



Human Brain Project



Incredibilmente vicino...!

Il cervello umano, una frontiera della ricerca...in una scatola (cranica)

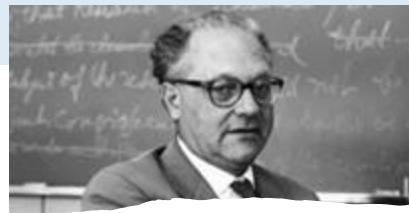
Cosimo Lupo, Giulia De Bonis

INFN Sezione di Roma

cosimo.lupo@roma1.infn.it
giulia.debonis@roma1.infn.it

L'INFN, fondato **nel 1951**, ha una lunga e prestigiosa storia che discende da **Enrico Fermi e i ragazzi di via Panisperna**

tra questi, Edoardo Amaldi, che darà un contributo fondamentale anche alla nascita del CERN (1952) e dell'ESA



Per saperne di più:
<https://storia.infn.it/>
<https://70.infn.it/>
docu-film "La Scelta"

...la guerra (conflitti, bombe, distruzione, ...)

...la pace

...la **scienza** come strumento
di (ri)costruzione, di pace, di unione tra i popoli

...esperimenti così grandi (importanti, costosi, irripetibili!) che solo **collaborando, unendo le forze, lavorando insieme** è possibile realizzarli...

INFN - Cosa facciamo?



Fisica delle particelle agli acceleratori



HPC (High Performance Computing)



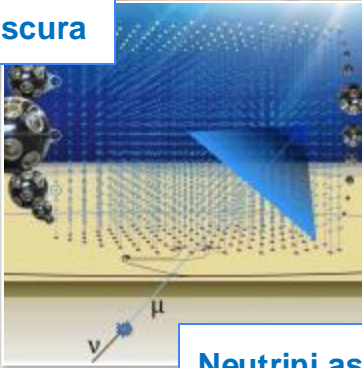
Quantum Computing

Machine Learning



Fisica applicata (imaging, medicina, beni culturali)

Materia oscura



Onde gravitazionali

Neutrini astrofisici

...dalla ricerca fondamentale...

...alla ricerca applicata

...l'INFN esplora le frontiere della ricerca in Fisica...

...Fisica delle particelle (estremamente piccolo)

...Astrofisica e Cosmologia (lontano nello spazio, indietro nel tempo)

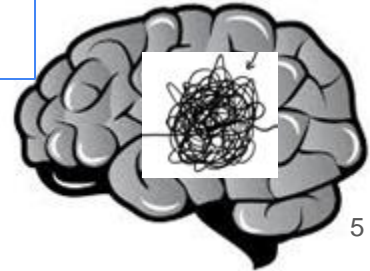
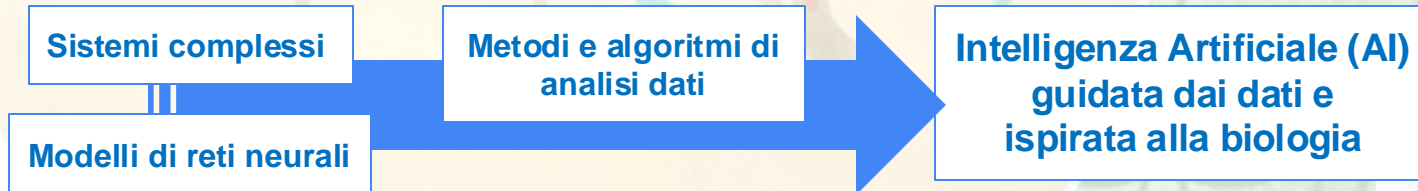
... materia oscura (e altri misteri non risolti dell'Universo)

...ma c'è anche una frontiera incredibilmente vicina, a portata di mano, e tuttavia ancora quasi del tutto inesplorata...

Il cervello umano!

Capolavoro dell'evoluzione, miliardi di idee, pensieri, emozioni, sede di conoscenza e coscienza... tutto compattato in una piccola scatola cranica a portata di mano!

Dipanare questa complessa matassa è possibile solo grazie a una **comunità scientifica multidisciplinare**, quella delle **Neuroscienze**, in cui anche la Fisica svolge un ruolo-chiave, mettendo a servizio i suoi metodi sia nel campo della **teoria** che nell'**analisi dei dati** e nella **ricerca tecnologica**.



I neuroni sono i nodi di una rete...

...che comunicano tra loro scambiandosi impulsi elettrici (spike) attraverso le **sinapsi**

Ciascuna cellula (neurone) ha la sua *dinamica*...ma non è un sistema isolato!
La sua attività dipende da quella dei neuroni a cui è connesso → **sistema complesso**

Gruppi di neuroni incaricati dello stesso compito (o specializzati per una data funzione: sensoriale, motoria, ...) sono più connessi e costituiscono una *popolazione*; il comportamento di una popolazione può essere rappresentato dall'*attività media* dei suoi neuroni.

Le diverse aree del cervello sono state «scolpite» dall'evoluzione: c'è un cervello «antico» (con caratteristiche comuni a tutte le specie, è la parte che si forma per prima durante lo sviluppo del feto), e un cervello più «nuovo»: la **corteccia cerebrale**, presente solo nei mammiferi e incaricata di compiti «superiori» (coscienza, ragionamento).

