^*=p(1-p)(1-2p)/2$ giace al centro tra i due valori medi gaussiani. B. (linea tratteggiata) Dopo la distruzione ($d=0.25$), i nuovi massimi del potenziale postsinaptico non sono più equidistanti dalla soglia θ . C. (linea punteggiata) La strategia OPC ripristina i valori medi iniziali del potenziale postsinaptico. (modificata da [21]).

2) Nello **stato morbos**, in cui i neuroni hanno il numero ridotto n di connessioni sinaptiche in ingresso, in presenza di distruzione sinaptica, i valori medi del potenziale postsinaptico cambiano, e la soglia non ha più il valore ottimale (fig. 6.4.1 linea tratteggiata).

Moltiplicando il peso delle rimanenti connessioni sinaptiche per il **fattore di compensazione per la prestazione ottimale (OPC factor)**, definito da $c = 1/(1-d)$, vengono ripristinati gli originari valori medi del potenziale postsinaptico e l'ottimizzazione della soglia (fig. 6.4.1, linea punteggiata). Contemporaneamente la

varianza del potenziale postsinaptico aumenta di un fattore $\sqrt{1/(1-d)}$, il che indica un peggioramento delle prestazioni della rete.

Possiamo descrivere una situazione intermedia fra il caso in cui nella rete si ha distruzione sinaptica in assenza di compensazione, e il caso in cui si ha compensazione ottimale, introducendo la dipendenza di c da un parametro:

$$c = 1 + \left(\frac{1}{1-d}\right)k = 1 + \frac{k}{1-d} \quad (6.4.6)$$

k è il parametro ed assume valori nell'intervallo $[0,1]$. Nelle simulazioni, mantenendo k fissato, si esamina la prestazione della rete per livelli diversi di distruzione e compensazione; per tutti i valori di k scelti, si ottiene lo stesso andamento di transizione da una fase di richiamo della memoria ad una fase di non richiamo, come mostrato nella fig. 6.4.2. La variazione del valore del parametro sposta semplicemente la collocazione della regione di transizione.

Dalla figura 6.4.2 si possono leggere, per ogni valore di k , gli intervalli dei valori di d per i quali la prestazione del sistema passa dal 75% al 25%, cioè da una fase di richiamo ad una fase di non richiamo; riportandoli in un piano (k, d) si ottiene un'intera area di transizione critica (vedi fig. 6.4.3).

Esiste un metodo, definito **compensazione ottima di risorsa (ORC)**, che permette al sistema di mantenere la sua prestazione con una quantità di rafforzamento sinaptico più piccola rispetto a quella richiesta dalla strategia OPC. Tale metodo consiste nell'esprimere il parametro k come funzione del fattore di distruzione d , con lo scopo di ottenere massima prestazione con minima compensazione. Utilizzando differenti dipendenze funzionali di k da d è possibile definire strategie diverse di compensazione sinaptica, che tengono conto della varietà osservata nella gravità e nella velocità di progressione della malattia di Alzheimer.

Nella figura 6.4.4 è riportata la prestazione della rete per due diverse modalità compensatorie :

- quando $k = d$, che definisce la **strategia compensatoria piatta**, la prestazione della rete presenta un andamento decrescente con una zona piatta, in cui non si ha quasi variazione all'aumentare di d ;
- quando $k = 0.3 + 0.4d$, che definisce la **strategia compensatoria gradualmente decrescente**, la prestazione della rete ha un andamento che diminuisce gradualmente all'aumentare di d .

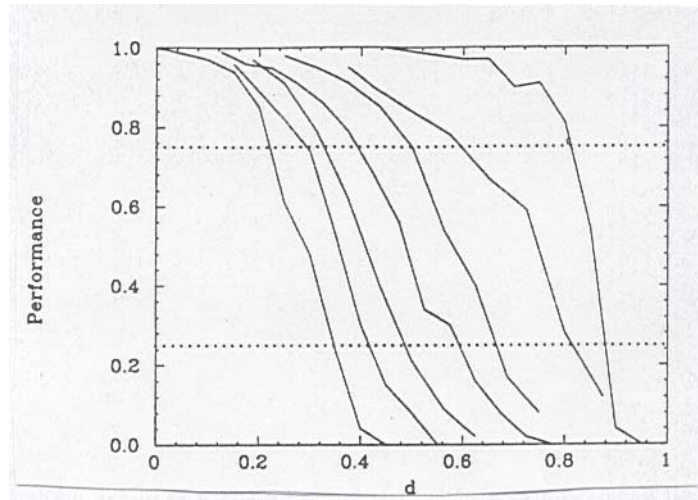


Figura 6.4.2: Prestazione della rete con compensazione a k fissato. Partendo da uno stato iniziale che è una versione modificata ($m(0)=0.8$) di una memoria immagazzinata, definiamo prestazione la percentuale dei casi nei quali la rete converge alla memoria corretta. I parametri della simulazione sono $N=800$ neuroni, $\alpha=0.05$ e $p=0.1$. Le curve rappresentano (da sinistra a destra) la prestazione della rete per valori crescenti di k , ovvero $k=0; 0.25; 0.375; 0.5; 0.625; 0.75; 1$. Le linee orizzontali rappresentano livelli di prestazione del 25% e 75%. (modificata da [21]).

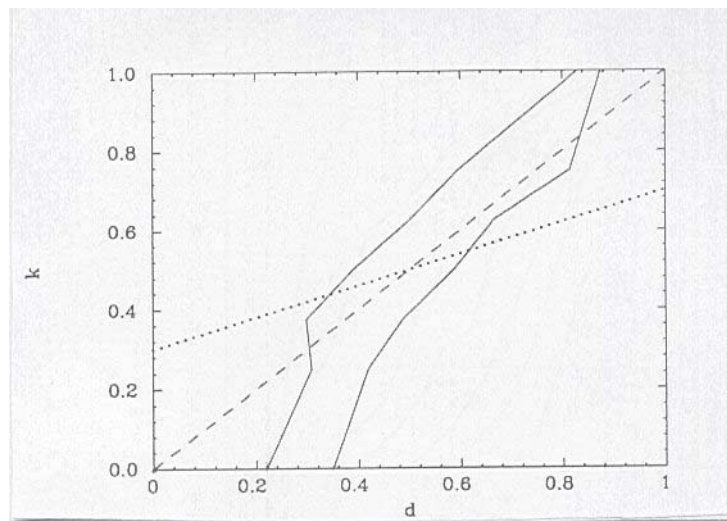


Figura 6.4.3: Area di transizione critica nel piano (k, d) . Le curve continue rappresentano i livelli di prestazione del 75% e 25%, ricavati dalla figura 6.4.2. Le rette

rappresentano i due tipi di compensazione variabile presentati in figura 6.4.4. (modificata da [21]).

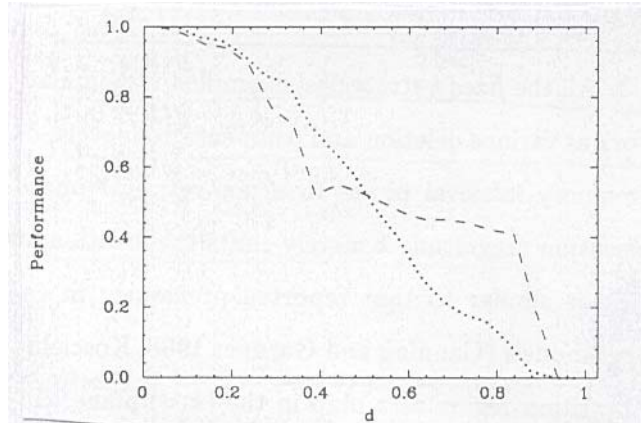


Figura 6.4.4: Prestazione della rete per due diverse strategie compensatorie: compensazione gradualmente decrescente (linea punteggiata), compensazione piatta (linea tratteggiata). (modificata da [21]).

6.4.2 Osservazioni cliniche e risultati teorici

Durante gli stadi iniziali della malattia di Alzheimer, mentre ha luogo la distruzione delle sinapsi, il TSA si mantiene costante negli strati corticali e, plausibilmente, abbiamo una situazione in cui si ha un periodo di compensazione ottimale (OPC).

Successivamente, con il progredire della malattia, la compensazione sinaptica non riesce a mantenere il TSA ([16]; [17]). In casi avanzati di AD, sono state osservate gravi disfunzioni compensatorie (Buell- Colemann 1979, Flood- Colemann 1986, De Kosky 1990).

Una parte di pazienti di AD che hanno sviluppato la malattia in età presenile (prima dei 65 anni), e che quindi possono considerarsi relativamente giovani, hanno presumibilmente elevate capacità di compensazione e quindi possono mantenere una strategia OPC ($k=1$, in fig. 6.4.2), durante le prime fasi della malattia. Ad un certo punto però, la riserva di connessioni sinaptiche si esaurisce e si ha un declino molto veloce. Si è osservato in effetti che questi giovani pazienti di AD hanno una rapida progressione della malattia, accompagnata da una considerevole perdita di neuroni e sinapsi.

Anche alcuni pazienti di AD che hanno sviluppato la malattia in età senile (dopo i 65 anni), presentano un simile quadro clinico di rapido declino della memoria, sebbene con patologie neuroanatomiche meno gravi (Huff 1987), che in questo caso deve essere attribuito alla mancanza di una capacità compensatoria ($k=0$, in fig.6.4.2), del tipo osservato da Buell e Colemann (1979) e Flood e Colemann (1986).

Tuttavia, nella maggior parte dei pazienti di AD, il deterioramento cognitivo non è così rapido, ma è gradualmente distribuito durante un lungo intervallo di tempo (3-10 anni), e non può essere spiegato modellizzando la rete con una compensazione a k fissato, come mostrato in fig.6.4.2 .

Il fatto che lo stato clinico di un paziente di AD possa rimanere stabile per alcuni anni prima di deteriorarsi rapidamente nella fase finale, è senz'altro meglio descritto da una compensazione variabile del tipo $k=0.3+0.4d$, che porta ad una prestazione che si mantiene costante durante un largo dominio di distruzione sinaptica, come evidenziato dalla linea tratteggiata nella fig 6.4.4.

6.5. Atrofia corticale diffusa

Una delle possibili classificazioni della memoria a lungo termine è in memoria anterograda e memoria retrograda. Questa suddivisione è legata allo studio di individui che presentano patologie della memoria e si riferisce, nel primo caso, agli eventi che il paziente è in grado di apprendere dopo che si è verificata la patologia, nel secondo caso ai fatti e alle informazioni che il paziente ha memorizzato prima della malattia.

In particolare, recenti studi psicologici sperimentali hanno stabilito che le persone colpite da atrofia corticale diffusa mostrano una maggiore capacità nel richiamare le memorie apprese prima dell'insorgere della lesione (conservazione della memoria retrograda).

Il modello di rete ANN presentato da Ruppin-Reggia nel 1994 ([22]) descrive le principali caratteristiche del deterioramento della memoria, in presenza di atrofia corticale diffusa. Le riportiamo qui di seguito:

- la gradualità del deterioramento della memoria;
- la maggiore difficoltà nel richiamare le memorie recenti rispetto alle memorie remote (si definiscono memorie recenti quelle apprese dopo l'insorgere della malattia e memorie remote quelle apprese prima);
- il tipico gradiente temporale del deterioramento della memoria;

- la maggiore frequenza di errori positivi nel richiamo (si definisce errore positivo il falso riconoscimento di un pattern).

6.5.1. Il modello

Anche in questo caso la rete ANN è di tipo Tsodyks-Feigelman ed è costituita da N neuroni, il cui stato è descritto dalla variabile binaria $V_i = 1,0$. Tutti i neuroni hanno una soglia uniforme fissata θ , il cui valore è determinato in modo che la rete, in assenza di lesione, fornisca la migliore prestazione nel richiamo della memoria ([21]). Ciascun neurone riceve in media un numero $K \leq N$ di sinapsi in ingresso e M memorie o pattern sono immagazzinate nella rete.

Le connessioni sinaptiche sono di due tipi (vedi fig. 6.5.1):

- esterne, mediante le quali gli stimoli sono presentati alla rete;
- interne, nelle quali, seguendo una regola di apprendimento di tipo Hebbiano, i pattern presentati alla rete vengono memorizzati. Le efficacie di tali sinapsi cambiano in funzione dell'attività di apprendimento della rete.

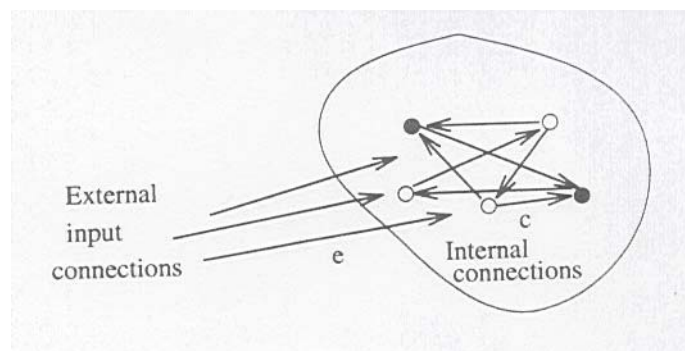


Figura 6.5.1: Illustrazione schematica di una rete neurale ad attrattori. I neuroni hanno due tipi di connessioni sinaptiche: interne ed esterne. (modificata da [22]).

Il potenziale postsinaptico h_i in ingresso al neurone i è la somma dei contributi dovuti a questi due tipi di connessioni ed è dato da:

$$h_i(t) = \sum_j J_{ij} V_j(t-1) + F_i^e \quad (6.5.1)$$

dove J_{ij} è il peso della connessione fra i neuroni i e j .

La regola di aggiornamento dello stato del neurone i al tempo t è data da:

$$V_i(t) = \begin{cases} 1 & \text{Pr}(V_i = 1) = G(h_i(t) - \vartheta) \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (6.5.2)$$

dove G è la funzione sigmoide $G(x) = 1/(1+\exp(-x/T))$, e T indica il livello del rumore.

Lo stato iniziale della rete $\mathbf{V}(0)$ è casuale, con un livello di attività media $q < p$, il che riflette il fatto che il livello di attività spontanea (ovvero la frequenza di emissione degli impulsi durante l'attività spontanea) nella corteccia cerebrale è più basso del livello di attività durante gli stati attrattori persistenti ([23]).

La rete ha due modalità di comportamento:

- **Modalità di apprendimento.** Durante l'apprendimento, attraverso le connessioni sinaptiche esterne, M memorie η_i^u sono presentate come stimoli esterni alla rete. La memorizzazione di un pattern, per es. η_i^1 , è ottenuta orientando i campi esterni F_i^e con esso, cioè:

$$F_i^e = e_i \cdot \eta_i^1 \quad (e_i > 0) \quad (6.5.3)$$

dove e_i è uno scalare che rappresenta l'intensità delle connessioni esterne durante l'apprendimento.

Seguendo la dinamica rappresentata dalle (6.5.1) e (6.5.2), lo stato della rete evolve fino a convergere ad uno stato stabile. Contemporaneamente, ad ogni passo di iterazione le efficacie sinaptiche sono modificate in modo dipendente dalla attività della rete, seguendo la regola:

$$J_{ij}(t) = J_{ij}(t-1) + \frac{\gamma}{N} (V_i - p)(V_j - p) \quad (5.5.4)$$

dove V_k è 1 (0) solo se il neurone k ha mantenuto uno stato attivo (passivo) per le ultime 5 iterazioni; γ è una costante che determina l'intensità della dipendenza delle efficacie sinaptiche dalla attività della rete.

Se entrambi i neuroni i e j non sono in uno stato attivo durante le ultime 5 iterazioni, i pesi sinaptici J_{ij} non subiscono modificazioni.

Nello stato iniziale, gli elementi della matrice sinaptica sono presi uguali a 0, poi comincia la sequenza di apprendimento: ognuno dei pattern da memorizzare è presentato 5 volte alla rete e, dopo ogni presentazione, la rete compie 10 passi di iterazione. In questo modo, ogni memoria viene gradualmente impressa nella matrice sinaptica, e la presentazione successiva del medesimo pattern produce stati stabili con sovrapposizione crescente. Dopo la quinta presentazione, il pattern è del tutto immagazzinato nella matrice sinaptica ed è raggiunta una elevata sovrapposizione finale.

- **Modalità di richiamo della memoria.** Durante la fase di richiamo della memoria, in cui i pesi sinaptici non sono modificati, un pattern è presentato alla rete attraverso le connessioni esterne. Tale pattern, che viene utilizzato per verificare la capacità del sistema di funzionare come memoria associativa, è una versione modificata di una delle memorie apprese, per es. η_i^1 , ed è tale che:

$$F_i^e = e_r \cdot \eta_i^1 \quad (e_r > 0) \quad (6.5.5)$$

dove e_r è tipicamente più piccolo di e_l (il valore di entrambi i parametri è fissato ed è lo stesso in tutte le simulazioni).

La (6.5.5) esprime il fatto che, dal punto di vista computazionale, applicare il pattern di verifica attraverso un campo esterno di intensità indebolita, è equivalente alla presentazione di uno stimolo che è una versione modificata di uno dei pattern di memoria. Dopo che la rete ha raggiunto uno stato stabile, la sua prestazione, in una data prova, è misurata dalla sovrapposizione finale tra lo stato della rete e il pattern di verifica.

6.5.2. Esperimenti e risultati

Sono stati considerati cinque diversi tipi di simulazioni, mediante le quali si è esaminata la prestazione in memoria della rete in seguito ad un progressivo lesionamento. I valori dei parametri usati in tutti gli esperimenti, salvo diversa specificazione, sono $N = 400$, $M = 20$, $K = 400$, $p = 0.1$, $\theta = 0.048$, $\gamma = 0.025$, $T = 0.005$, $e_l = 0.065$, $e_r = 0.035$.

Esperimento 1: Descrizione del deterioramento graduale della memoria.

Per descrivere la situazione di deterioramento della memoria, prodotta dal danneggiamento diffuso dei neuroni e delle sinapsi, si procede nel modo seguente:

- si considera una rete di 400 neuroni, interamente connessa, in cui si immagazzinano 20 pattern, generati casualmente;
- si lesiona la rete, distruggendo gradualmente, a passi di 20 unità alla volta, i neuroni con le loro sinapsi e si studia la capacità di memoria della rete, all'aumentare del numero di neuroni distrutti.

La procedura adottata è sempre la stessa: vengono presentati alla rete come stimoli esterni i pattern immagazzinati e in ogni prova si misura la prestazione ottenuta, determinata dalla sovrapposizione tra lo stato stabile raggiunto dalla rete e il pattern di memoria scelto.