Il comportamento del sistema cambia in risposta agli stimoli esterni, in caso di patologie o a seconda dello **stato cerebrale** (veglia, sonno).

Chimica

Biochimica

Anatomia

Biologia

Medicina
fisiologia
patologia

Psicologia

Sonno, coscienza e apprendimento

Il **sonno** è presente in tutte le specie animali:

Chi dorme non piglia pesci (e si espone al rischio di attacco di nemici e predatori)...

...eppure, l'evoluzione ha conservato questo elemento e lo ha reso essenziale, a dispetto del fatto che il tempo speso a dormire è sottratto ad altre attività pur fondamentali per la sopravvivenza dell'individuo e della specie: cercare il cibo/mangiare, cercare un partner/riprodursi, ...

>> i neonati, nei primi mesi di vita (che sono cruciali per l'apprendimento) trascorrono la maggior parte del tempo a dormire!

>> la privazione del sonno è una delle peggiori torture...

A che serve il sonno?

- Recupero fisiologico, «ricarica» di energia
- «reset» dei sistemi, ricalibrazione dei dosaggi bio-chimici
- «plasticità» delle sinapsi: «potatura» (*pruning*) e creazione di nuovi «collegamenti» tra i nodi della rete

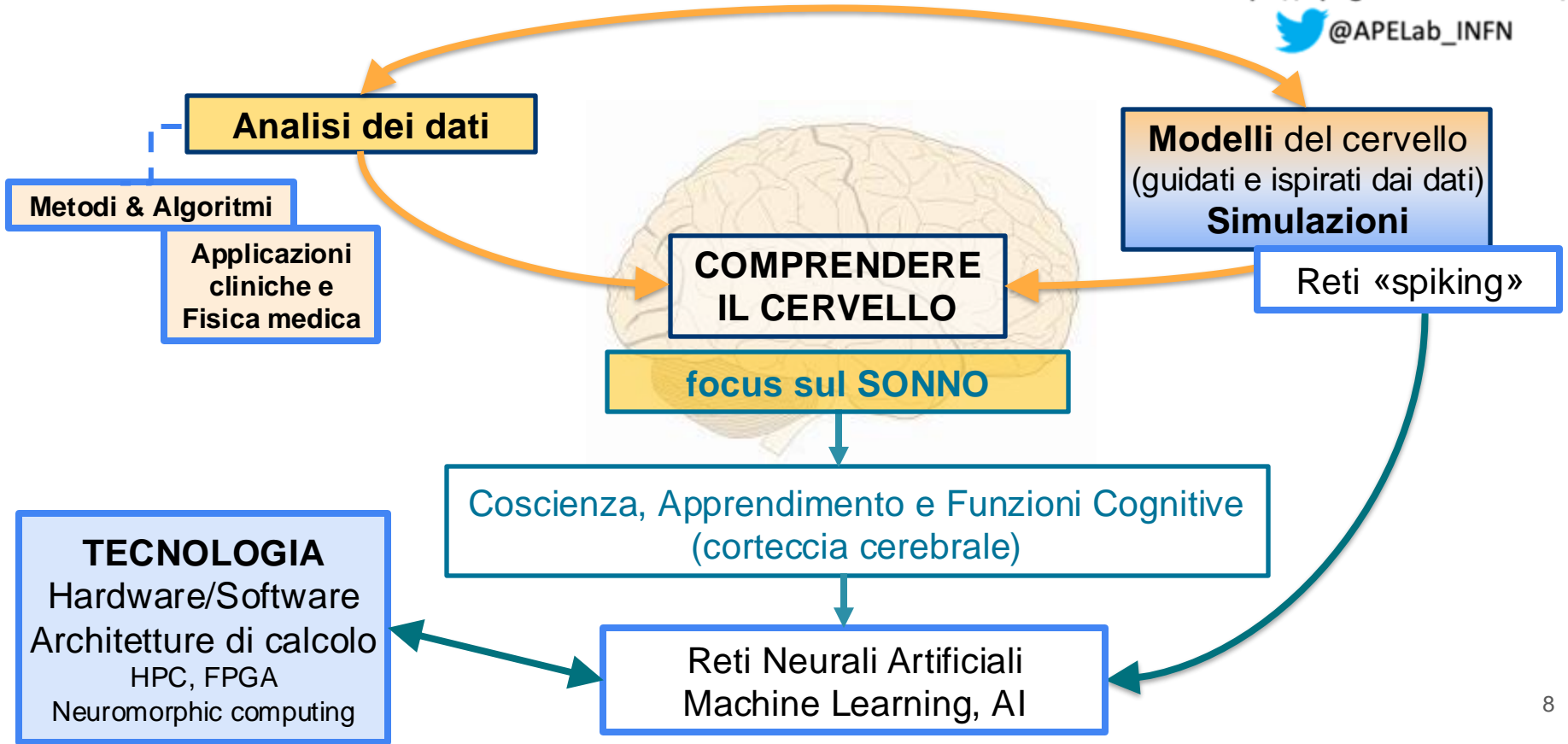
ruolo-chiave nella
intelligenza biologica