La linea tratteggiata nella figura (6.5.2) si riferisce all'andamento della prestazione della rete in funzione del numero di neuroni rimasti intatti, in presenza della sola distruzione dei neuroni: non appena è raggiunto un livello critico di distruzione neurale, si verifica una brusca diminuzione della prestazione del sistema.

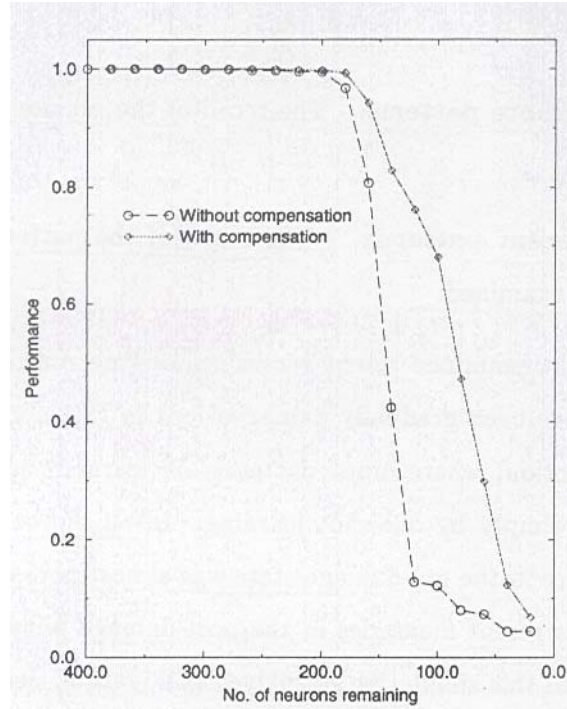


Figura 6.5.2: Prestazione nel richiamo in funzione della perdita neurale. (modificata da [22]).

Dal momento che tale andamento è in contrasto col tipico quadro clinico dell'atrofia corticale diffusa (nell'ambito del quale il declino delle facoltà della memoria è più graduale), viene ripetuto il medesimo processo di distruzione neurale introducendo la compensazione sinaptica, mediante la quale si rafforzano uniformemente le sinapsi dei rimanenti neuroni, in modo da compensare la diminuzione del campo h_i in ingresso ai neuroni.

Per ogni valore del fattore di distruzione $d \in (0,1)$, viene effettuata la compensazione sinaptica, moltiplicando l'ampiezza delle rimanenti sinapsi per il fattore di compensazione c , con $c = 1+dk/(1-d)$ e $k = 0.1+0.25d$. In questo caso, la diminuzione della prestazione verso livelli prossimi allo zero è meno ripida e si verifica per un intervallo più esteso di distruzione neurale, rispetto al caso di assenza di compensazione (fig. 6.5.2 linea superiore).

Esperimento 2 : Diversità nel richiamo delle memorie recenti e remote.

Per esaminare il richiamo delle memorie remote rispetto a quelle recenti, è richiesta una procedura più articolata, in quanto è necessario analizzare l'apprendimento e il richiamo prima e dopo che si è verificata la lesione nella rete.

Il protocollo adottato è composto di cinque differenti fasi:

1. **Apprendimento prima della lesione.** 20 pattern (memorie remote) sono immagazzinati, via connessioni esterne, in una rete di $N = 400$ neuroni , con $K = N$ sinapsi in ingresso per neurone. L'efficacia delle sinapsi esterne è tale da assicurare che tali pattern siano appresi con la massima efficienza (questo significa che l'overlap dello stato finale raggiunto dalla rete, mediato su 50 prove, è maggiore di 0.97) .
2. **Lesionamento diffuso.** A partire dal precedente stato di riferimento, si lesiona la rete, lasciando i neuroni rimanenti con $K' < K$ sinapsi entranti.

In realtà la lesione nella rete può essere effettuata in due modi:

- i) eliminando in modo casuale i neuroni insieme alle loro connessioni;
 - ii) lasciando i neuroni intatti, ma distruggendo una frazioni delle loro sinapsi.
3. **Apprendimento dopo la lesione.** Dopo la distruzione delle sinapsi e dei neuroni, un nuovo insieme di 20 pattern (memorie recenti) viene fatto apprendere alla rete.

4. **Richiamo dei pattern remoti dopo la lesione.** In questa fase si esamina il richiamo delle memorie apprese dalla rete prima della lesione.
5. **Richiamo dei pattern recenti dopo la lesione .** In questa fase si esamina il richiamo delle memorie apprese dopo la lesione.

Nelle figure (6.5.3) e (6.5.4) si riporta l'andamento della prestazione del sistema nelle due situazioni – a) eliminazione graduale dei neuroni, b) distruzione di una frazione del numero di sinapsi per neurone – in entrambi i casi si ha una migliore capacità nel richiamo delle memorie remote, rispetto a quelle recenti.

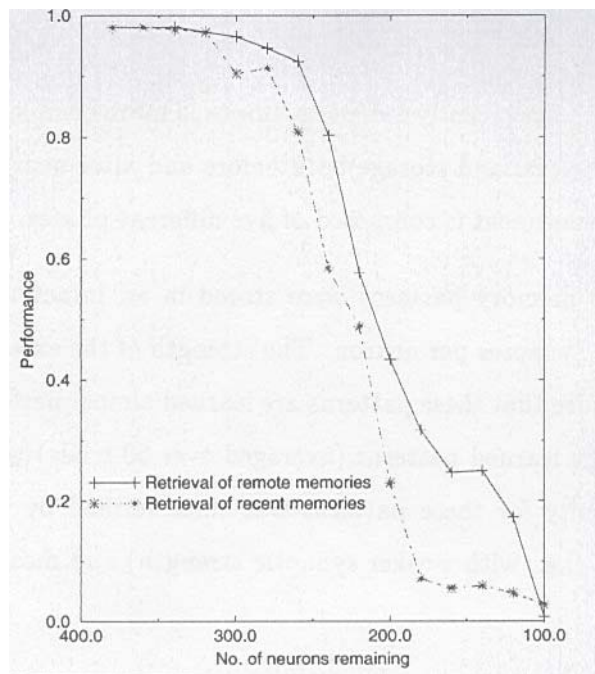


Figura 6.5.3: Prestazione nel richiamo delle memorie remote e recenti in funzione del numero di neuroni rimasti nella rete, in assenza di compensazione. (modificata da [22]).

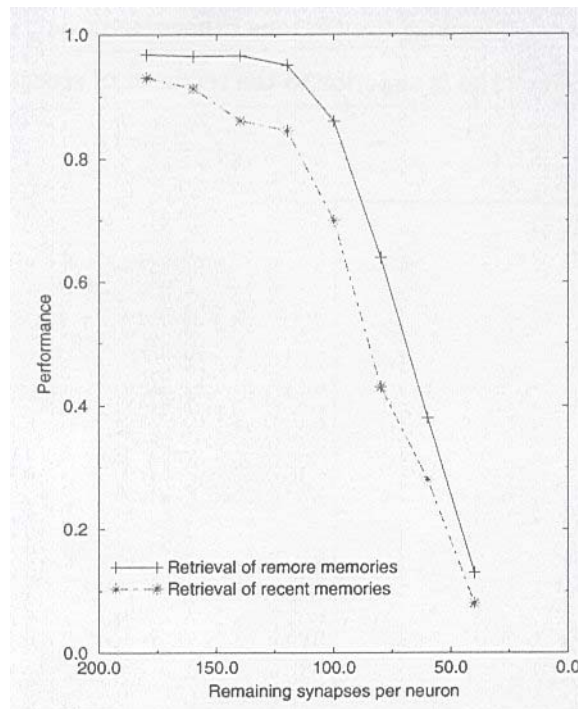


Figura 6.5.4: Prestazione nel richiamo delle memorie recenti e remote in funzione del numero di sinapsi rimanenti per neurone, in assenza di compensazione. (modificata da [22]).

Il richiamo di entrambi i tipi di memorie può essere migliorato introducendo la compensazione sinaptica, che mantiene il potenziale di membrana medio dei neuroni a valori precedenti il danneggiamento della rete e ripristina il valore ottimale della soglia neurale (fig. 6.5.5)

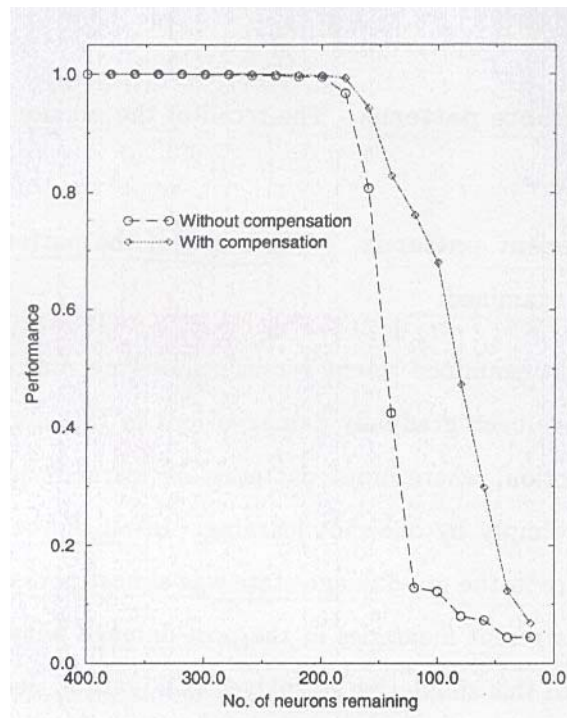


Figura 6.5.5 : Prestazione nel richiamo delle memorie remote e recenti in funzione del numero di sinapsi rimanenti per neurone, in presenza di compensazione sinaptica. (modificata da [22]).

Esperimento 3: Descrizione del gradiente temporale del deterioramento della memoria.

Nel tipo di esperimento che verrà di seguito descritto si studia il richiamo di memorie che vengono apprese in momenti successivi, caratterizzati da una lesione della rete sempre più grave. A tale scopo, si dividono 25 pattern in cinque insiemi, con lo stesso numero di elementi; si eseguono poi cinque prove: in ogni prova sono distrutte 25 sinapsi in ingresso a ciascun neurone e un insieme di 5 memorie viene presentato e immagazzinato nella rete. In questo modo, mentre il primo insieme è immagazzinato in una rete ancora piuttosto integra (con una connettività media di 175 sinapsi per neurone), l'ultimo insieme è immagazzinato in una rete che ha perso più della metà della sua originaria connettività interna (connettività media di 75 sinapsi per neurone).

Questo processo simula l'apprendimento di memorie lungo un intervallo di tempo in cui, in modo graduale, si verifica una perdita diffusa di connessioni sinaptiche.

Raggiunto lo stato finale, in cui ogni neurone ha la connettività di 75 sinapsi per neurone, si studia il richiamo di ciascuno dei cinque insiemi di memorie appresi in fase di diverso lesionamento della rete, per verificare l'esistenza di un gradiente temporale.

In assenza di compensazione sinaptica, la prestazione in memoria del sistema non mostra alcun gradiente temporale. Questo vuol dire che la rete non è in grado di richiamare nessun pattern, a qualsiasi insieme appartenga (fig. 6.5.6 linea in basso), e tantomeno di discriminare gli insiemi di memorie appresi in momenti successivi; se però viene impiegata una qualche strategia di compensazione, si ottiene sperimentalmente un gradiente temporale, cioè in questo caso la prestazione del richiamo delle memorie dipende dall'ordine temporale in cui sono state apprese e dal relativo livello di connettività della rete.

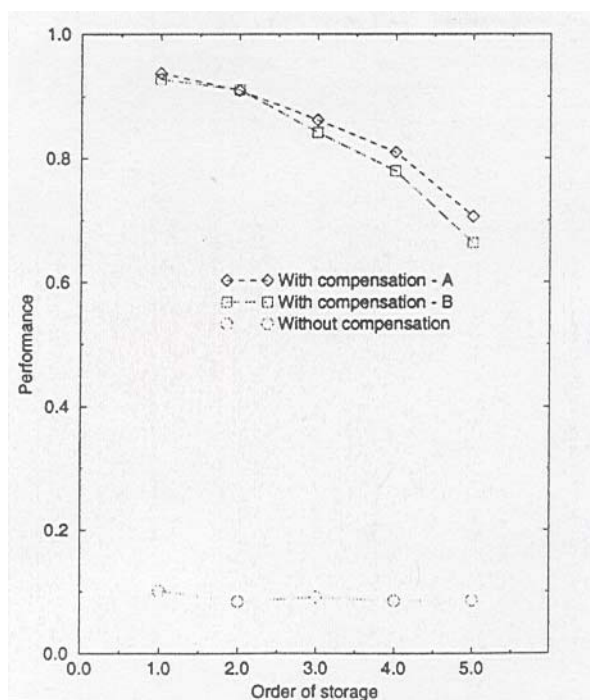


Figura 6.5.6: Prestazione nel richiamo di memorie immagazzinate nella rete con livelli diversi di degenerazione sinaptica. (modificata da [22]).

Esperimento 4: Errori positivi nel richiamo.

Per esaminare l'insorgenza di errori positivi nel richiamo, si presentano alla rete pattern che non fanno parte di quelli appresi. Quando si presenta alla rete uno di questi pattern, la rete può rimanere nel suo stato di attività spontanea (con bassa frequenza di emissione degli spike), il che indica una corretta risposta del sistema (assenza di riconoscimento del pattern presentato), oppure può convergere ad uno stato stabile che ha un'alta

sovrapposizione con uno dei pattern appresi; in questo caso il sistema risponde in modo scorretto con un falso riconoscimento.

Le simulazioni fatte con una rete alla quale gradualmente viene ridotto il numero di sinapsi per neurone, mostrano che la compensazione sinaptica incrementa significativamente l'insorgenza di un falso riconoscimento in una rete sottoposta a degenerazione sinaptica (vedi fig. 6.5.7).

Inoltre, confrontando le figure 6.5.5 e 6.5.7, si vede come una rete sottoposta a compensazione sinaptica può presentare un alto numero di falsi riconoscimenti, pur mantenendo il richiamo della memoria ad un buon livello, questa è una caratteristica negativa presente in tutte le reti che impiegano compensazione.

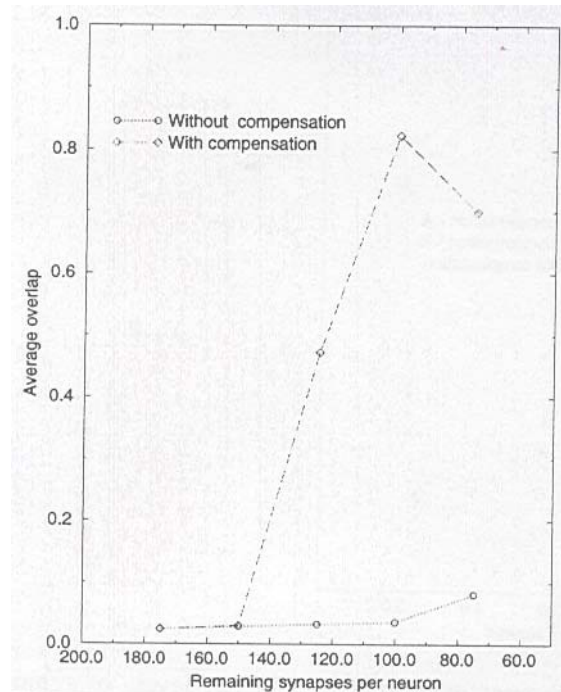


Figura 6.5.7: Incidenza di errori positivi al crescere della degenerazione sinaptica. (modificata da [22]).

6.6. Compensazione sinaptica locale

Nel paragrafo 5.4 di questo capitolo abbiamo descritto alcune tecniche di compensazione che, mantenendo costante l'area sinaptica totale per l'unità di volume (TSA), consentono alla rete neurale di conservare una buona prestazione nel richiamo della memoria, qualora la rete sia sottoposta a distruzione sinaptica. Si tratta di tecniche di compensazione globale e uniforme, che presentano due fondamentali inconvenienti:

- 1) Possono essere impiegate solamente quando i neuroni della rete sono sottoposti ad un processo di distruzione sinaptica uniforme (per ogni neurone viene distrutto lo stesso numero di sinapsi in ingresso). Diversamente, è conveniente che neuroni con diverso livello di distruzione sinaptica, sviluppino un fattore di compensazione adeguato alle condizioni locali cui sono sottoposti.
- 2) I meccanismi di compensazione globale possono essere realizzati nelle reti biologiche attraverso l'azione dei neuromodulatori, tuttavia la loro realizzazione non è semplice, dal momento che richiederebbe la conoscenza esplicita del livello di distruzione sinaptica presente nell'intera rete.

La soluzione a questi problemi è nel realizzare la compensazione sinaptica attraverso un meccanismo locale ([25]): una frazione d_i delle sinapsi in ingresso a ciascun neurone i viene distrutta, e le sinapsi rimanenti sono compensate mediante un fattore c_i , che ciascun neurone regola individualmente. Questo è equivalente ad eseguire la sostituzione:

$$J_{ij} \rightarrow c_i w_{ij} J_{ij} \quad \text{dove} \quad w_{ij} = 0,1 \quad e \quad w_i = 1 - d_i = \frac{\sum_j w_{ij}}{N}$$

Questo metodo interviene direttamente sul potenziale postsinaptico h_i in ingresso a ciascun neurone, e non richiede la conoscenza esplicita del livello globale o locale di distruzione sinaptica.

Il fattore di compensazione locale c_i si sviluppa dinamicamente in modo da mantenere il potenziale di membrana e l'attività neurale ai valori precedenti il danneggiamento della rete.

E' bene chiarire a questo punto che esistono due tipi di modificazioni sinaptiche:

- Modificazioni sinaptiche di tipo compensatorio, dipendenti dall'attività dei neuroni, che modificano tutte le sinapsi di un neurone contemporaneamente e in modo simile.
- Modificazioni sinaptiche di tipo Hebbiano, dipendenti dall'attività dei neuroni, come il **potenziamento a lungo termine** (LTP) o la **depressione a lungo termine** (LTD), che modificano ciascuna sinapsi in modo individuale.

Il primo tipo di modificazioni, che riguarda simultaneamente tutte le sinapsi di un neurone, ha lo scopo di mantenere l'integrità funzionale del richiamo della memoria nella rete; il secondo, ha il ruolo centrale nell'immagazzinamento di memorie e

nell'apprendimento. Entrambi i processi sono necessari per un funzionamento appropriato del cervello.

Sono molteplici i meccanismi biologici che prendono parte alle modificazioni sinaptiche che autoregolano l'attività dei neuroni:

- La regolazione up – down dei recettori ;
- La regolazione dei canali ionici della membrana ;
- Le modificazioni strutturali, dipendenti dall'attività dei neuroni, che aumentano o diminuiscono la crescita dei neuriti (termine con cui complessivamente si indicano dendriti e assoni).

Bisogna inoltre tenere presente che, mentre l'azione dei neurotrasmettitori può avere luogo in singole dendriti, la depolarizzazione della membrana regola simultaneamente la dimensione di tutti i coni e i neuriti di un dato neurone, secondo quanto affermato da Stuart e Sakmann in una ricerca nel 1994.

Tutti questi meccanismi, che agiscono su una lenta scala dei tempi, mirano a garantire l'omeostasi dell'attività neurale, cioè l'equilibrio organico in rapporto alle condizioni ambientali (temperatura, proprietà chimiche, ...).

Nei prossimi paragrafi presenteremo algoritmi di compensazione locale in due classi di modelli di memoria associativa: il modello di Tsodyks-Feigelman, nell'ambito del quale abbiamo precedentemente studiato la compensazione sinaptica globale, e il modello di Willshaw.

6.6.1. Compensazione locale nel modello di Tsodyks-Feigelman

La compensazione ha lo scopo di mantenere il potenziale postsinaptico in ingresso a ciascun neurone al valore precedente la distruzione delle sinapsi. Il profilo del potenziale postsinaptico può essere mantenuto con la conservazione dell'area sinaptica totale per unità di volume, moltiplicando le efficacie delle sinapsi rimaste per il fattore $c = 1/w$ ([21]).

Se però si vuole realizzare una compensazione che tenga conto dell'effettiva situazione in ingresso a ciascun neurone, deve essere definito un fattore di compensazione locale $c_i = 1/w_i$, che dipende dalla connettività locale $w_i = 1-d_i$.

Tale fattore, nel modello di T-F, soddisfa l'equazione differenziale :

$$\frac{dc_i}{dt} = kc_i(1 - \hat{w}_i c_i) \quad (6.6.1)$$

ove k è un parametro di velocità e w_i è una stima della connettività locale w_i .

Questa equazione viene discretizzata per essere usata nelle simulazioni:

$$c_i(t + \Delta t) = c_i(t) + \tau c_i(t)(1 - \hat{w}_i c_i(t)) \quad (6.6.2)$$

dove $\tau = k\Delta t$.

Per poter ricavare la stima nella connettività locale si utilizzano i momenti del potenziale postsinaptico h_i . Il momento primo, o valore medio, nel modello di T-F è nullo ($\langle h_i \rangle = 0$), qualsiasi sia lo stato imposto come stimolo iniziale al sistema.

Il momento secondo, o scarto quadratico medio, assume due diverse espressioni:

$$\langle h_i^2(w_i) \rangle = c_i^2 \hat{w}_i \langle h_i^2(w_i = 1) \rangle \equiv c_i^2 \hat{w}_i \langle R_i^2 \rangle \quad (6.6.3)$$

se lo stimolo iniziale è del tipo rumore casuale; oppure:

$$\langle h_i^2(w_i) \rangle = c_i^2 \hat{w}_i^2 \langle S_i^2 \rangle + c_i^2 \hat{w}_i \langle R_i^2 \rangle \quad (6.6.4)$$

se lo stimolo iniziale è uno dei pattern immagazzinati in memoria.

I due termini a secondo membro della equazione (5.6.4) sono rispettivamente il segnale e il rumore calcolati in assenza di distruzione sinaptica, cioè per $w_i = 1$.

Per realizzare la compensazione sinaptica nelle simulazioni, si procede eseguendo piccole variazioni nella distruzione delle sinapsi; per ogni intervallo Δd si presentano alla rete singolarmente le memorie immagazzinate leggermente modificate, e quando il sistema ha raggiunto un punto fisso, si misura il potenziale postsinaptico; quindi, mediando sui valori assunti dal campo h_i in tutte le prove di presentazione delle memorie, e utilizzando l'equazione (6.6.4) si ricava la stima w_i . Il valore della stima viene introdotto nell'equazione (6.6.2), mediante la quale si ricava il fattore di compensazione locale c_i che, determinando l'intensità delle efficacie sinaptiche ($J_{ij} \rightarrow c_i w_{ij} J_{ij}$), influenza il livello di prestazione della rete.

Nella figura 6.6.1 è riportata la prestazione della rete in funzione del fattore di distruzione in tre situazioni diverse: senza compensazione ($c_i=1$); con una compensazione locale che

conserva il TSA ($c_i = 1/w_i$); con una compensazione locale ottenuta mediante gli algoritmi definiti dalle equazioni (6.6.2) e (6.6.4). Come si vede, in quest'ultimo caso, si ottiene il risultato migliore.

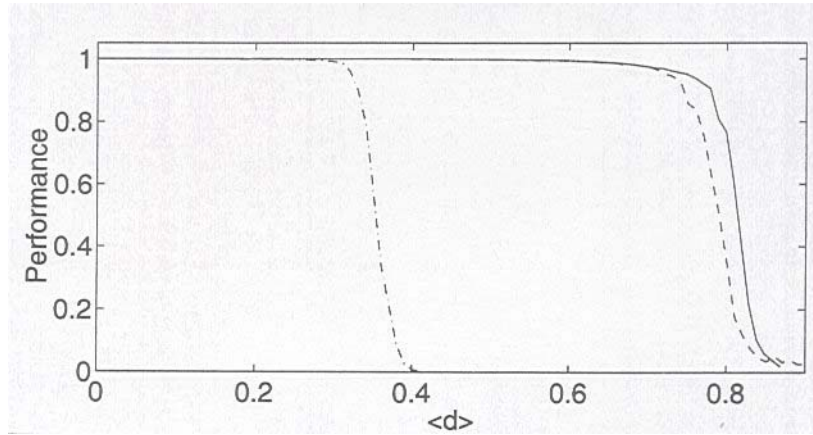


Figura 6.6.1: Prestazione in funzione del fattore di distruzione per una rete che utilizza l'algoritmo di compensazione locale del modello di T-F, attraverso le eq. (6.6.2) e (6.6.4). Il risultato, espresso dalla linea continua, è confrontato con la prestazione ottenuta col metodo di conservazione locale del TSA ($c_i = 1/w_i$, linea tratteggiata) e quella ottenuta senza alcuna compensazione ($c_i = 1$, linea punteggiata). I parametri della simulazione sono $N=1000$, $M=100$, $p=0.1$, $\tau = 0.25$, $\Delta d = 0.01$. (modificata da [25])

6.6.2. Compensazione locale nel modello di Willshaw

Un meccanismo di compensazione sinaptica più semplice deriva dal modello di Willshaw (1969) , nel quale i pattern di memoria sono immagazzinati nelle sinapsi eccitatorie mediante la regola:

$$J_{ij} = \frac{1}{Np} \Theta \left(\sum_{\mu=1}^M \eta_i^{\mu} \eta_j^{\mu} \right) \quad (6.6.5)$$

mentre l'espressione che dà l'aggiornamento dello stato è simile alla equazione (6.4.2). Ciascun neurone ha una soglia uniforme θ , minore di 1.

Nel modello di Willshaw diversamente dal caso T-F, al crescere del livello di distruzione sinaptica nella rete, nascono stati spuri per il sistema, caratterizzati da una frequenza elevata di emissione di potenziali di azione da parte dei neuroni. Queste deviazioni nel livello di attività neurale, rispetto ai valori assunti prima della lesione, non rendono possibile la stima della connettività w mediante equazioni simili a quelle usate nel modello T-F (equazioni 6.6.3 e 6.6.4).

D'altra parte, nel modello di Willshaw, il valore medio del campo è diverso da 0, quindi invece di stimare la connettività mediante i momenti del campo h_i e utilizzare il valore ottenuto nell'algoritmo di compensazione (equazione 6.6.1), possiamo usare direttamente le variazioni del campo stesso per correggere gli effetti dovuti alla distruzione sinaptica.

In questo caso l'equazione (6.6.1) è sostituita dalla equazione differenziale:

$$\frac{dc_i}{dt} = kc_i \left(1 - \frac{\langle h_i(t) \rangle}{\langle h_i(t=0) \rangle} \right) \quad (6.6.6)$$

Finché la dinamica rimane simile a quella della rete intatta, la 5.6.6 esprime qualcosa di molto simile alla conservazione del TSA ($c_i = 1/w_i$); quando però si ha un incremento del fattore di distruzione, aumenta il livello di attività della rete e nascono stati spuri che possono essere eliminati usando valori di compensazione minori di quelli dettati dall'algoritmo di conservazione del TSA (insensibile al livello di attività della rete). La figura (6.6.2) mostra il quadro riassuntivo della situazione.

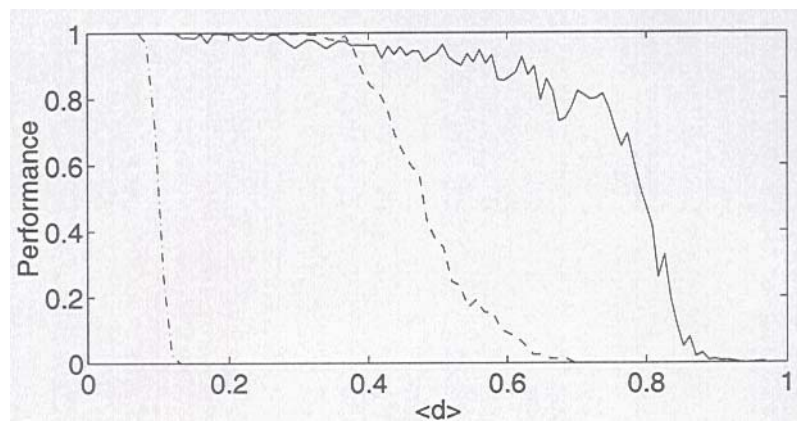


Figura 6.6.2: Prestazione in funzione del fattore di distruzione per una rete che utilizza l'algoritmo di compensazione locale del modello di Willshaw dato dalla eq. (6.6.6). Il risultato, espresso dalla linea continua, è confrontato con la prestazione ottenuta col

metodo di conservazione locale del TSA ($c_i = 1/w_i$, linea tratteggiata) e quella ottenuta senza alcuna compensazione ($c_i = 1$, linea punteggiata). I parametri della simulazione sono $N=1500$, $M=75$, $p=0.05$, $\tau=0.1$, $\Delta d=0.009$. (modificata da [25])

6.6.3. Velocità di compensazione e progressione della malattia di Alzheimer

Come abbiamo già rilevato nel paragrafo 6.4.2 i giovani pazienti di AD e quelli molti anziani presentano un quadro clinico con un rapido declino delle proprietà cognitive, mentre la maggior parte dei pazienti di AD mostra una situazione più graduale di deterioramento della memoria. Questa varietà nell'evoluzione della malattia può essere descritta nelle simulazioni in termini di una diversa velocità di compensazione .

Si considera una rete di Willshaw di $N = 1500$ neuroni, in cui vengono immagazzinate $M = 75$ memorie, con livello di attività $p = 0.05$. In ogni simulazione, ad ogni passo temporale (preso come unità di tempo), una frazione Δd di sinapsi è distrutta, e quelle che rimangono sono compensate mediante l'algoritmo rappresentato dalla equazione 6.6.6 (o meglio da una sua versione discretizzata); quindi si studia la prestazione della rete al variare del fattore di distruzione, per valori diversi della velocità di compensazione τ ; i risultati ottenuti sono illustrati nella fig. 6.6.3a: la curva più a sinistra, corrispondente ad una bassa velocità di compensazione ($\tau = 0.01$), può ben descrivere il quadro clinico di un paziente di AD molto anziano che presenta scarse risorse compensative; la curva più a destra, corrispondente ad una velocità di compensazione più alta ($\tau = 0.1$), descrive bene la situazione che si verifica in un paziente di AD giovane che, presumibilmente, ha un potente meccanismo di compensazione sinaptica.

I neurobiologi Cotman e Anderson (1988), studiando il fenomeno della crescita delle sinapsi in roditori che presentano lesioni dell'ippocampo, hanno trovato che la velocità della sinaptogenesi compensatoria diminuisce col progredire dell'età. I risultati di questi studi sono in accordo con quanto emerge dalla fig. 6.6.3b, dove si riporta l'andamento della prestazione della rete lesionata in funzione della velocità di compensazione τ , a fissato valore del fattore di distruzione d :

- per bassi livelli di distruzione ($d=0.4$) la prestazione del sistema è molto alta (sopra 0.9) ed è più o meno la stessa in un intervallo esteso di valori di τ ;

- quando la distruzione raggiunge valori elevati ($d=0.8$), la prestazione diminuisce e dipende in modo sensibile dal valore di τ .

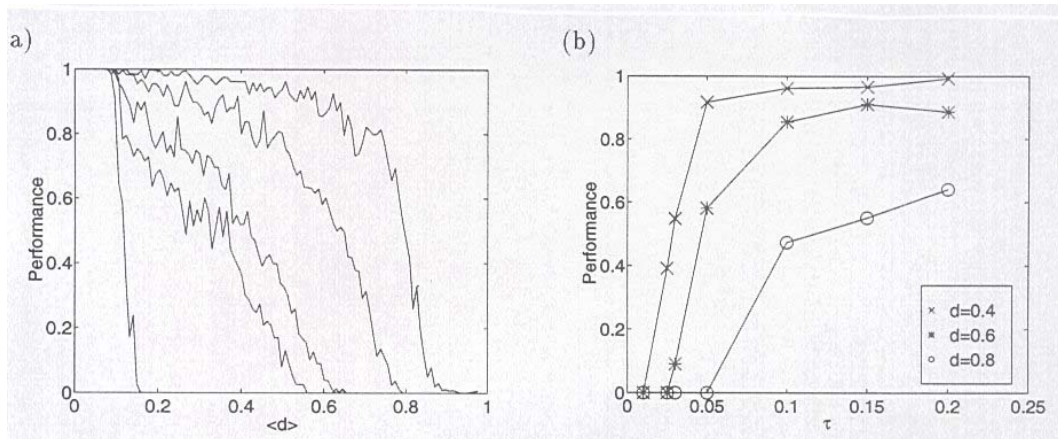


Figura 6.6.3: (a) Prestazione in funzione del fattore di distruzione per differenti velocità di compensazione. Le curve da sinistra a destra si riferiscono a valori crescenti di τ , $\tau=0.01;0.025;0.03;0.05;0.1$. $\Delta d=0.009$. (b) Prestazione in funzione della velocità di compensazione, per valori fissati di d . (modificata da [25])

6.6.4. Oscillazioni della memoria

Le simulazioni fatte nelle due classi di modelli di memoria associativa finora esaminati, portano in gran parte a risultati qualitativamente simili, tuttavia vi sono due importanti differenze.

In primo luogo, nel modello di T-F il deterioramento della prestazione della rete è omogeneo cioè tutte le memorie presentano lo stesso andamento nel richiamo; invece nel modello di Willshaw il richiamo di alcune memorie viene intaccato, mentre per altre è interamente preservato. In secondo luogo, mentre nel modello T-F quando un pattern di memoria svanisce, esso è perso per sempre, nel modello di Willshaw pattern di memoria persi possono essere adeguatamente richiamati, con una opportuna strategia di compensazione.

Nella figura 6.6.4 è mostrata l'evoluzione temporale dei parametri di sovrapposizione di quattro pattern di memoria, in una rete di Willshaw sottoposta a distruzione e compensazione. Mentre alcuni pattern possono svanire e non essere mai più richiamati

(figura in alto a sinistra), il richiamo di altri può subire oscillazioni (figura in alto a destra e in basso a sinistra), ed alcuni possono essere richiamati dopo un certo intervallo (figura in basso a destra) per essere poi definitivamente perduti.

Questi risultati indicano che gli studi computazionali delle patologie cerebrali ci consentono di capire meglio come lavora il cervello che presenta delle lesioni; nell'esempio precedente vengono presentate alcune forme di oscillazioni della memoria, che possono ben descrivere la diversa evoluzione di un possibile deterioramento mentale.

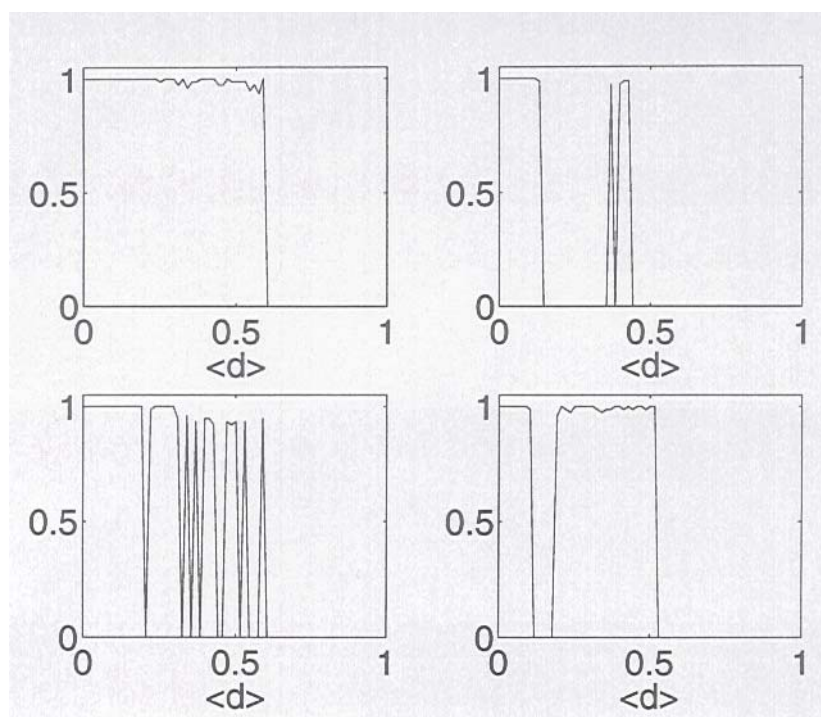


Figura 6.6.4: Parametri di overlap di singoli pattern di memoria. I valori impiegati nella simulazione sono $\Delta d = 0.015$ e $\tau = 0.05$. (modificata da [25])

6.7. Regolazione neurale e mantenimento della memoria.

I meccanismi di compensazione sinaptica globale e locale che sono stati descritti non sono altro che esempi di un fenomeno più generale che va sotto il nome di **regolazione neurale** (NR), mediante il quale si può descrivere una delle capacità cognitive fondamentali, ovvero il mantenimento delle memorie acquisite.