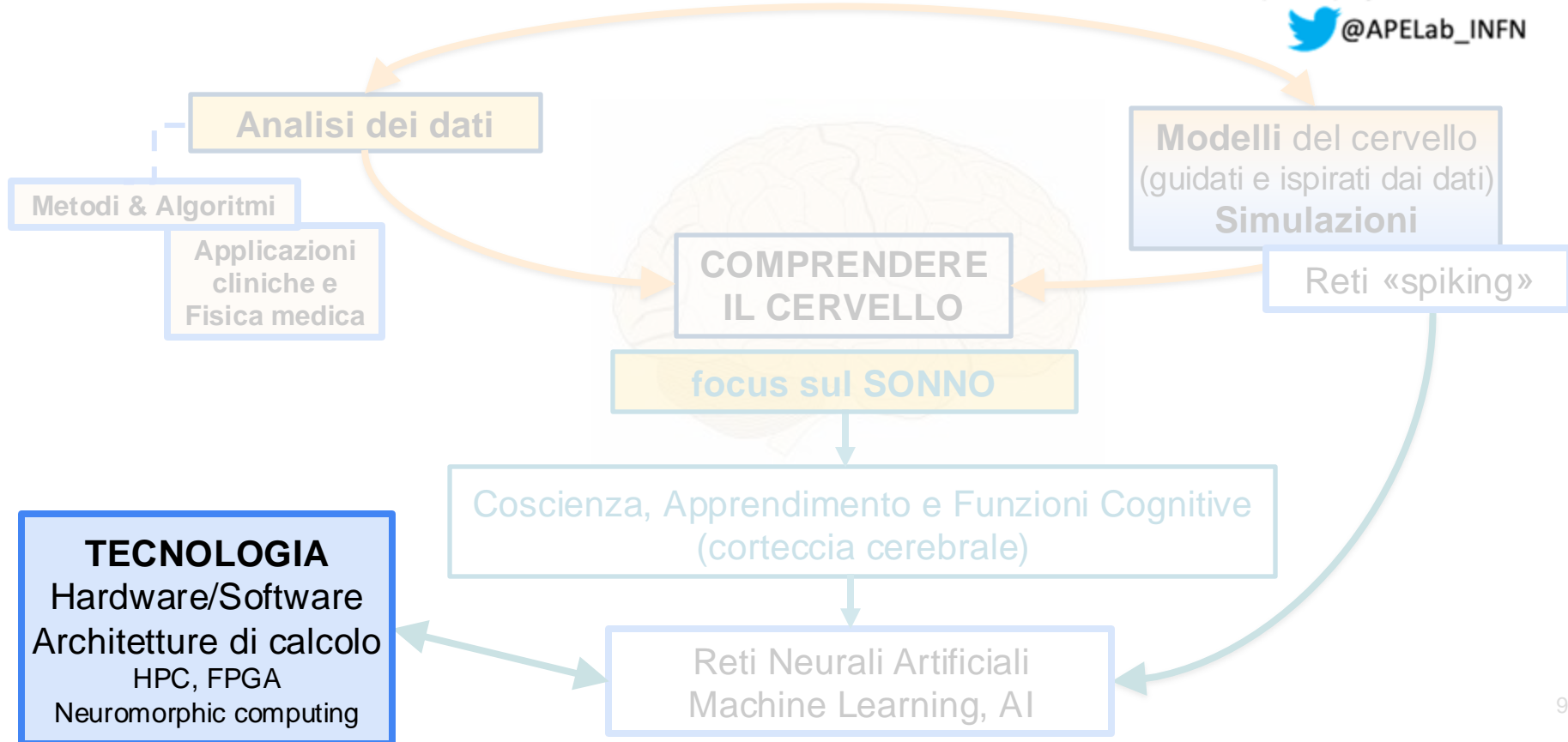
ruolo-chiave nella
intelligenza artificiale (AI)
ispirata alla biologia



INFN e Neuroscienze: mappa concettuale



...un laboratorio di tecnologia





...



...

APELab



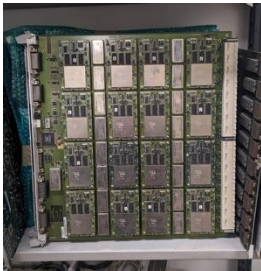
<https://apegate.roma1.infn.it/>

 @APELab_INFN

APE (Array Processor Experiment) nasce nel 1984 presso la Sezione di Roma dell'INFN su iniziativa del Prof. Nicola Cabibbo e costituisce la prima espressione in Italia della ricerca tecnologica sui «supercomputer», sistemi di calcolo ad alte prestazioni (HPC) la cui architettura è realizzata «custom», ossia «su misura» per specifiche applicazioni. Nel caso di APE, il caso scientifico associato allo sviluppo della tecnologia è la soluzione di problemi di fisica teorica in ambito LQCD (cromodinamica quantistica su reticolo).



TECNOLOGIA
 Hardware/Software
 Architetture di calcolo
 HPC, FPGA
 Neuromorphic computing



Nel corso degli anni sono state realizzate quattro generazioni di macchine:
 APE (1986), APE100 (1994), APE mille (1999) e apeNEXT (2005).



...



...