Nella memoria a lungo termine le memorie apprese possono essere mantenute per periodi di tempo molto lunghi, anche per una vita intera, e uno dei dogmi fondamentali delle

neuroscienze è che l'immagazzinamento durante l'apprendimento possa avvenire nel cervello attraverso modificazioni specifiche, a lungo termine, delle efficacie sinaptiche.

D'altra parte il ricambio metabolico delle sinapsi è un fenomeno molto diffuso in tutto il sistema nervoso, come risulta dagli studi di Goelet (1986), Lisman (1994), Wolff (1995), e le sinapsi sono entità plastiche soggette a continue modificazioni.

Come possono dunque le memorie essere mantenute per periodi molto lunghi? Si sarebbe portati a ritenere che questo possa avvenire se le efficacie sinaptiche rimangono inalterate nel tempo, tesi sostenuta in alcuni lavori sull'argomento.

Horn et al. ([26]) propongono una interessante alternativa in cui il mantenimento delle memorie viene ottenuto nonostante l'alterazione dei valori sinaptici, ovvero le sinapsi pur cambiando dinamicamente riescono a mantenere la codifica delle memorie apprese.

Il meccanismo da loro proposto, definito regolazione neurale, è un processo di 'stabilizzazione dinamica' delle sinapsi (si veda anche il lavoro di Lee Kavanau 1994 [31]).

Nel modello si assume che vi siano due distinti modi di attività nel cervello :

- l'apprendimento Hebbiano, che modifica la singola sinapsi, basato sull'attività della coppia di neuroni presinaptico e postsinaptico;
- il meccanismo di regolazione neurale, mediante il quale il neurone può regolare il livello complessivo degli input sinaptici (cioè il suo potenziale postsinaptico medio) modificando simultaneamente di un fattore comune il peso di tutte le sinapsi entranti nel neurone.

La regolazione neurale si deve ritenere un processo ben distinto, che complementa i cambiamenti sinaptici hebbiani che si verificano durante l'apprendimento.

Nelle prossimi paragrafi si esamineranno i seguenti argomenti:

- 1) Presentazione del modello di memoria usato per studiare il fenomeno NR dal punto di vista computazionale e descrizione della realizzazione del ricambio metabolico delle sinapsi;
- 2) Analisi di studi computazionali di regolazione neurale in presenza e in assenza di limiti sinaptici;
- 3) Discussione del significato biologico dei risultati ottenuti.

6.7.1. Il modello

La regolazione neurale viene studiata nell'ambito di una rete di memoria associativa eccitatoria ed inibitoria del tipo Tsodyks-Feigelman, con N neuroni eccitatori, M pattern di memoria e livello di codifica $p \ll 1$.

L'efficacia sinaptica iniziale J_{ij} ($t=0$) tra il neurone presinaptico j e il neurone postsinaptico i è scelta in modo Hebbiano:

$$J_{ij}(t=0) = \frac{1}{Np} \sum_{\mu=1}^M \eta_i^{\mu} \eta_j^{\mu} \quad (6.7.1)$$

dove η_i^{μ} sono i pattern di memoria immagazzinati.

Lo stato di attività V_i del neurone i-esimo è aggiornato seguendo la regola:

$$V_i(t'+\Delta t') = G(h_i(t') - \theta) \quad (6.7.2)$$

dove t' indica la scala dei tempi dell'aggiornamento della rete nelle prove di richiamo nella memoria, θ è la soglia del neurone e $G(x)$ è la funzione sigmoide.

Il campo locale o potenziale di membrana dell'i-esimo neurone è dato da:

$$h_i(t') = h_i^e(t') - \gamma Q(t') + I_i \quad (6.7.3)$$

esso include il contributo eccitatorio Hebbiano di tutti gli altri neuroni dato da:

$$h_i^e(t') = \sum_{j \neq i}^N J_{ij} V_j(t') \quad (6.7.4)$$

un impulso esterno I_i , e un contributo dovuto all'inibizione proporzionale alla attività totale dei neuroni eccitatori:

$$Q(t') = \frac{1}{Np} \sum_j^N V_j(t') \quad (6.7.5)$$

Come al solito, la prestazione del sistema, ovvero la qualità del richiamo in ogni prova, è misurata dai parametri di sovrapposizione:

$$m^{\mu}(t') = \frac{1}{Np(1-p)} \sum_{i=1}^N (\eta_i^{\mu} - p) V_i(t') \quad (6.7.6)$$

6.7.2. Deterioramento sinaptico e regolazione neurale.

Le sinapsi sono entità plastiche soggette a continue modificazioni e sono interessate da processi di ricambio metabolico che portano ad un graduale indebolimento delle loro efficacie.

Tale deterioramento sinaptico viene modellizzato mediante la:

$$J_{ij}(t + \Delta t) \rightarrow (1 - \varepsilon_{ij})J_{ij}(t) \quad (6.7.7)$$

dove t indica una scala dei tempi molto più lenta rispetto a t' . Per semplificare i calcoli si sceglie $\ln(1-\varepsilon_{ij})$ normalmente distribuita con media $-\varepsilon$ e varianza σ_ε .

Il rafforzamento sinaptico risultante dalla regolazione neurale è rappresentato da:

$$J_{ij}(t + \Delta t) \rightarrow c_i J_{ij}(t) \quad (6.7.8)$$

dove per il fattore di regolazione c_i , che corregge il valore di tutte le connessioni sinaptiche eccitatorie che si proiettano sul neurone i , si assume l'espressione:

$$c_i = 1 + \tau \tanh \left[k \left(1 - \frac{\langle h_i^e(t) \rangle}{H_i^e} \right) \right] \quad \text{con} \quad H_i^e = \langle h_i^e(t=0) \rangle \quad (6.7.9)$$

k e τ sono costanti di velocità.

Questa scelta del fattore c_i mantiene il campo medio in ingresso al neurone vicino al suo valore iniziale H_i^e , come si può vedere se si fa una approssimazione lineare per piccole variazioni del campo. La scelta della funzione \tanh ha l'effetto di limitare le brusche variazioni del campo aumentando la stabilità della dinamica della rete.

Nelle simulazioni numeriche sono stati usati i valori $k=10$ e $\tau=0.01$.

Un metodo simile a quella della regolazione neurale è quello della distruzione e compensazione sinaptica che abbiamo esaminato nel contesto del modello della malattia di Alzheimer; in tale ambito abbiamo visto come la distruzione graduale delle sinapsi porta inevitabilmente alla rottura del sistema di memoria e la compensazione pospone l'insorgere dello stato critico di non capacità di richiamo.

Nella situazione che stiamo ora esaminando l'interesse principale è nel vedere se, sottoponendo le sinapsi ad un graduale deterioramento, il sistema di memoria continua a funzionare. Per poter fare questo si fanno variare i pesi sinaptici di piccole quantità discrete, permettendo al loro valore di variare in un intervallo finito e limitato $[B^-, B^+]$.

Se la dinamica del sistema porta ad un valore $J_{ij} < B^-$, la sinapsi è dichiarata inattiva e J_{ij} è posto uguale a 0, se la dinamica porta a $J_{ij} > B^+$ il valore J_{ij} è posto uguale a B^+ , che rappresenta il limite superiore alla forza che una sinapsi può raggiungere nelle reti biologiche reali.

Negli esperimenti di simulazione vengono eseguiti passi successivi di diminuzione e mantenimento delle efficaci sinaptiche; ogni passo di iterazione, assunto come unità di tempo, è costituito dalle seguenti fasi:

- 1) mediante l'equazione 6.7.8 si esegue un indebolimento sinaptico diminuendo le J_{ij} ;
- 2) si presentano alla rete stimoli casuali e, dopo che il sistema ha raggiunto i suoi stati stabili (attrattori), si misura il campo medio in ingresso a ciascun neurone;
- 3) dopo aver mediato su molti stimoli presentati in ingresso alla rete, vengono calcolati i nuovi valori di c_i mediante l'equazione 6.7.9, e di conseguenza vengono modificati i pesi sinaptici;
- 4) mediante l'equazione 6.7.6 viene calcolato il livello di prestazione della rete, prima di eseguire la successiva diminuzione dei pesi sinaptici.

6.7.3. Mantenimento e proprietà di normalizzazione

Con il mantenimento del campo locale medio in ingresso ai neuroni, il metodo NR previene la rapida perdita di memoria che altrimenti si verificherebbe in seguito al decadimento sinaptico. Tuttavia occorre fare una distinzione: se il decadimento sinaptico è uniforme (tutte le sinapsi sono indebolite allo stesso modo), la regolazione neurale riesce a mantenere la prestazione della rete a buoni livelli, mentre un procedimento di decadimento non uniforme porta ad uno squilibrio fra i pesi sinaptici che produce un tempo di vita finito della rete, indicato con t_c .

In quest'ultimo caso si può esaminare la dipendenza del tempo di vita della rete dalla non uniformità della degradazione sinaptica; se le sinapsi sono illimitate ($B^- = 0$, $B^+ = \infty$), l'andamento è quello riportato in figura 6.7.1: non appena il livello di rumore dovuto al ricambio metabolico delle sinapsi aumenta, il tempo di vita della rete rapidamente decresce.

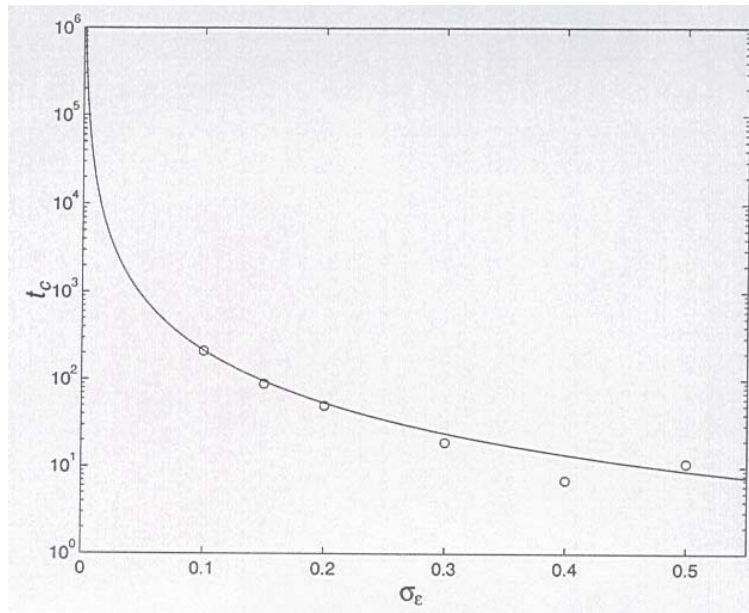


Figura 6.7.1: Andamento del tempo di vita critica della rete, ovvero il tempo oltre il quale la prestazione collassa, in funzione del livello di rumore del decadimento sinaptico σ_ϵ . Sono mostrati sia i risultati sperimentali (piccoli cerchi) sia quelli analitici (linea continua). $N=1000$, $M=50$, $p=0.05$, $B^- = 0$, $B^+ = \infty$. (modificata da [26])

Prima di studiare il mantenimento della prestazione del sistema mediante NR quando le sinapsi sono limitate descriviamo la proprietà di normalizzazione della regolazione neurale, cioè la sua capacità di contrastare la formazione di attrattori patologici.

Col termine di **attrattori patologici** indichiamo pattern di memoria fortemente impressi nella matrice sinaptica (corrispondenti ad elevati valori di J_{ij}) che dominano tutti gli altri pattern immagazzinati. Tali attrattori possono essere generati quando vengono utilizzati algoritmi di apprendimento che impiegano una doppia dinamica di aggiornamento dei neuroni e delle sinapsi ([26]).

Supponiamo che ad un certo istante di tempo tali attrattori patologici si siano formati e che il sistema si trovi con una matrice delle efficacie sinaptiche data da:

$$J_{ij}(t) = \frac{1}{Np} \sum_{\mu=1}^M g^\mu \eta_i^\mu \eta_j^\mu \quad (6.7.10)$$

dove alcune delle memorie sono codificate con pesi g^μ maggiori di 1 .

Se in questa situazione viene applicata la regolazione neurale, che permette al sistema di evolvere attraverso cicli successivi di decadimento e mantenimento sinaptico, gli attrattori patologici sono eliminati come mostrato nella figura 6.7.2 .

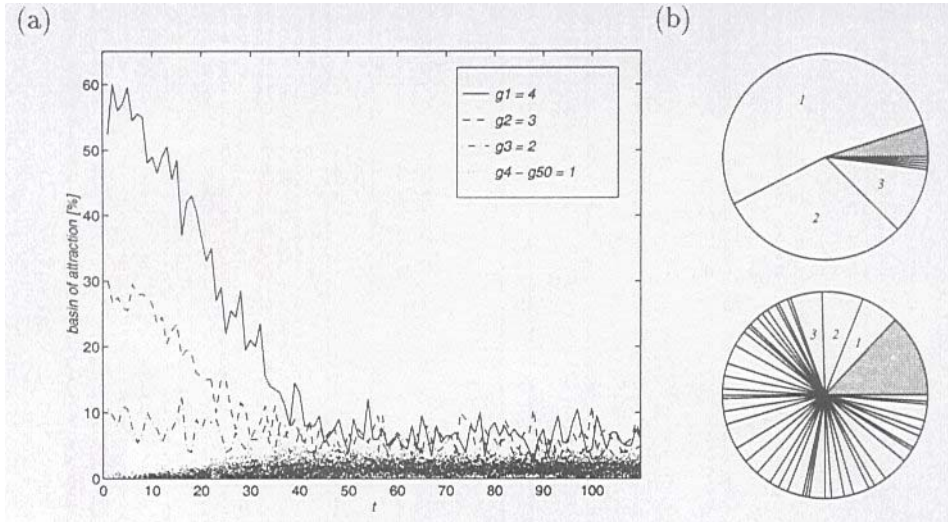


Figura 6.7.2: (a) Ampiezza dei bacini di attrazione delle memorie misurata in termini della percentuale di richiami delle singole memorie. 50 memorie sono immagazzinate nel sistema, tre di queste hanno peso $g = 4, 3, 2$ e tutte le altre $g = 1$. I parametri della rete sono quelli di fig. 6.7.1, con $\varepsilon = 0.005$ e $\sigma_\varepsilon = 0.005$. (b) Quote dello spazio di memoria (relative ai bacini di attrazione) all'inizio (figura superiore) e alla fine (figura inferiore) della simulazione. L'applicazione di stimoli casuali in ingresso porta il sistema alternativamente o alle memorie codificate o all'attrattore nullo (zona grigia) nel quale tutta l'attività si ferma. (modificata da [26])

Inizialmente gli attrattori patologici, ovvero le memorie con i pesi maggiori, dominano la distribuzione dei bacini di attrazione; con l'attivazione della regolazione neurale il loro peso viene gradualmente ridotto fino a raggiungere una quasi omogeneità nella dimensione dei bacini.

6.7.4. Mantenimento a lungo termine in presenza di sinapsi limitate.

La proprietà di normalizzazione può essere mantenuta qualora vengano impiegate sinapsi limitate, e inoltre, se si pone un appropriato limite superiore alla efficacia sinaptica, le

memorie immagazzinate sono mantenute dalla rete per intervalli di tempi molto lunghi, anche in presenza di un continuo ricambio sinaptico.

Una spiegazione intuitiva è che, se il sistema è sottoposto ad un processo di decadimento – mantenimento sinaptico per lungo tempo, è come se le sinapsi eseguissero un *random walk* con limiti. Se il limite superiore sinaptico è sufficientemente piccolo, il numero di sinapsi grandi (ovvero con un valore elevato della efficacia) conservato dal meccanismo NR sarà più alto del numero minimo di sinapsi richiesto per mantenere la prestazione della memoria.

E' questo il caso che si presenta se nelle simulazioni scelgo il valore $B^+ = 3/Np$ (vedi fig. 6.7.3); se si sceglie un valore più grande $B^+ = 8/Np$, la regolazione neurale con maggiore difficoltà riesce a mantenere ad un livello costante i potenziali postsinaptici medi dei neuroni e la prestazione diminuisce nel tempo.

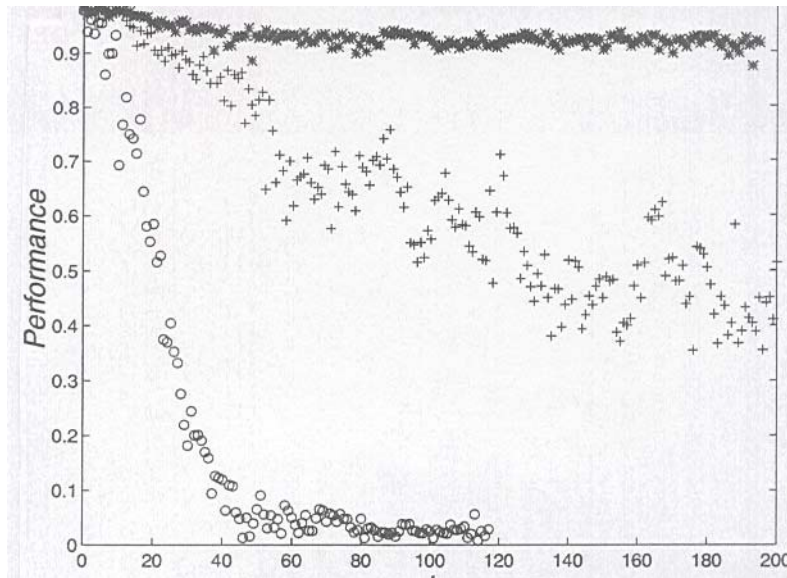


Figura 6.7.3: *Effetto dei limiti sinaptici. I piccoli cerchi indicano la prestazione della rete senza limiti sinaptici, $B^+ = \infty$. Il simbolo “+” indica la prestazione della rete con $B^+ = 8/Np$ (cioè 8 volte la dimensione di una sinapsi che immagazzina una memoria a $t = 0$), mentre il simbolo “*” corrisponde al caso $B^+ = 3/Np$. Gli altri parametri della simulazione sono $N = 500$, $M = 25$, $p = 0.075$, $\varepsilon = 0.005$, $\sigma_\varepsilon = 0.2$. (modificata da [26])*

La possibilità che la rete possa essere stabile, cioè continui ad esibire una elevata prestazione nel richiamo, è ulteriormente accresciuta se viene posto un limite di vitalità

sinaptica $B^- > 0$. In tal caso, le sinapsi il cui valore diminuisce al di sotto di B^- muoiono e il loro valore è posto a zero. Questo processo di eliminazione sinaptica selettiva contribuisce a preservare la prestazione della rete perché le sinapsi con grandi valori iniziali hanno possibilità maggiore di sopravvivere delle sinapsi con valori iniziali piccoli. L'importanza del mantenimento di sinapsi con valori iniziali molto grandi è chiara, dal momento che esse codificano un grande numero di memorie e quindi sono più significative di sinapsi con piccoli valori iniziali, che hanno un contenuto informativo minore.

Il processo di selezione sinaptica è descritto nella figura 6.7.4a, da cui si ricava che una frazione significativamente maggiore di sinapsi grandi rispetto a quelle piccole è conservata dall' algoritmo NR all'evolvere del tempo. I risultati riportati sono stati ottenuti studiando con metodi numerici l'evoluzione di un singolo neurone le cui sinapsi sono state sottoposte ad una serie di cicli NR, mantenendo fissata la somma totale dei pesi sinaptici. La diminuzione del numero delle sinapsi in funzione del tempo è molto simile a quella osservata negli esperimenti di neurobiologia effettuati da Rakic sui primati fra la fine degli anni '80 e l'inizio degli anni '90.

La predisposizione alla selezione di sinapsi a grande valore iniziale dipende dal modello di decadimento sinaptico impiegato. La figura 6.7.4b mostra che il processo selettivo è più accentuato in presenza di deterioramento sinaptico additivo, ovvero:

$$J_{ij}(t + \Delta t) \rightarrow J_{ij}(t) - \varepsilon_{ij} \quad (6.7.11)$$

invece che moltiplicativo (regola 6.7.7), come adottato nel modello.

Si può ipotizzare che dal punto di vista biologico reale, il deterioramento sinaptico sia una via di mezzo fra questi due meccanismi estremi di decadimento.

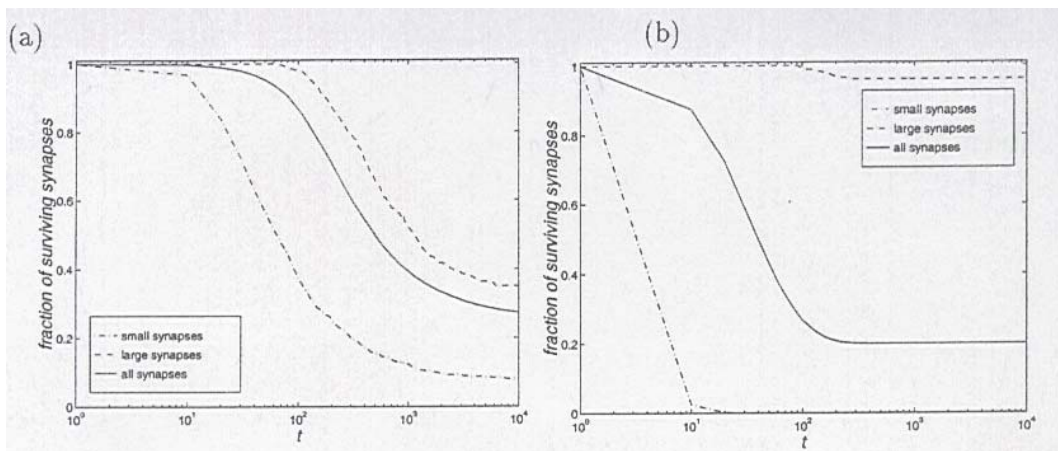


Figura 6.7.4: *Frazione di sinapsi rimanenti in un neurone sottoposto a decadimento sinaptico e cicli di NR. (a) In presenza di decadimento sinaptico moltiplicativo. $\varepsilon = 0.01$, $\sigma_\varepsilon = 0.1$. (b) In presenza di decadimento sinaptico additivo. $\varepsilon = 0.001$, $\sigma_\varepsilon = 0.001$. Il neurone simulato ha 10.000 sinapsi, i cui valori iniziali seguono la tipica distribuzione dei valori sinaptici di un neurone appartenente ad una rete di $N = 500$ neuroni che immagazzina 25 memorie con $p = 0.4$. I limiti sono $B^+ = 10/Np$ e $B^- = 0.5/Np$. Le piccole sinapsi cui si fa riferimento immagazzinano una sola memoria, quelle grandi sette memorie. (modificata da [26])*

6.7.5 Quadro riassuntivo.

Dal punto di vista biologico le sinapsi subiscono modificazioni che nel giro di alcune settimane le rinnovano completamente. Il modello proposto per la descrizione del ricambio sinaptico include: un modello di apprendimento di tipo Hebbiano (rappresentato dalla 6.7.1) , un deterioramento sinaptico di tipo moltiplicativo (rappresentato dalla 6.7.7) e cicli di regolazione neurale (effettuati mediante le 6.7.8 e 6.7.9).

L'obiettivo principale del modello illustrato è quello di realizzare un tipo di evoluzione sinaptica che, in presenza del decadimento delle efficaci sinaptiche, riesca a mantenere le memorie codificate durante l'apprendimento.

Se la varianza del decadimento diventa troppo grande (decadimento non uniforme) il mantenimento sinaptico effettuato dalla regolazione neurale fallisce; infatti anche se ciascun passo di deterioramento sinaptico ha una varianza piccola, tuttavia la varianza complessiva può crescere rapidamente nel tempo e portare alla distruzione del sistema. Esiste un tempo critico, rapidamente decrescente all'aumentare di σ_ε (σ_ε viene definito 'rumore di decadimento'), oltre il quale la distribuzione dei pesi sinaptici prodotta dal processo di deterioramento diventa così ampia che il sistema perde le sue memorie (vedi fig. 6.7.1).

Per tempi brevi, $t < t_c$, il metodo NR compensa la perdita delle efficacie sinaptiche e contribuisce a normalizzare il richiamo di memoria eguagliando i bacini di attrazione dei pattern immagazzinati e prevenendo la formazione di attrattori patologici.

Per tempi lunghi, $t > t_c$, se la rete ha sinapsi illimitate, perde la sua capacità di memoria.

Il rimedio a tale problema è nel limitare appropriatamente le sinapsi (vedi figura 6.7.3); in questo caso durante il processo di regolazione neurale alcune sinapsi vengono eliminate mentre le altre si avvicinano al valore massimo che possono assumere e rimangono in tale stato, realizzando il mantenimento a lungo termine.

Il mantenimento della memoria può quindi essere raggiunto anche se le sinapsi non hanno il valore originario assunto al momento della codifica delle memorie ($J_{ij}(t=0)$).

Si osservi che l'algoritmo di regolazione neurale trasforma la rete gradualmente, portandola da una situazione in cui le sinapsi sono continue (ovvero possono assumere un intervallo continuo di valori) ad una situazione di distribuzione sinaptica binaria; in questo modo può essere realizzato biologicamente il 'clipping' sinaptico descritto da Sompolinsky nel contesto del modello di Hopfield ([2]):

se si parte dalla matrice sinaptica introdotta da Hopfield e la si sottopone a 'clipping', attribuendo zero a quelle sinapsi il cui valore è minore di una certa soglia e ± 1 alle sinapsi sopra la soglia, la riduzione della *profondità analogica*, ovvero del numero dei possibili valori che la sinapsi può assumere, produce una riduzione sorprendentemente piccola della capacità³ di immagazzinamento delle memorie e della qualità del richiamo della rete.

³ Si definisce capacità di una rete neurale ad attrattori il numero massimo di pattern che possono essere immagazzinati stabilmente ovvero in modo da essere correttamente richiamabili. Nel capitolo sesto di [2] sono presentate le possibili stime teoriche del valore della capacità.

CAPITOLO 7

SCHIZOFRENIA

La schizofrenia è senz'altro il più complesso dei disordini mentali e da quando Kraepelin l'ha descritta come sindrome unitaria è stata considerata un disturbo a forte connotazione organica.

L'ipotesi di una alterazione strutturale del cervello come causa del quadro clinico caratteristico della malattia è sostenuta dal carattere gravemente destrutturante del disturbo, dall'analoga sintomatologia con alcune psicosi a dimostrata base organica e dalla scarsa influenzabilità del quadro clinico da fattori psicologici.

L'interpretazione della schizofrenia come malattia organica cerebrale ha stimolato, fin dall'inizio del secolo, una lunga serie di lavori finalizzati ad identificare la lesione o le lesioni del cervello che potessero essere legate eziopatologicamente all'insorgere della malattia. In questo contesto gli studi sulle alterazioni morfologiche, disponibili in seguito all'introduzione di metodi di indagine sempre più sofisticati, giocano un ruolo importante in quanto hanno permesso di collegare le lesioni strutturali alle alterazioni funzionali ed entrambe al quadro clinico della malattia.

Parallelamente allo sviluppo di questa 'ipotesi lesionale' della schizofrenia, a partire dalla fine degli anni 80, un sempre più vasto numero di neuroriceratori di formazione diversa (psichiatri, fisici, matematici, psicologi) hanno sviluppato modelli di reti neurali, nei quali l'induzione di particolari lesioni ha prodotto comportamenti dinamici che possono costituire efficaci metafore descrittive di alcune manifestazioni psicotiche tipiche della schizofrenia.

In particolare la nostra attenzione si è rivolta ad un modello computazionale di rete ANN, basato su una ipotesi formulata dal neuropsichiatra Stevens, che cerca di spiegare la patogenesi della schizofrenia.

7.1 Modellizzazione neurale della schizofrenia

Come ampiamente riportato nel capitolo quarto i sintomi clinici della schizofrenia si possono dividere in positivi e negativi. Alla prima categoria appartengono fra l'altro deliri, allucinazioni, linguaggio disorganizzato e comportamento bizzarro; alla seconda appartengono appiattimento affettivo, compromissione dell'attenzione, povertà di pensiero e linguaggio.

La patogenesi di queste manifestazioni psicotiche è tuttora sconosciuta. Molte teorie sono sorte basate su osservazioni neuropatologiche, sull'azione di alcuni farmaci antipsicotici, e sulle idee che si sono formate nel corso degli anni circa le relazioni fra cervello e comportamento. Oggi la più accreditata spiegazione biochimica della patofisiologia della schizofrenia è l' 'ipotesi dopamina' , che sostiene la coesistenza di una attività ipodopaminergica nel sistema mesocorticale, risultante nei sintomi negativi, e un'attività iperdopaminergica nel sistema mesolimbico, risultante nei sintomi positivi.

Tecniche di visualizzazione strutturale e funzionale in vivo e studi neuroanatomici postmortem forniscono una ampia evidenza del coinvolgimento di specifiche regioni del cervello nella schizofrenia, come le aree prefrontali, i lobi temporali, i circuiti di collegamento temporo-limbico e quelli sottocorticali connessi a tali regioni.

Nella modellizzazione neurale della schizofrenia si distinguono due itinerari principali: uno riflette l'ipotesi che i sintomi positivi nascano in seguito a lesioni temporo-frontali, l'altro quella che i sintomi negativi siano il risultato di anomalie presenti nelle zone prefrontali. La prima strada, intrapresa da Hoffman, si è concentrata sulla modellizzazione dei sintomi positivi nell'ambito di reti neurali ad attrattori.

Altri ricercatori, come Cohen e Servant-Schreiber, hanno presentato reti connessionistiche basate su una feed forward back propagation, che possono simulare prestazioni normali o di tipo schizofrenico in alcuni compiti collegati all'attenzione e al linguaggio. Nell'ambito di un modello che descrive le funzioni della corteccia prefrontale, essi dimostrano che alcuni deficit funzionali possono nascere dagli effetti neuromodulatori della dopamina.

7.2 Eliminazione sinaptica e sorgenti parassite

Una pubblicazione di Hoffman ([9]) probabilmente segna l'inizio dell'era della modellizzazione neurale della schizofrenia. In questo lavoro Hoffman ipotizza che la modificazione della connettività in una rete neurale ad attrattori del tipo Hopfield, può

avere come conseguenza patologica la formazione di sorgenti parassite, che si possono collegare a manifestazioni cognitive e percettive assimilabili ai deliri e alle allucinazioni tipiche della schizofrenia.

Questi stati parassiti sono attrattori spuri che vengono generati quando la rete diventa sovraccarica, ovvero la sua capacità di memoria eccede un certo valore limite; in questo caso si ha una brusca perdita di qualsiasi capacità di richiamo della memoria nel sistema. Tale sovraccarico di memoria presumibilmente si verifica nel cervello di un individuo affetto da schizofrenia come risultato di un insieme di cambiamenti neurodegenerativi.

Il fatto che il delirio insorga in modo inevitabile e venga evocato spontaneamente, a volte in presenza di stimoli apparentemente irrilevanti, ha indotto Hoffman a ritenere che esso sia riferito all'esistenza di un attrattore con un largo e profondo bacino.

Anche le allucinazioni sarebbero collegate alla presenza di stati parassiti. L'allucinazione è un disturbo che consiste in una alterazione della percezione che si verifica in assenza di uno stimolo esterno (sentire una voce o vedere un'immagine non presenti realmente). La differenza fra un fenomeno allucinatorio e una normale immagine è che il primo viene sperimentato dalla persona come incontrollabile ed estraneo al patrimonio dell'esperienza reale, proprio come uno stato parassita è uno stato della memoria non appreso, non familiare.

Studi sullo sviluppo evolutivo del cervello umano rivelano che le sinapsi nella corteccia sono progressivamente ridotte durante la fanciullezza e l'adolescenza, con una parallela riduzione del metabolismo cerebrale (la densità sinaptica è uno dei fattori primari che determinano l'attività metabolica locale). L'eliminazione delle sinapsi in alcune regioni come quella prefrontale continua per un lungo periodo di tempo che si estende fino alla tarda adolescenza. Dal momento che il periodo più probabile per l'insorgenza della schizofrenia è proprio la tarda adolescenza e l'inizio dell'età adulta, ci si è chiesti se una eccessiva eliminazione sinaptica possa avere effetti patologici sulla elaborazione delle informazioni nella corteccia e costituire la base strutturale dei sintomi psicotici positivi.

Per chiarire questa questione, Hoffman ha preso in considerazione simulazioni di reti neurali sottoposte a graduale eliminazione delle connessioni sinaptiche.

Si considera una rete di 100 neuroni disposti su un reticolo 10×10 , alla quale vengono fatti apprendere in modo hebbiano 9 pattern. Successivamente si diminuisce gradualmente il numero delle sinapsi; la sinapsi J_{ij} è eliminata solo se:

$$|J_{ij}| < p \times D_{ij} \quad (7.1.1)$$

dove D_{ij} indica la distanza nel reticolo tra i neuroni i e j e p è il fattore di eliminazione. La regola di eliminazione sinaptica (7.1.1) riflette una forma di darwinismo neurale in cui ogni neurone compete con gli altri per la formazione di connessioni (come suggerisce Edelman, durante lo sviluppo la connettività neurale è regolata da processi competitivi). Se una connessione debole (bassa efficacia sinaptica) attraversa una lunga distanza, essa è eliminata. Inoltre si può pensare che il processo di eliminazione avvenga in modo che il costo per il mantenimento delle proiezioni assionali lunghe sia pesato con i benefici derivanti dalla quantità di informazione portata. Se il costo è troppo grande, la connessione viene eliminata. Uno schema di come può avvenire il processo di eliminazione è illustrato nella figura 7.1 .

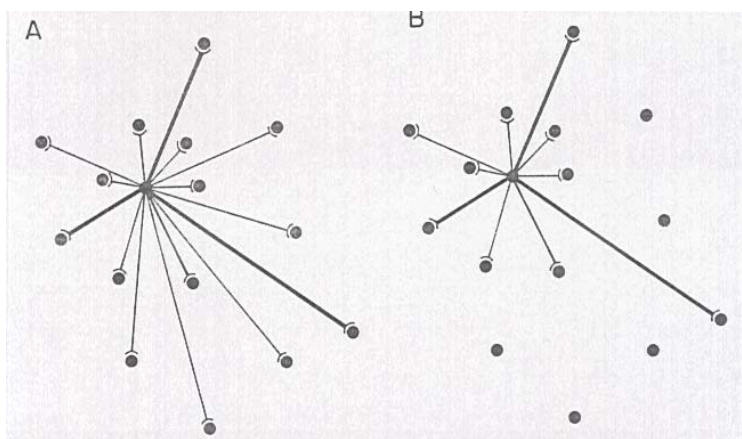


Figura 7.1: *Rappresentazione schematica della eliminazione di connessioni sinaptiche. Le proiezioni di assoni deboli che attraversano le distanze più lunghe in A sono eliminate in B.(modificata da [10])*

Le simulazioni hanno mostrato che le reti sottoposte ad eliminazione sinaptica realizzano un buon richiamo di memoria fino ad una riduzione dell'80% della connettività neurale, risultato questo che descrive bene la robustezza delle reti biologiche. Tuttavia, se la riduzione della connettività supera un certo livello, si hanno delle disfunzioni nel funzionamento.

Una conseguenza di una eccessiva eliminazione delle sinapsi è che le uscite dei neuroni, ovvero la loro attività di emissione, diventano bizzarre. I campi in ingresso assumono valori che fanno evolvere il sistema verso uno stato che è un miscuglio di frammenti di memorie senza nessuna relazione fra loro. Questo comportamento fornisce un modello per la perdita delle associazioni nella schizofrenia: nel linguaggio schizofrenico si ha una

composizione del discorso in cui molti frammenti di gestalt vengono ‘messi insieme’ in una struttura stabile incoerente; analogamente gli stati spuri vengono descritti nella teoria delle reti neurali come strutture stabili di frammenti di memorie.

Un altro possibile comportamento patologico è che un sottoinsieme dei neuroni episodicamente si blocca in certe configurazioni di uscita, indipendentemente dalle informazioni ricevute dalle altre parti del sistema. Queste attività di uscita nascono ex novo, cioè non riflettono nessuna particolare memoria precedentemente immagazzinata nel sistema e tendono sistematicamente a riprodursi.

Il manifestarsi di quest’ultima patologia nella rete lesionata viene indicata col termine ‘*parasitic focus*’ ovvero *sorgente parassita* ed è illustrato nella figura 7.2 . Tale figura riporta i risultati di una simulazione in cui una rete, dove è stato eliminato il 92% delle connessioni, riceve come stimolo in ingresso una memoria, scelta fra quelle precedentemente apprese, ma con alcune attività modificate, ed è poi lasciata evolvere.