APELab



<https://apegate.roma1.infn.it/>

 @APELab_INFN

Oggi, APE è Advanced Physics and Engineering



- 20 membri (11 staff + 5 fixed-term + 4 PhD)
- 3 principali linee di ricerca (strettamente connesse/sinergiche)



HPC (High Performance Computing)



HEP (High Energy Physics) (calcolo, read-out, trigger)



Neuroscienze

- Collaborazioni con aziende, università ed enti di ricerca nazionali e internazionali

TECNOLOGIA

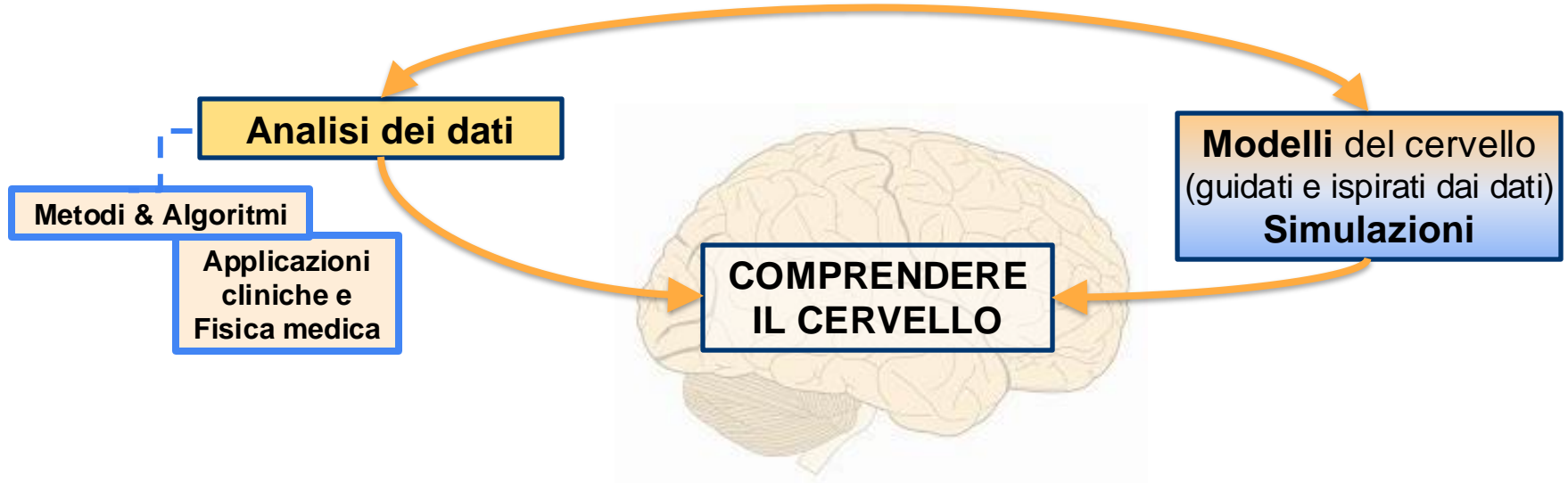