La distanza di Hamming permette di valutare la quantità di informazione mancante, ovvero la differenza di contenuto informativo fra memoria immagazzinata e stimolo in ingresso. Nella colonna a sinistra della fig. 7.2 la rete riceve un ingresso che è un contenuto parziale della memoria 6 . Il diagramma mostra che quando l'informazione mancante è relativamente piccola (Hamming Unit = HU=20, mentre le memorie sono parole a 100 bit) la rete richiama correttamente la memoria 6 in risposta alla informazione che costituisce lo stimolo iniziale. Se aumenta l’ambiguità dello stimolo (HU=30) il sistema risponde frammentariamente. In altre parole i neuroni della rete si suddividono in sottopopolazioni che convergono a frammenti di differenti memorie. Inoltre esistono gruppi di neuroni (a destra in basso nei due reticoli inferiori della figura 7.2) coinvolti da una sorgente parassita che non è conforme a nessuno dei pattern di memoria precedentemente immagazzinati e che ripetutamente si manifesta nei processi di rete.

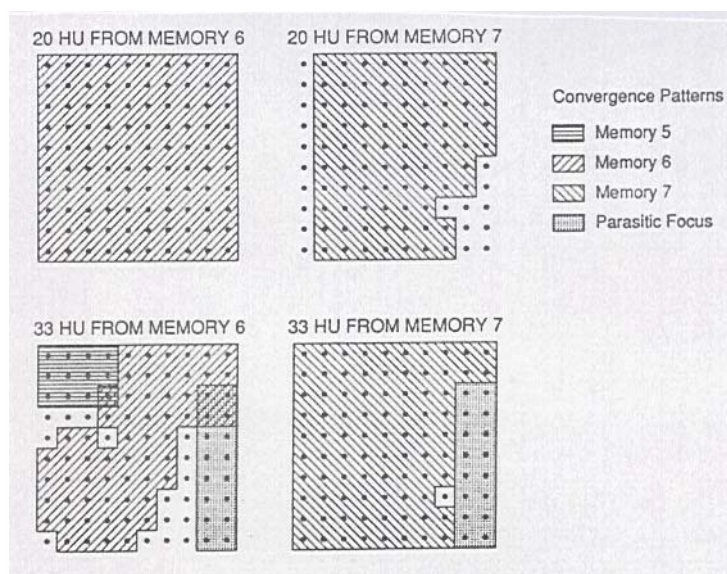


Figura 7.2: *Comportamento di una rete neurale in cui è stato eliminato il 92% delle connessioni sinaptiche. Il livello di ambiguità dello stimolo in ingresso è quantificato dalle unità di Hamming HU. (modificata da [10]).*

Quindi le sorgenti parassite ignorano gli stimoli esterni e creano dei contenuti autonomi. Si pensi ora ad un individuo che sperimenta un delirio: un simile stato, in cui si crede qualcosa non conforme alla realtà, può essere indotto dall'attivazione in specifici moduli corticali di una sorgente parassita che produce una falsa orientazione di credenza.

Come nel caso di reti con una eccessiva eliminazione sinaptica, i pazienti con questo sintomo entrano ripetutamente in un particolare stato insensibile a qualsiasi stimolo che non sia consistente con esso (il paziente schizofrenico difficilmente è distolto dal contenuto del delirio e tende a perseverare in esso).

In un ulteriore studio eseguito da Hoffman e McGlashan si postula che la formazione di sorgenti parassite in moduli corticali collegati a diversi livelli di elaborazione del linguaggio, possa essere alla base dell'insorgenza di idee di riferimento, trasmissione ed inserzione del pensiero.

7.3 Teoria di Stevens e modello neurale associato.

In uno studio del 1995, Horn, Ruppin e Reggia ([28] , [29]) hanno sviluppato il modello neurale di una specifica teoria neurobiologica della schizofrenia, formulata da Stevens tre anni prima, definita in termini anatomici ‘macroscopici’, e hanno ricavato le possibili deduzioni derivanti dalla sua realizzazione computazionale.

7.3.1 La teoria.

Molti dei dati raccolti sulla patofisiologia della schizofrenia suggeriscono il coinvolgimento di due principali aree dell'encefalo: il lobo frontale e quello temporale.

Da un lato, si registrano cambiamenti atrofici nell'ippocampo e nelle aree paraippocampali, che includono la perdita di neuroni e gliosi; dall'altro, studi neurochimici e morfometrici testimoniano una espansione dei vari siti di legame recettoriale e un accrescimento delle arborizzazioni dendritiche nella corteccia frontale, che interessano anche alcune strutture sottocorticali (nucleus accumbens, setto, talamo) e regioni corticali prefrontali e mediofrontali.

Tale contesto ha indotto Stevens a formulare l'ipotesi che *l'insorgenza della schizofrenia sia associata ad un crescita anomala del numero delle sinapsi con loro successiva riorganizzazione nei lobi frontali, fenomeno questo interpretato come la risposta reattiva alla degenerazione delle terminazioni assoniche dei neuroni che dal lobo temporale (strutture medio temporali) si proiettano in queste aree.*

Il modello neurale che studia i possibili aspetti funzionali della ipotesi di Stevens è illustrato nello schema di fig. 7.3.

Si considera la corteccia frontale come composta da una molteplicità di moduli di memoria associativa; il singolo modulo è modellizzato da una ANN in grado di memorizzare M pattern mediante una regola di apprendimento Hebbiano; i neuroni che lo compongono ricevono impulsi attraverso tre tipi di connessioni :

1. **Connessioni esterne specifiche.** Rappresentano le proiezioni dei neuroni della zona temporale, la loro forza è espressa da un parametro e .
2. **Connessioni interne.** Collegano i neuroni che appartengono ad uno stesso modulo frontale. Le efficacie sinaptiche di queste connessioni sono rafforzate se due neuroni emettono contemporaneamente, indebolite se lo stato di emissione è scorrelato. La loro forza è rappresentata dal parametro c .

3. Connessioni esterne diffuse. Rappresentano ingressi provenienti da moduli corticali non meglio specificati. Il loro effetto sulla dinamica della rete è espresso attraverso il livello di rumore T .

La corteccia frontale, come ribadito dagli esperimenti di neurofisiologia di Miyashita e della Goldman-Rakic, è un buon sito per la memoria di lavoro e insieme ad altre aree della corteccia associativa, viene ritenuta l'archivio più accreditato per la memoria a lungo termine. Sulla base di questa posizione, nel modello si assume che il richiamo della memoria dalla corteccia frontale sia provocato dalla emissione di impulsi dei neuroni temporali che ad essa afferiscono.

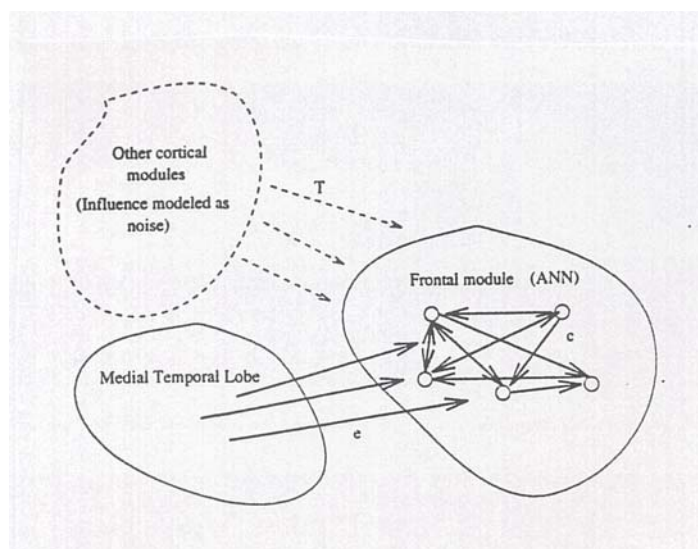


Figura 7.3: *Illustrazione schematica del modello. Ciascun modulo frontale è una rete neurale ad attrattori con tre tipi di connessioni: interne, che collegano i neuroni frontali fra loro; esterne, che sono le proiezioni dai neuroni del lobo temporale; esterne diffuse, dagli altri moduli corticali. (modificata da [29]).*

7.3.2 Il modello.

Il modulo frontale è una rete ad attrattori del tipo Tsodyks-Feigelman. Lo stato del singolo neurone è $V_i = (0,1)$. Nella rete la memoria passiva è costituita da $M = \alpha N$ pattern η_i^μ . Tutti i neuroni hanno una fissata soglia uniforme θ .

In assenza di lesioni, i pesi delle connessioni sinaptiche interne sono dati da:

$$J_{ij} = \frac{c_0}{N} \sum_{\mu=1}^M (\eta_i^\mu - p)(\eta_j^\mu - p) \quad (7.3.1)$$

con $c_0 = 1$. Il campo in ingresso al neurone i -esimo è la somma dei contributi interni al modulo e di quelli delle proiezioni esterne F_i^e :

$$h_i(t) = \sum_j J_{ij} V_j(t-1) + F_i^e \quad \text{dove} \quad F_i^e = e_0 \xi_i^e, \quad (e_0 > 0) \quad (7.3.2)$$

ξ_i^e rappresentano le configurazioni degli stimoli esterni.

La regola di aggiornamento temporale dello stato del neurone è la funzione sigmoide $G(x)$ introdotta nel capitolo quinto e contiene il livello di rumore T .

I processi patologici indicati da Stevens come base strutturale della schizofrenia vengono così rappresentati:

- La rigenerazione sinaptica frontale (fenomeno di tipo compensatorio) è modellizzata rafforzando le connessioni sinaptiche interne: $c_0 \rightarrow c > c_0$.
- La degenerazione delle proiezioni temporali è modellizzata da un indebolimento dei campi esterni: $e_0 \rightarrow e < e_0$.

Gli scenari entro cui viene esaminato il comportamento della rete sono:

- **Richiamo in presenza dello stimolo.** In questa situazione, attraverso i campi esterni si forza la rete ad assumere come stato iniziale $S(0)$ uno dei pattern memorizzati e poi la si lascia evolvere fino a quando non converge ad uno stato stabile. Se la rete non è lesionata convergerà ad uno stato molto simile al segnale di ingresso usato come stimolo, dunque si avrà un richiamo con successo. Se però le proiezioni esterne sono indebolite, la rete potrà vagare attorno ad uno stato di bassa attività oppure convergere ad uno stato misto che coinvolge più memorie immagazzinate ma che non ha elevata somiglianza (overlap) con alcuna di esse.
- **Richiamo spontaneo.** In questo caso nessuno stimolo è inviato attraverso le connessioni esterne e l'esito del comportamento della rete in ciascuna prova di simulazione dipende solo dal casuale stato iniziale, mentre la dinamica è determinata dalla struttura sinaptica interna. Nello stato premorbo il comportamento è come quello del caso precedente; ma se viene rafforzata l'ampiezza c delle connessioni sinaptiche interne o incrementato il livello di rumore T , la rete pur non avendo ricevuto alcuno stimolo in ingresso, può convergere ad uno stato corrispondente ad una memoria immagazzinata; dunque si ha una attivazione patologica autonoma di pattern memorizzati nella rete.

7.4 Esperimenti e risultati.

Le reti usate negli esperimenti numerici hanno $N=400$ e $N=800$ neuroni e immagazzinano $M=20,40$ memorie rispettivamente, con livello di codifica $p=0.1$.

La rete intatta è caratterizzata dai seguenti valori per i parametri:

- $e_0=0.035$ per l'ampiezza dei campi esterni (neuroni temporali)
- $c_0=1$ per l'efficacia delle connessioni sinaptiche interne (neuroni frontali)
- $T=0.009$ per il livello di rumore (neuroni diffusi)

La scelta di questi valori numerici garantisce che nella rete in assenza di lesioni il valore dei parametri di overlap è circa 1, ovvero la prestazione nel richiamo è quasi perfetta.

7.4.1 Richiamo spontaneo. Richiamo verso stati misti.

Viene esaminato il comportamento dinamico della rete quando il valore del parametro e viene diminuito da 0.035 a 0.015 (campo esterno indebolito).

In ciascuna prova di simulazione si impone alla rete una condizione iniziale forzando la configurazione di ingresso degli N neuroni frontali; questa determina il valore iniziale dei campi interni $h_i^1 = \sum_j J_{ij} V_j(t-1)$. Nessuno stimolo è inviato attraverso le connessioni esterne dei neuroni temporali.

In questa situazione si fa evolvere la rete e la prestazione viene misurata calcolando l'overlap tra lo stato finale raggiunto e i pattern immagazzinati in memoria (in realtà la grandezza significativa è l'overlap medio finale ottenuto su 100 prove).

Se lo stato iniziale non ha sufficiente similarità con nessuna delle memorie immagazzinate ci si aspetta che l'overlap finale sia vicino a 0, dunque in modo corretto non si verifica alcun richiamo.

Tuttavia dalle prove effettuate emerge, come mostrato in fig. 7.4, che un rafforzamento delle sinapsi interne ($c>1$) o un aumento del livello di rumore ($T>0.009$) possono dare origine ad un richiamo spontaneo di una delle memorie, anche se lo stato iniziale è ad esse scorrelato. In particolare questo si verifica quando c o T superano un certo livello critico.

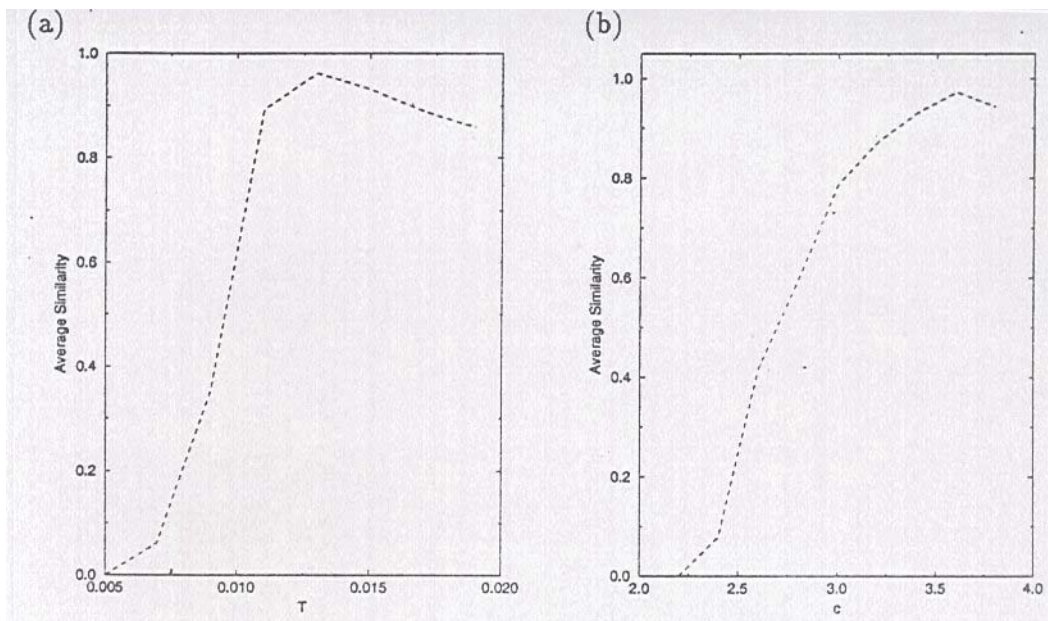


Figura 7.4: Richiamo spontaneo emergente in una rete in cui è diminuita la forza delle connessioni esterne ($e = 0.015$) e si incrementa il rumore o la forza delle sinapsi interne. (a) Richiamo spontaneo in funzione del livello di rumore T , a $c = 1$. (b) Richiamo spontaneo in funzione del fattore di compensazione interno c , a $T = 0.009$. (modificata da [29]).

La sintomatologia schizofrenica presenta fenomeni cognitivi e percettivi, la cui descrizione richiede rappresentazioni molto più elaborate di un semplice modello neurale di memoria associativa, ma ciò non impedisce che tale modello possa descrivere alcuni aspetti di una realtà molto complessa e ancora ampiamente sconosciuta, ad esempio il fatto che deliri e allucinazioni spesso appaiono in assenza di apparenti stimoli esterni.

Sembra quindi plausibile che l'insorgenza di un richiamo spontaneo di pattern immagazzinati descritta sopra sia uno degli elementi della patogenesi della schizofrenia.

Una seconda serie di esperimenti, effettuati in presenza di uno stimolo esterno (campi h_i^e attivi) mostra che in alcuni casi la rete converge ad una configurazione finale che è uno stato misto di alcune componenti della memoria passiva (attrattore spurio).

Il richiamo verso tali stati misti è stato messo in relazione da Ruppin e suoi collaboratori, alla comparsa in un individuo di forme di deliri e allucinazioni che rappresentano un assetto mentale disorganizzato che è come un mosaico di frammenti di gestalt.

7.4.2 Rigenerazione sinaptica Hebbiana e distorsione nella distribuzione del richiamo.

Finora si è considerato un rafforzamento uniforme e costante della connettività interna entro il modulo frontale.

Recenti risultati suggeriscono che un aumento della attività dopaminergica può produrre modificazioni sinaptiche che sono in relazione alle attività dei neuroni e che vi è un incremento della densità dei recettori NMDA nelle aree corticali di persone affette da schizofrenia. Per questo motivo i cambiamenti sinaptici di tipo rigenerativo vengono descritti mediante una regola di tipo Hebbiano, simile a quella che descrive l'apprendimento:

$$J_{ij}(t) = J_{ij}(t-1) + \frac{\gamma}{N} (V_i - p)(V_j - p) \quad (7.4.1)$$

dove t è l'indice temporale (il numero di iterazioni cui la rete è sottoposta) e V_k è 1 solo se il neurone k è in uno stato attivo nelle ultime τ iterazioni ($\tau > 5$); γ è una costante che determina l'ampiezza delle modificazioni sinaptiche. Se entrambi i neuroni i, j non sono attivi nelle ultime τ iterazioni, i pesi sinaptici non sono modificati.

La regola 7.4.1 è una forma semplificata del processo di potenziamento e depressione a lungo termine e si riconduce all'algoritmo che genera la matrice sinaptica durante l'apprendimento quando gli ingressi sono le M memorie.

In base alla conoscenza che si ha della plasticità cerebrale durante lo sviluppo, si può assumere che γ abbia un valore piuttosto alto durante tutto il periodo che va dalla nascita alla tarda adolescenza per poi decrescere fino ad un livello prossimo allo 0, mantenuto durante tutto il periodo adulto. Nella schizofrenia si instaurerebbero fenomeni rigenerativi sinaptici che provocano un aumento del valore di γ .

Consideriamo ora simulazioni di una rete in cui si ha perdita degenerativa delle proiezioni temporali e rigenerazione sinaptica Hebbiana frontale ($e=0.015$, $c=1.5$, $T=0.017$, $\gamma=0.0025$). Nella situazione di richiamo spontaneo, senza stimolo esterno, troviamo che alcuni pattern di memoria vengono spontaneamente richiamati (come nel paragrafo 7.4.1). Ora però la matrice sinaptica interna è modificata per effetto della rigenerazione Hebbiana e gradualmente evolve influenzando il comportamento dinamico futuro della rete.

La figura 7.5 riporta la distribuzione dei pattern di memoria che la rete ha spontaneamente assunto come stato finale dopo 200, 500, 800 prove. Al crescere delle

prove la distribuzione tende a concentrarsi su un singolo pattern di memoria. Questo fatto sembra descrivere bene l'osservazione clinica che i deliri e le allucinazioni tendono a concentrarsi su un limitato insieme di ricorrenti temi cognitivi e percettivi. La forma della distribuzione in cui è presente un picco molto pronunciato viene mantenuta per altre centinaia di prove ulteriori, dopodichè il richiamo collassa a 0 non appena si forma un attrattore globale misto. A questo attrattore non viene attribuito nessun particolare significato cognitivo in quanto presenta similarità molto piccola con alcuni pattern di memoria, ma non ha un overlap elevato (>0.9) con nessuno dei pattern memorizzati.

Dal momento in cui si forma un attrattore misto la rete converge ad esso in ciascuna prova, dominando completamente l'attività della rete che rimarrà nel suo intorno praticamente per sempre.

Nella precedente simulazione i pesi della matrice sinaptica sono uguali. Ciò nonostante le piccole correlazioni che esistono tra i pattern di memoria generati in modo casuale sono sufficienti a generare una distribuzione di richiamo con un singolo massimo molto pronunciato. Se uno dei pattern di memoria viene immagazzinato con una efficacia k volte maggiore di quella degli altri, la distribuzione presenterà il massimo proprio in corrispondenza di quella memoria. Questo significa che quando si manifesta un richiamo spontaneo, la rete ha una forte tendenza ad amplificare le distorsioni presenti nella sua matrice sinaptica interna.

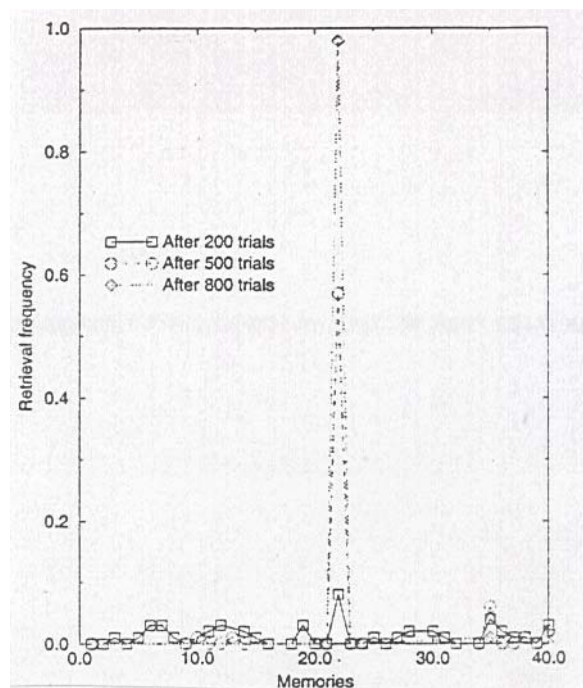


Figura 7.5: Distribuzione dei pattern di memoria richiamati spontaneamente. Sull'asse x sono riportate le memorie immagazzinate, sull'asse y la frequenza di richiamo di ciascuna memoria. (modificata da [29]).

Gli esperimenti di simulazione si possono ripetere in presenza di uno stimolo esterno. La figura 7.6 mostra che ora la distribuzione del richiamo non si concentra più su un solo pattern di memoria; ora un attrattore globale misto si forma dopo circa 500 prove.

In questo modo il segnale proveniente dai neuroni del modulo esterno, distribuendosi in modo uniforme fra i neuroni frontali, impedisce la formazione di una distribuzione concentrata su un solo pattern.

La conclusione che se ne trae è che la rigenerazione sinaptica frontale genera un richiamo spontaneo, mentre la denervazione delle proiezioni dal lobo temporale rende le reti frontali soggette ad un fenomeno di distorsione nel richiamo.

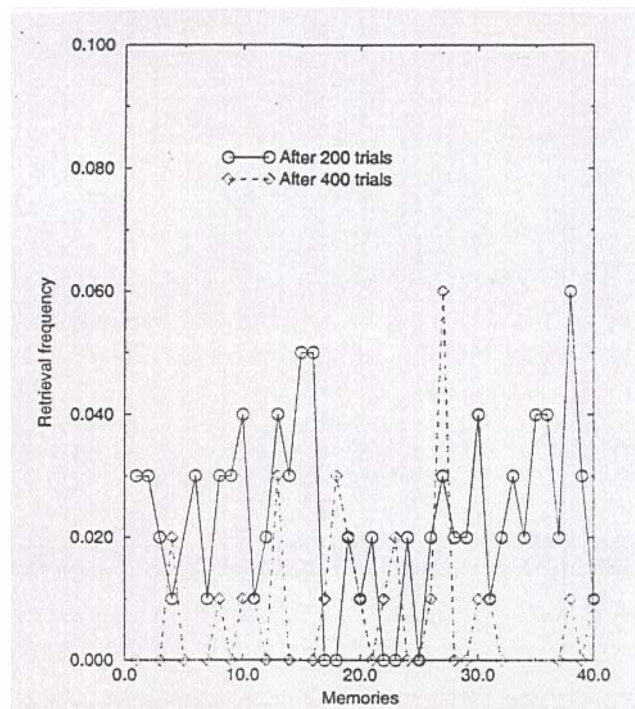


Figura 7.6: Distribuzione del richiamo delle memorie in presenza dello stimolo. (modificata da [29]).

7.5 Interpretazione dei fenomeni osservati.

In questo paragrafo presentiamo alcune considerazioni che spiegano perché i cambiamenti sinaptici rigenerativi di tipo Hebbiano generino una distorsione nella distribuzione dei pattern richiamati, e perché il sistema alla fine converge ad un attrattore del tipo stato misto. Viene anche definita la classe di modelli neurali ad attrattori per la quale i risultati riportati nel paragrafo 7.4 sono validi.

Il richiamo spontaneo concentrato su un unico pattern di memoria è una espressione di una proprietà della rete, nota in fisica come ‘rottura spontanea di simmetria’: non appena un pattern di memoria è spontaneamente richiamato, il suo corrispondente bacino di attrazione si dilata, in seguito alla modificazione Hebbiana della matrice sinaptica.

Questo deriva dal fatto che il livello di energia $E = -\sum_{ij} J_{ij} V_i V_j$ di un pattern spontaneamente richiamato decresce rapidamente quando le sinapsi sono modificate attraverso la regola (7.4.1), e la probabilità di convergenza ad un attrattore da uno stato iniziale casuale aumenta esponenzialmente con l’ampiezza assoluta del suo livello di energia. Si viene a stabilire un meccanismo esponenziale di retroazione positiva per cui ogni asimmetria nello stato iniziale della rete rompe la simmetria della matrice sinaptica di memoria passiva, e porta ad una distribuzione non omogenea di stati spontaneamente richiamati.

Tale situazione non si verifica quando alla rete affluiscono stimoli casuali dall’esterno; infatti la distribuzione del richiamo rimane piuttosto omogenea.

Per comprendere come si forma l’attrattore globale misto, notiamo per prima cosa che i cambiamenti sinaptici rigenerativi, alla base della generazione di un richiamo spontaneo, hanno un complessivo effetto eccitatorio. Come risultato di questo effetto eccitatorio, la frazione media r di neuroni che emettono negli stati stabili ai quali la rete converge durante il richiamo spontaneo, è più grande che l’originario livello di codifica p .

Quando, in concomitanza con la generazione di un richiamo spontaneo, si verificano cambiamenti rigenerativi, il valore aspettato della modificazione sinaptica ottenuto dalla espressione 7.4.1 è dato da:

$$E(\Delta(J_{ij})) = r^2(1-p)^2 + (1-r)^2 p^2 - 2r(1-r)p(1-p) = (r-p)^2 > 0 \quad (7.5.1)$$

dunque il cambiamento complessivo nella rete è sempre del tipo eccitatorio.

Questa considerazione ci indurrebbe a concludere che la rete finisce sempre in uno stato globale eccitatorio nel quale tutti i neuroni emettono, cosa che in realtà non accade.

In seguito alla reazione positiva descritta sopra, la rete dopo una serie di prove può ripetutamente convergere al medesimo stato stabile. Quando questo si verifica possiamo calcolare separatamente il valore aspettato delle modificazioni delle sinapsi connesse a un neurone che sta emettendo, e quelle connesse ad un neurone che rimane in uno stato passivo. Per un neurone che emette otteniamo:

$$E(\Delta(J_{ij})) = (r - p)(1 - p) > 0 \quad (7.5.2)$$

mentre per un neurone che non emette:

$$E(\Delta(J_{ij})) = p(p - r) < 0 \quad (7.5.3)$$

quindi il campo medio in ingresso ai neuroni attivi tende a diventare più positivo e quello dei neuroni passivi più negativo.

Sebbene i cambiamenti sinaptici rigenerativi abbiano un effetto globale eccitatorio, il loro effetto distribuito sui neuroni attivi e passivi tende a stabilizzarli ulteriormente.

Quanto detto finora è basato sull'ipotesi che gli stati stabili finali generati in prove consecutive siano simili. In seguito al rumore termico e all'attività spontanea di base dei neuroni, la rete può convergere alle volte ad uno stato stabile diverso da tutti gli altri, rompendo la tendenza autostabilizzante delle modificazioni sinaptiche. Quando questo accade, le modificazioni sinaptiche eccitatorie, seguendo la 7.5.1, sfociano in stati misti con livelli di attività r che aumentano.

Notiamo anche che, con l'evolvere del tempo, l'ampiezza delle efficacie sinaptiche va aumentando e gli effetti delle fluttuazioni termiche svaniscono. Quindi quanto più tardi appare uno stato stabile in seguito ad un richiamo spontaneo, tanto più probabile è che esso rimanga stabile; questo spiega la notevole stabilità osservata degli attrattori misti che costituiscono gli stati finali.

Con argomenti simili si potrebbe fornire una spiegazione intuitiva del comportamento della rete qualora vengano imposti limiti sinaptici.

Le considerazioni fatte finora sono pertinenti alla classe di reti neurali per le quali la compensazione sinaptica ha effetto eccitatorio sulle attività della rete; questa condizione assicura che emergerà un richiamo spontaneo e che $r > p$. La nozione che un rafforzamento sinaptico compensatorio ha un effetto eccitatorio complessivo sembra piuttosto plausibile da un punto di vista biologico: ecco perché si è interessati a questa particolare classe di reti.

7.6 Confronto fra i modelli esaminati.

Il richiamo spontaneo verso stati misti, presentato nel modello di Ruppin, Reggia e Horn (modello RRH [29]), è analogo al concetto descritto da Hoffman di possibile evoluzione della rete neurale verso stati contenenti sorgenti parassite.

Vi sono però differenze significative:

- Mentre le sorgenti parassite di Hoffman sono la configurazione assunta da un sottoinsieme dei neuroni della rete nello stato finale, non collegabile ad alcuna delle memorie immagazzinate dalla rete e quindi senza significato cognitivo, gli stati misti del modello RRH sono attrattori spuri composti da frammenti di memoria passiva. Lo stato misto mette insieme contenuti cognitivi parziali e il quadro complessivo che esprime può essere privo di significato logico consistente; per tale motivo può meglio descrivere la perdita di associazione tipica del pensiero schizofrenico.
- La formazione di una sorgente parassita nel modello di Hoffman comporta un deterioramento della memoria (diminuzione di connettività senza compensazione), mentre nel modello RRH la memoria è preservata fino al momento in cui non è raggiunto un attrattore globale misto. Rileviamo l'importanza di quest'ultima differenza dal momento che negli stadi iniziali della schizofrenia non si registrano deficit di memoria.
- I recenti studi di Hoffman e McGlashan mostrano che i temi deliranti e allucinatori possono essere evocati da un grande insieme di stimoli ambientali. Questo conferma che le sorgenti parassite hanno un largo bacino di attrazione come gli attrattori misti in cui si stabilizza la rete in seguito ad un richiamo spontaneo.

Tuttavia il modello RRH fornisce una migliore interpretazione neurale della idea largamente sostenuta che deliri e allucinazioni siano una risposta adattiva ad una disorganizzazione preesistente, che si esprime mediante un meccanismo compensatorio.

CONCLUSIONI

La creazione di modelli matematici e computazionali applicati alla ricerca in campo neurofisiologico e neuro psichiatrico costituisce un nuovo paradigma. Gli argomenti trattati nel libro ne hanno messo in luce alcuni aspetti fondamentali che in conclusione desideriamo richiamare brevemente all'attenzione del lettore.

La corteccia dei mammiferi, e dell'uomo in particolare, appare come un sistema complesso con un enorme numero di componenti, messe insieme in modo apparentemente disordinato. La ricchezza e molteplicità di comportamenti prodotti dalla struttura cerebrale sono da attribuirsi non tanto alla complessità degli elementi (neuroni e sinapsi) che la costituiscono, quanto alla cooperazione e interazione fra di loro.

Alcuni processi mentali come la formazione e il richiamo della memoria, che impiegano la proprietà di associatività, possono essere ben descritti dalla teoria delle reti neurali ad attrattori (Capitolo 3). Tale teoria si basa sulle analogie che derivano dal confronto fra i modelli che descrivono i fenomeni neurofisiologici (opportunosamente schematizzati) e modelli che descrivono alcuni sistemi fisici complessi (sistemi di magneti in interazione). Senza giungere all'affermazione di estremo sapore riduzionistico di John Hopfield "Il cervello è un sistema fisico", vale la pena sottolineare che la fisica e la matematica possono dare un valido contributo alle neuroscienze, fornendo gli strumenti formali computazionali e i concetti (energia, campo, attrattore,...) che possono al meglio descrivere e spiegare i fenomeni cooperativi del sistema cerebrale.

Alcuni disordini mentali, in base ad avanzate conoscenze sperimentali, più di altri si sono rivelati come alterazioni della struttura e morfometria cerebrale (fallimento della compensazione sinaptica, eliminazione sinaptica, disconnessione fra aree corticali), si possono spiegare nell'ambito di modelli di reti neurali sottoposte a lesioni (Capitolo 6 e 7).

Da tali modelli risultano metafore descrittive che caratterizzano in modo semplice e chiaro gli aspetti di alcune patologie. Ad esempio 'la demenza primaria è l'evoluzione verso uno stato di attrattore globale nullo' rappresenta in modo efficace la situazione di un individuo affetto da demenza che, con l'evolvere della malattia, perde gradualmente la capacità di richiamare le informazioni memorizzate, fino a non poterne richiamare più alcuna (è stato raggiunto l'attrattore nullo).

Mentre 'l'allentamento dei nessi associativi nel pensiero schizofrenico è il richiamo verso un attrattore del tipo stato misto' si riferisce al fatto che il pensiero disorganizzato può essere visto come un mosaico di frammenti di idee, messi insieme in modo incoerente.

Cosa ci riserva il futuro?

Alcuni scienziati cognitivi (Laboratorio di neuroscienze cognitive dell'Ospedale Salpêrière di Parigi , Max Planck Institute for Brain Research di Francoforte), misurando l'attività elettrica e i deboli campi magnetici del cervello, hanno mostrato che quando si sottopongono le persone a particolari test percettivi (figure di Mooney), che attivano aree cerebrali diverse (visive, associative, etc.), tali aree entrano in risonanza , ovvero emettono sequenze di impulsi alla stessa frequenza.

I risultati presentati potrebbero essere una evidenza sperimentale che la coscienza, intesa come svolgimento consapevole di compiti cognitivi, non è altro che il risultato della evoluzione dinamica verso un attrattore (stato in cui i neuroni emettono alla stessa frequenza) del gruppo di moduli corticali associati, di volta in volta, nella realizzazione di un particolare compito. Se insorgono alterazioni biochimiche nel funzionamento del singolo neurone, nella comunicazione o nella capacità di interconnessione fra neuroni, queste possono costituire perturbazioni al normale procedere della attività cerebrale. I disordini mentali sarebbero una espressione a vari livelli di queste perturbazioni.

APPENDICE A : CONVERSIONE NELL'EQUAZIONE DELLE CORRENTI DELLE DELTE DI DIRAC IN FREQUENZE MEDIE DI EMISSIONE

L'equazione che descrive la dinamica della corrente afferente all'*i*-esimo neurone è data da:

$$\frac{dI_i(t)}{dt} = -\frac{I_i(t)}{\tau} + \sum_{j,k}^N J_{ij} \delta(t - t_j^k) \quad (1)$$

dove la delta di Dirac rappresenta l'emissione di uno spike all'istante t^k dal neurone presinaptico *j* che alimenta la corrente in ingresso al neurone postsinaptico *i*.

τ è la costante di tempo del decadimento esponenziale della corrente.

Scriviamo l'equazione (1) in forma di differenza finita:

$$I_i(t + \Delta t) - I_i(t) = -\frac{I_i(t)}{\tau} \Delta t + \sum_j J_{ij} \Delta N_j(\Delta t) \quad (2)$$

dove Δt è un intervallo di tempo, minore di τ , in cui la corrente varia lentamente.

$\Delta N_j(\Delta t)$ è il numero di spike che arrivano alla sinapsi *j* nell'intervallo Δt . Questa è una variabile casuale che varia rapidamente per la quale si può dimostrare che la media temporale (fatta su un intervallo di tempo maggiore di Δt) è data da:

$$\langle \Delta N_j(\Delta t) \rangle = v_j(t) \Delta t$$

dove $v_j(t)$ è la frequenza media degli spike afferenti dal canale *j*.

La quantità $I_i(t)$ ha delle fluttuazioni a breve termine che possono essere eliminate mediando l'equazione (2) su un intervallo di tempo δt minore di Δt e maggiore della durata di un singolo spike, del tempo di ritardo e dell'intervallo di tempo fra l'arrivo di due spike indipendentemente dall'origine presinaptica [33]. Questo ci permette, dal momento che il numero dei canali in ingresso ad ogni neurone è molto grande ($j \cong 20.000$), di applicare la legge dei grandi numeri⁴ ed effettuare la sostituzione:

$$\sum_j \Delta N_j(\Delta t) \rightarrow \sum_j \langle \Delta N_j(\Delta t) \rangle = \sum_j v_j \Delta t \quad (3)$$

avendo assunto che i processi di emissione da canali diversi siano indipendenti.