Hardware/Software

Architetture di calcolo

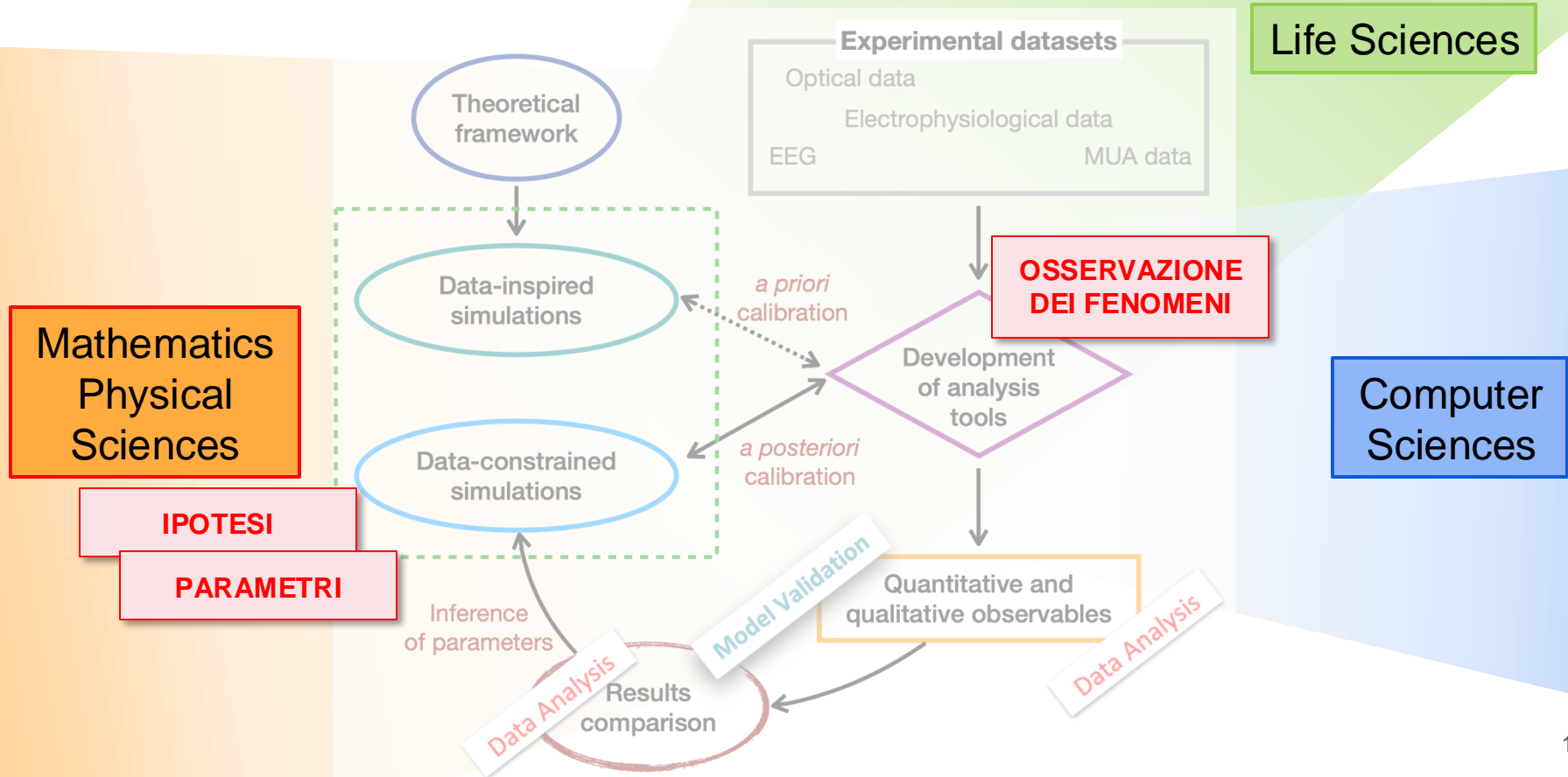
HPC, FPGA

Neuromorphic computing

Mutualità tra analisi dati e modelli («interplay»)



Mutualità tra discipline (e multi-disciplinarità)



Life Sciences
Applicazioni
cliniche

Analisi Dati

Cobrawap³

modelli «vincolati dai dati»
(data-constrained)

modelli
«campo medio»

Inferenza²

Validazione/
Calibrazione
di modelli

ThaCo¹

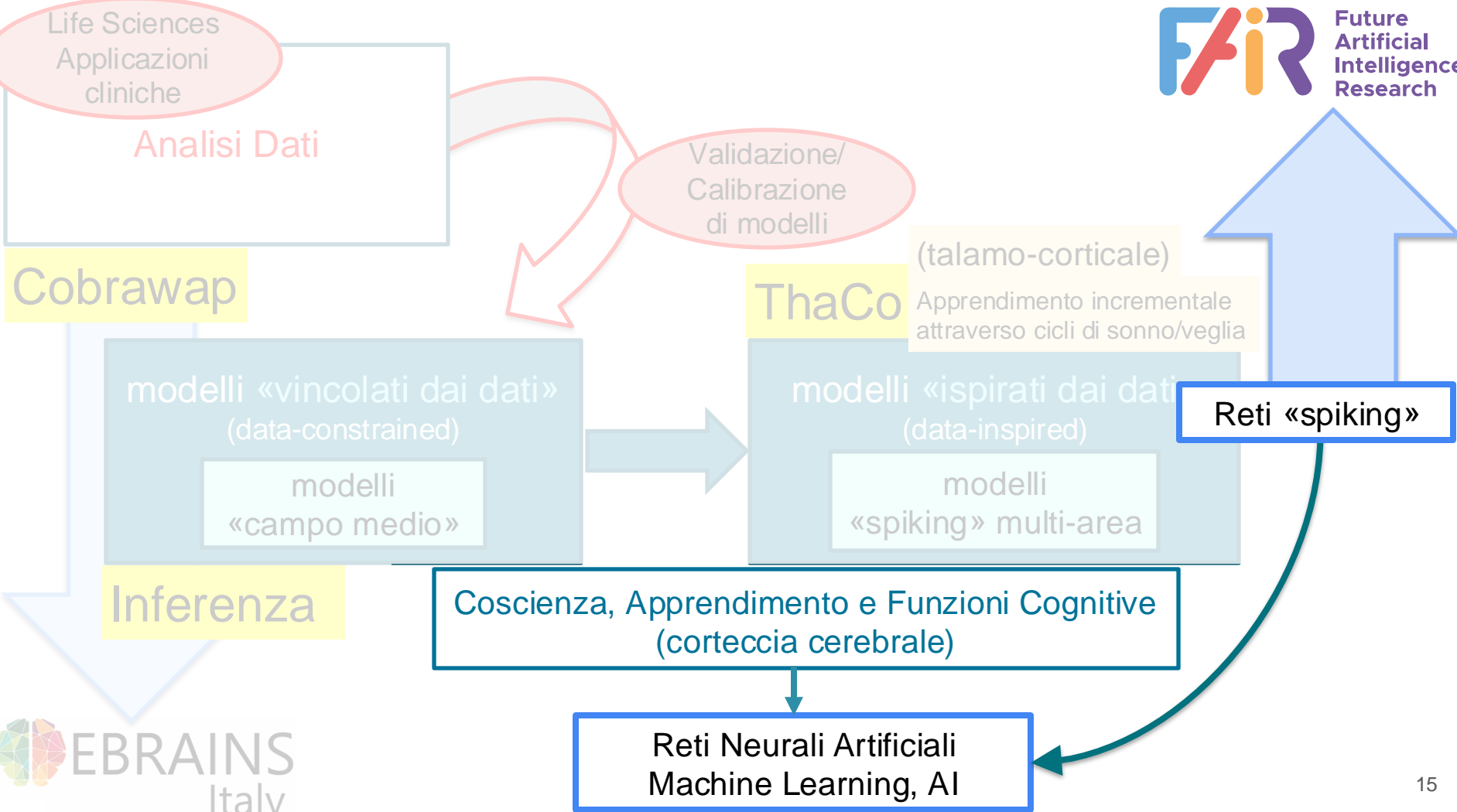
(talamo-corticale)

Apprendimento incrementale
attraverso cicli di sonno/veglia

modelli «ispirati dai dati»
(data-inspired)

modelli
«spiking» multi-area

- 1) *PLOS Comp. Biol.* **17**(6) (2021) <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009045>
- 2) *Commun. Biol.* **6**, 266 (2023) <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04580-0>
- 3) *Cell Rep. Methods* **4** (2024) <https://doi.org/10.1016/j.crmeth.2023.100681>



Analisi dati: ma esattamente, di cosa parliamo?

I neuroni sono i nodi di una rete...
...che comunicano tra loro scambiandosi impulsi elettrici (spike) attraverso le **sinapsi**

Ciascuna cellula (neurone) ha la sua *dinamica*...ma non è un sistema isolato! La sua attività dipende da quella dei neuroni a cui è connesso → **sistema complesso**

Gruppi di neuroni incaricati dello stesso compito (o specializzati per una data funzione: sensoriale, motoria, ...) sono più connessi e costituiscono una *popolazione*; il comportamento di una popolazione può essere rappresentato dall'*attività media* dei suoi neuroni

Le diverse aree del cervello sono state «scolpite» dall'evoluzione: c'è un cervello «antico» (con caratteristiche comuni a tutte le specie, è la parte che si forma per prima durante lo sviluppo del feto), e un cervello più «nuovo»: la **corteccia cerebrale**, presente solo nei mammiferi e incaricata di compiti «superiori» (coscienza, intelligenza, ragionamento).

Il comportamento del sistema cambia in risposta agli stimoli esterni, in caso di patologie o a seconda dello **stato cerebrale** (veglia, sonno).

Chimica
Biochimica
Anatomia
Biologia
Medicina fisiologia patologia
Psicologia

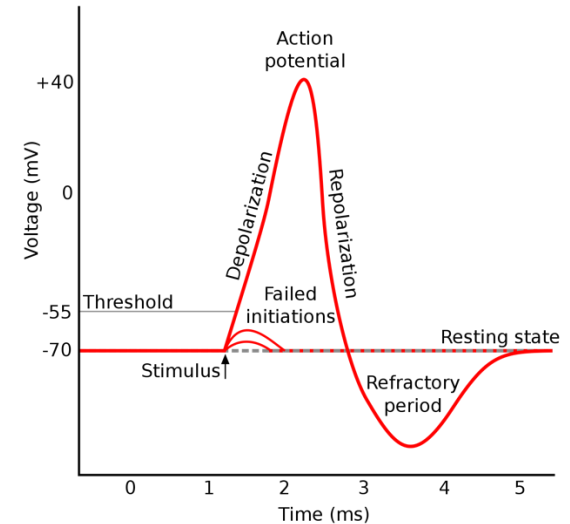
impulsi elettrici

dinamica

attività

cambiamento
(di stati cerebrali)