⁴ La somma di un grande numero di variabili casuali indipendenti converge alla somma delle loro medie nell'ipotesi che: 1) il numero delle variabili casuali tenda ad infinito; 2) la somma delle variabili sia dell'ordine del loro numero totale.

Sostituendo la (3) nella (2) e dividendo per Δt otteniamo:

$$\frac{dI_i(t)}{dt} = -\frac{I_i(t)}{\tau} + \sum_{j=1, j \neq i}^N J_{ij} \nu_j(t)$$

APPENDICE B : DETERMINAZIONE DEL VALORE OTTIMALE DELLA SOGLIA

Le caratteristiche qualitative del modello possono essere determinate mediante una semplice analisi limitata al primo passo di iterazione. Partendo da uno stato vicino al pattern η^1 con overlap $m(0)$, ricaviamo quando la rete converge alla memoria corretta.

Usando la dinamica definita nel testo dalla regola (5.4.5), troviamo per $t=1$:

$$\begin{aligned} V_i(t) &= \Theta \left[\frac{c}{N} \left(\sum_{j \in D_i} (\eta_i^1 - p)(\eta_j^1 - p)V_j + \sum_{\mu > 1} \sum_{j \in D_i} (\eta_i^\mu - p)(\eta_j^\mu - p)V_j \right) - \mathfrak{g} \right] = \\ &= \Theta \left[c(1-d)(\eta_i^1 - p)p(1-p)m(0) + N - \mathfrak{g} \right] \end{aligned} \quad (1)$$

dove il termine di segnale è stato separato dal termine di rumore. Il valore medio del rumore è nullo, $\langle N \rangle = 0$, e la varianza è $\langle N^2 \rangle = c^2(1-d)p^2(1-p)^2 \alpha v(0)$, dove $v(0) = P(V_i(0)=1) = 1 - p - m(0) + 2pm(0)$.

La probabilità può essere scritta in termini della funzione errore:

$$P(V_i = 1) = \text{erf} \left(\frac{c(1-d)(\eta_i^1 - p)p(1-p)m(0) - \mathfrak{g}}{\sqrt{c^2(1-d)\alpha v(0)p^2(1-p)^2}} \right) \quad (2)$$

questo porta alla seguente espressione per il valore dell'overlap dopo la prima iterazione:

$$\begin{aligned} m^1(1) &= \frac{1}{p(1-p)} \left[(1-p)P(\eta_i^1 = 1)P(V_i(1) = 1 | \eta_i^1 = 1) - pP(\eta_i^1 = 0)P(V_i(1) = 1 | \eta_i^1 = 0) \right] = \\ &= P(V_i(1) = 1 | \eta_i^1 = 1) - P(V_i(1) = 1 | \eta_i^1 = 0) = \\ &= \text{erf} \left(\frac{(1-p)m^1(0)p(1-p)c(1-d) - \mathfrak{g}}{\sqrt{\alpha c^2(1-d)v(0)p^2(1-p)^2}} \right) - \text{erf} \left(\frac{(-p)m^1(0)p(1-p)c(1-d) - \mathfrak{g}}{\sqrt{\alpha c^2(1-d)v(0)p^2(1-p)^2}} \right) \end{aligned} \quad (3)$$

nel limite $m(0) \rightarrow 1$ si trova che il valore massimo dell'equazione (3) è dato dalla seguente scelta per la soglia:

$$\mathfrak{g}^* = \frac{c(1-d)p(1-p)(1-2p)}{2}$$

che per $c=1$ e $d=0$ coincide con il valore ottimo della soglia di pag. 79. Tale valore ottimo rimane invariato qualora si scelga $c=1/(1-d)$, come espresso graficamente nella figura 5.4.1. Le due distribuzioni Gaussiani in questa figura corrispondono ai due ultimi termini dell'equazione (3).

BIBLIOGRAFIA

- [1] J. J. Hopfield.(1982) Neural Networks and physical systems with emergent selective computational abilities. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **79**: 2554-2558.
- [2] D. J. Amit.(1989) *Modelling Brain Function*. Cambridge University Press: New York.
- [3] J. P. Changeux.(1983) *L'Homme Neuronal*. Libraire Arthème Fayard: Parigi.
- [4] R.D. Adams, M. Victor.(1981) *Principles of neurology*. McGraw Hill, New York.
- [5] D. Purves et al. . (1997) *Neuroscience*. Sinauer Associates Inc. Publishers: Sunderland, Massachussetts.
- [6] M. Annunziato. (1995) Implementazione Hardware di una rete neurale ad attrattori a regime impulsivo con apprendimento stocastico. (Tesi di Laurea, Università degli Studi di Roma 'La Sapienza').
- [7] D. J. Amit, N. Brunel. (1997) Model of global spontaneous activity and local structured (learned) delay activity during delay periods in cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, **7**: 237-252.
- [8] D. J. Amit, P. Del Giudice, S. Fusi. (1998) Apprendimento dinamico della memoria di lavoro: una realizzazione in elettronica analogica. In “*Frontiere della vita*”, vol. 5. Istituto della Enciclopedia Italiana.
- [9] D. J. Amit. (1995) The Hebbian paradigm reintegrated: local reverberations as internal representations. *Behavioural and Brain Science*, **18**: 617-657.
- [10] A. Salamon.(1997) Sviluppo VLSI di una rete neuronale con neuroni impulsati. (Tesi di Laurea, Università degli Studi di Roma 'La Sapienza').
- [11] D. O. Hebb. (1949) *The Organization of Behaviour*. Wiley: New York.
- [12] R. E. Hoffman. (1987) Computer simulations of neural information processing and the Schizophrenia-Mania Dichotomy. *Archives of General Psychiatry*, **44**: 178-189.
- [13] R. E. Hoffman, S. K. Dobscha. (1989) Cortical pruning and development of Schizophrenia: a computer model. *Schizophrenia Bulletin*, **15**: 477-488.
- [14] R. E. Hoffman, T. H. McGlashan. (1993) Parallel distributed processing and the emergence of schizophrenic symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, **19**: 119-139.

- [15] J. Lehmann, S. Langer. (1983) The striatal cholinergic interneuron: synaptic target of dopaminergic terminals? *Neuroscience*, **10**: 1105-1120.
- [16] A. Artola, W. Singer. (1987) Long-term potentiation and NMDA receptors in rat visual cortex. *Nature*, **330**: 649-652.
- [17] P. A. Schwartzkroin, K. Wester. (1976) Long-lasting facilitation of synaptic potential following tetanization in the vitro hippocampal slice. *Brain Research*, **89**: 107-119.
- [18] M. Ito. (1989) Long-term depression. *Annals Reviews of Neuroscience*, **12**: 85-102.
- [19] C. M. A. Pennartz, R. F. Ameerun et al. . (1993) Synaptic plasticity in an in vitro slice preparation of the rat nucleus accumbens. *European Journal of Neuroscience*, **5**: 107-117.
- [20] P. K. Stanton, T. J. Sejnoski. (1989) Associative long-term depression in the hippocampus induced by Hebbian covariance. *Nature*, **339**: 215-218.
- [21] M. De Murtas, P. Calabresi, G. Bernardi. (1998) *Neostriato oltre le funzioni motorie: suo coinvolgimento in Patologia Psichiatrica*. Ed. Ravizza. Milano.
- [22] M. De Murtas, P. Calabresi, G. Bernardi. (1997) The Neostriatum beyond the motor function: experimental and clinical evidence. *Neuroscience*, **78**: 39-70.
- [23] R. L. Albin, A. B. Young, J. B. Penney. (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neuroscience*, **12**: 366-375.
- [24] G. E. Alexander, M. D. Crutcher. (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neuroscience*, **13**: 266-271.
- [25] G. E. Alexander, M. D. Crutcher, M. R. DeLong. (1990) Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, prefrontal and limbic functions. *Progress in Brain Reserarch*, **85**: 119-146.
- [26] J. L. Cummings. (1993) Frontal-subcortical circuits and human behaviour. *Archives of Neurology*, **50**: 873-880.
- [27] R. Romo, H. Merchant et al. . (1996) Neuronal activity of primate putamen during categorial perception of somesthetic stimuli. *Neuroreport*, **6**: 1013-1017.
- [28] A. D. Smith, J. P. Bolam. (1990) The neuronal network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones. *Trends in Neuroscience*, **13**: 259-265.

- [29] T.J. Teyler, P. DiScenna. (1984) Long-term potentiation as a candidate mnemonic device. *Brain Research Reviews*, **7**: 15-28.
- [30] P. Calabresi, A. Pisani et al. . (1996) The corticostriatal projection: from synaptic plasticity to basal ganglia disorders. *Trends in Neuroscience*, **19**: 19-24.
- [31] R. Kotter. (1994) Postsynaptic integration of glutamatergic and dopaminergic signals in the striatum. *Progress in Neurobiology*, **44**: 163-196.
- [32] *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition*. (1994) American Psychiatric Association, Washington, D.C.
- [33] E. T. Rolls, A. Treves. (1998) *Neural Networks and Brain Function*. Oxford University Press: Oxford.
- [34] E. Làdavas, A. Berti. (1995) *Neuropsicologia*. Società editrice Il Mulino Bologna.
- [35] C. A. Davies et al. . (1987) A quantitative morphometric analysis of the neuronal and synaptic content of frontal and temporal cortex in patients with Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.* , **78**: 151-164.
- [36] C. Bertoni-Freddari et al. . (1990) Morphological adaptive response of the synaptic junctional zones in the human dentate gyrus during aging and Alzheimer's disease. *Brain Research*, **517**: 69-75.
- [37] C. Bertoni-Freddari et al. . (1988) Quantitative morphology of synaptic plasticity in the aging brain. *Scanning Microsc.*, **2**: 1027-1034.
- [38] S. T. DeKosky, S. W. Scheff. (1990) Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease. *Ann. Neurology*, **27**: 457-464.
- [39] D. Horn et al. . (1993) Neural network modeling of memory deterioration in Alzheimer's disease. *Neural Computation*, **5**: 736-749.
- [40] M. V. Tsodyks, M. V. Feigel'man. (1988) The enhanced storage capacity in neural networks with low activity level. *Europhysics Letters*, **6**: 101- 105.
- [41] S. J. Buell, P. D. Coleman . (1979) Dendritic growth in the aged human brain and failure of growth in senile dementia. *Science*, **206**: 854-856
- [42] D. G. Flood, P. D. Coleman . (1986) Failed compensatory dendritic growth as a pathophysiological process in Alzheimer's disease. *Can. J. Neurol. Sci.* ,**13**:475-479.
- [43] F. J. Huff et al. . (1987) Age of onset and rate of progression of Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* , **35**: 27-30.

- [44] E. Ruppin, J. Reggia. (1995) A neural model of memory impairment in diffuse cerebral atrophy. *Br. Jour. of Psychiatry*, **166**: 19-28.
- [45] Y. Miyashita, H. S. Chang. (1988) Neuronal correlate of pictorial short-term memory in the primate temporal cortex. *Nature*, **331**: 68-70.
- [46] Y. Miyashita. (1988) Neuronal correlate of visual associative long-term memory in the primate temporal cortex. *Nature*, **335**: 817-820.
- [47] D. Horn et al. . (1996) Neuronal-based synaptic compensation: a computational study in Alzheimer's disease. *Neural Computation*, **8**: 1227-1243.
- [48] G. Turrigiano , L. F. Abbott, E. Marder. (1994) Activity- dependent changes in intrinsic properties of cultured neurons. *Science*, **264**:974-977.
- [49] L. F. Abbott et al. . (1994) Activity- dependent conductances in model and biological neurons. In D. Waltz, editor, *Natural and artificial parallel computing: Proceedings of fifth annual NEC research symposium*, 1994.
- [50] M. P. Mattson, S. B. Kater. (1989) Excitatory and inhibitory neurotransmitters in the generation and degeneration of hippocampal neuroarchitecture. *Brain research*, **478**:337-348.
- [51] K. Schilling et al. . (1991) Electrical activity in cerebral cultures determines Purkinje cell dendritic growth patterns. *Neuron*, **7**: 891-902.
- [52] G. J. Stuart, B. Sakmann. (1994) Active propagation of somatic action potentials into neocortical pyramidal cell dendrites. *Nature*, **367**:69-72.
- [53] D. J. Wilshaw, O. P. Buneman, H. C. Longuet-Higgins. (1969) Nonholographic associative memory. *Nature*, **222**:960-962.
- [54] C. W. Cotman, K. J. Anderson. (1988) Synaptic plasticity and functional stabilization in the hippocampal formation: possible role in Alzheimer disease. *Adv. Neurol.*, **47**:313-336
- [55] P. Goelet et al. . (1986) The long and the short of long-term memory- a molecular framework. *Nature*, **322**: 419-422.
- [56] J. Lisman. (1994) The CAM kinase hypothesis for the storage of synaptic memory. *Trends in Neural Science*, **17(10)**: 406-412.
- [57] J. R. Wolff et al. . (1995) Structural dynamics of synapses and synaptic components. *Behavioural Brain Research*, **66**: 13-20.
- [58] D. Horn, N. Levy, E. Ruppin. (1998) Memory maintenance via neuronal regulation. *Neural Computation*, **10**: 1-18.

- [59] J. L. Kavanau. (1994) Sleep and dynamic stabilization of neural circuitry: a review and synthesis. *Behavioural Brain Research*, **63**: 111-126.
- [60] P. Rakic, P. Bourgeois, M. E. Eckenhoff. (1986) Cocurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Science*, **232**: 232-235.
- [61] P. Rakic, P. Bourgeois, P. S. Goldman-Rakic. (1993) Synaptic development of the cerebral cortex: implications for learning, memory, and mental illness. *Progress in Brain Research*, **102**: 227-243.
- [62] J. D. Cohen, D. Servant-Schreiber. (1992) Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behaviour and biology in schizophrenia. *Psychological Review*, **99(1)**:45-77.
- [63] J. D. Cohen, D. Servant-Schreiber. (1992) Introduction to neural network models in psychiatry. *Psychiatric Annals*, **22(3)**:113-118.
- [64] D. Horn, E. Ruppin. (1995) Compensatory mechanisms in an attractor neural network model of schizophrenia. *Neural Computation*, **7(1)**: 182-205.
- [65] E. Ruppin, J. A. Reggia, D. Horn. (1995) Pathogenesis of schizophrenic delusions and hallucinations: a neural model. Preprint
- [66] J. R. Stevens. (1992) Abnormal reinnervation as a basis for schizophrenia: a hypothesis. *Arch. Gen. Psychiatry*, **49**: 238-243.
- [67] D. J. Amit, M. V. Tsodyks. (1991) Quantitative study of attractor neural network retrieving at low spike rates: I. Substrate-spikes, rates and neuronal gain. *Network*, **2**: 259-265.
- [68] E. Ruppin. (1995) Neural modelling of psychiatry disorders. *Network: Computation in Neural Systems*
- [69] E. Ruppin, J. A. Reggia. (1998) Seeking order in disorder: computational studies of neurologic and psychiatric diseases. *Artificial Intelligence in Medicine*, **13**:1-13.
- [70] T. Cantelmi et al. . (1998) *Terapia ragionata della schizofrenia*. Scione Editore: Roma.
- [71] H. I. Kaplan, B. J. Sadock. (1991) *Synopsis of Psychiatry*. Williams and Wilkins: New York.
- [72] J. M. Fuster. (1999) La localizzazione della memoria. *Le Scienze dossier*. Numero **1**.

[73] E. Ermani. (1999) Modellizzazione mediante reti neurali di disordini mentali. (Tesi di Laurea, Università degli studi di Roma 'La Sapienza').

Bibliografia Capitolo 4

- 1) Albin R.L., Young A.B. and Penney J.B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neuroscience*, 1989 ; 12 : 366-375.
- 2) Alexander G.E. and Crutcher M.D. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neuroscience*, 1990 ; 13 : 266-271.
- 3) Alexander G.E., Crutcher M.D. and DeLong M.R. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, prefrontal and limbic functions. *Progress in Brain Research*, 1990 ; 85 : 119-146.
- 4) Artola A. and Singer W. Long-term potentiation and NMDA receptors in rat visual cortex. *Nature*, 1987 ; 330 : 649-652.
- 5) Calabresi P., De Murtas M. e Bernardi G. The Neostriatum beyond the motor function : experimental and clinical evidence. *Neuroscience*. 1997 ; 78 : 39-70.
- 6) Calabresi P., Pisani A., Mercuri N.B. and Bernardi G. The corticostriatal projection: from synaptic plasticity to basal ganglia disorders. *Trends in Neuroscience*, 1996 ; 19 : 19-24.
- 7) Cummings J.L. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology*. 1993 ; 50 : 873-880.
- 8) De Murtas M. Calabresi P. e Bernardi G. Neostriato oltre le funzioni motorie : suo coinvolgimento in *Patologia Psichiatrica*. Ed. Ravizza. Milano.1998.
- 9) Ito M. Long-term depression. *Annals Reviews of Neuroscience*, 1989 ; 12 : 85-102.

- 10) Kotter R. (1994) Postsynaptic integration of glutamatergic and dopaminergic signals in the striatum. *Progress in Neurobiology*, 1994 ; 44 : 163-196.
- 11) Lehmann J. and Langer S. The striatal cholinergic interneuron: synaptic target of dopaminergic terminals ? *Neuroscience*, 1983 ; 10 : 1105-1120.
- 12) Pennartz C.M.A., Ameerun R.F., Groenewegen H.J. and Lopes da Silva F.H. Synaptic plasticity in an in vitro slice preparation of the rat nucleus accumbens. *European Journal of Neuroscience*, 1993 ; 5 : 107-117.
- 13) Romo R., Merchant H., Ruiz S., Crespo P. and Zainos A. Neuronal activity of primate putamen during categorial perception of somaesthetic stimuli. *Neuroreport*, 1996 ; 6 : 1013-1017.
- 14) Smith A.D. and Bolam J.P. (1990) The neuronal network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurones, *Trends in Neuroscience*, 1990 ; 13 : 259-265.
- 15) Schwartzkroin P.A. and Wester K. Long-lasting facilitation of synaptic potential following tetanization in the in vitro hippocampal slice. *Brain Research*, 1976 ; 89 : 107-119.
- 16) Stanton P.K. and Sejnoski T.J. Associative long-term depression in the hippocampus induced by Hebbian covariance. *Nature*, 1989 ; 339 : 215-218.
- 17) Teyler T.J. and DiScenna P. Long-term potentiation as a candidate mnemonic device. *Brain Research Reviews*, 1984 ; 7 : 15-28