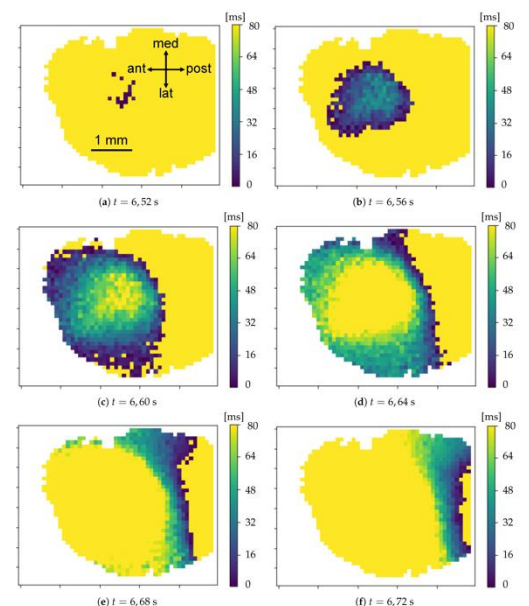
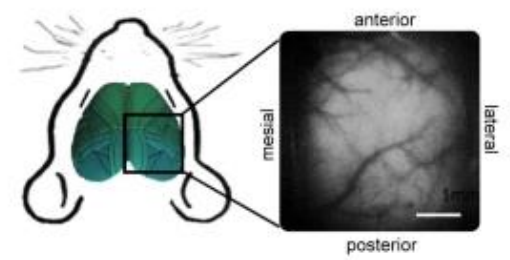
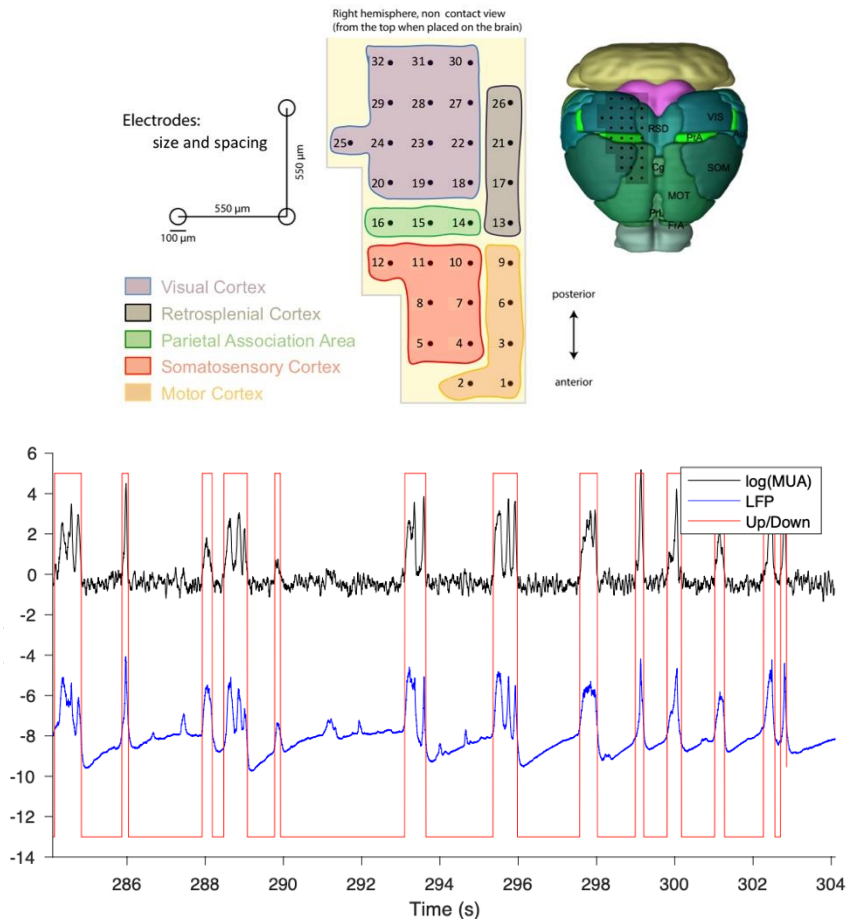
spike
(potenziale d'azione)



Il segnale da analizzare è un **segnale elettrico**: corrente (flusso di cariche (ioni) attraverso la membrana cellulare) e tensione (potenziale della membrana cellulare).

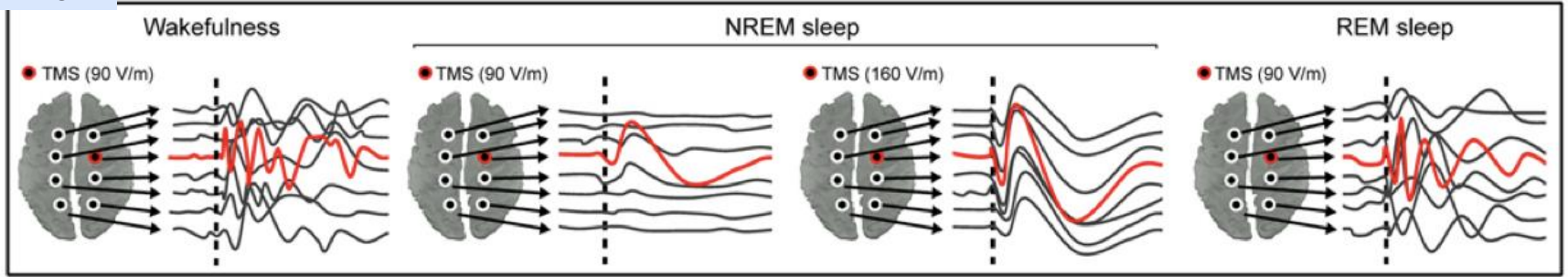
Il segnale può essere acquisito *in vitro* o *in vivo*. Nel caso *in vivo*, numerose sono le tecniche sperimentali, sia a livello della singola cellula (**Single Unit Activity, SUA**), sia considerando l'attività di una popolazione (**Multi Unit Activity, MUA**), estratta a partire dalla misura del Local Field Potential (LFP), ossia l'andamento nel tempo del **campo medio** di una «massa neurale», che può essere registrato a diversa risoluzione spaziale e temporale. Le tecniche di acquisizione si differenziano, inoltre, per il grado di invasività; le tecniche più invasive sono utilizzate su soggetti animali.

Analisi dati: ma esattamente, di cosa parliamo?

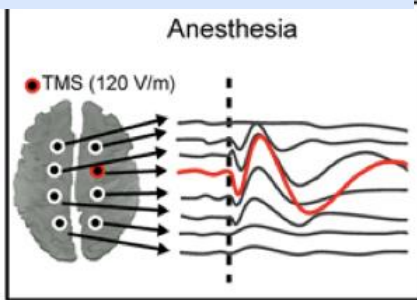


Stati cerebrali, fisiologia, patologia

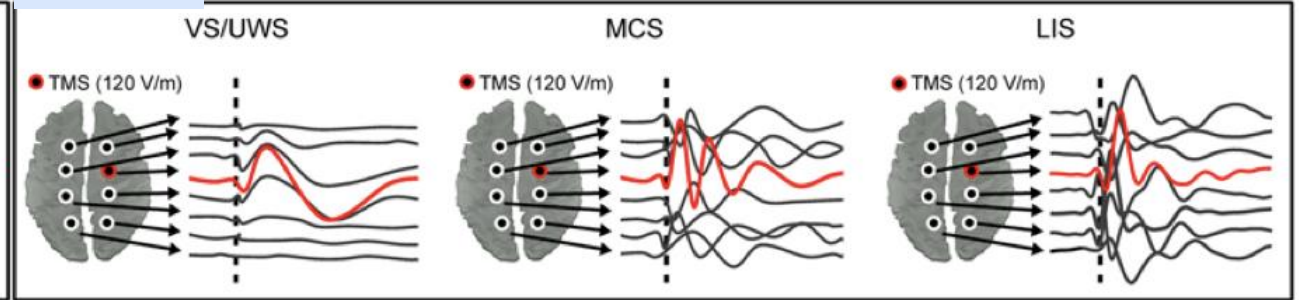
fisiologia



alterazione farmacologica



patologia



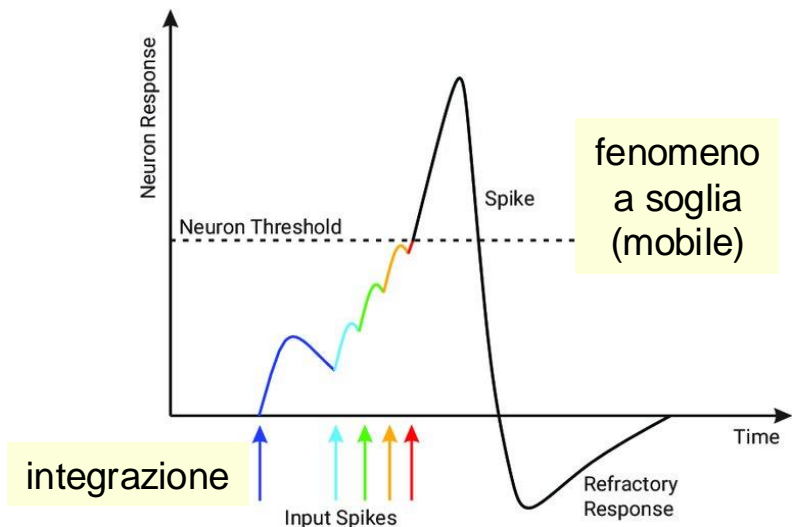
dalla Biologia alla Fisica...

...dai Neuroni alle Equazioni Differenziali!

Modelli e Simulazioni



Un **modello** è un insieme di assunzioni (**ipotesi**) che descrivono il comportamento di un sistema fisico/biologico, formalizzato attraverso metodi matematici ed equazioni; le assunzioni e i **parametri** delle equazioni possono essere ispirati o «vincolati» dall'**osservazione dei fenomeni**.



Una **simulazione** è l'implementazione di un modello, allo scopo di riprodurre, come risultato di un calcolo, il segnale che si ottiene dalle osservazioni sperimentali. Per sistemi complessi (cioè costituiti da un numero molto elevato di elementi – come il cervello!) l'utilizzo di computer è fondamentale per la risoluzione delle equazioni; al crescere della complessità, crescono le risorse di calcolo necessarie.



Modelli e Simulazioni

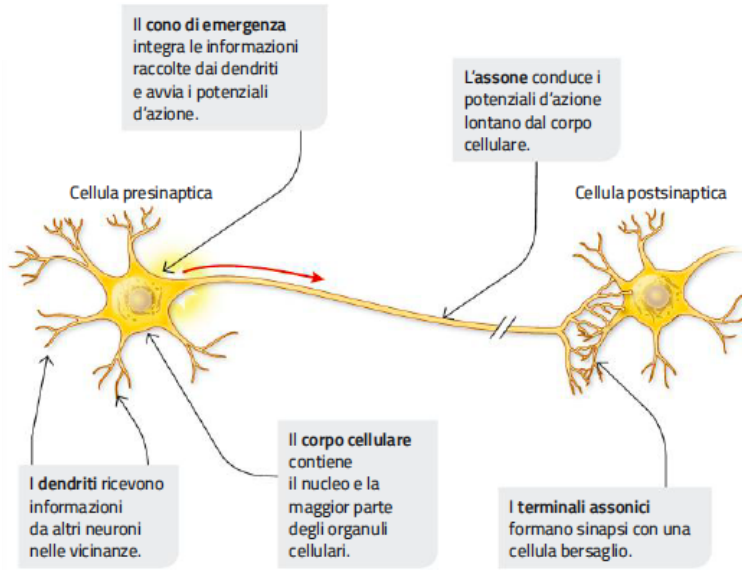
Le **neuroscienze teoriche e computazionali** riproducono con modelli e simulazioni l'attività di un singolo neurone, o di un insieme di neuroni connessi in una rete. In questo modo, si può simulare il comportamento di un'area del cervello o specifiche funzioni. Per rappresentare l'intero cervello, solitamente si adottano **approssimazioni** di «campo medio», in cui ciascun nodo della rete rappresenta l'attività media di un gruppo di neuroni (popolazione).

La dinamica della rete può essere rappresentata anche come **frequenza degli impulsi** (del singolo neurone o della popolazione). In entrambi i casi, diverse frequenze identificano diversi regimi/stati cerebrali.

I diversi approcci differiscono per l'obiettivo della ricerca e ciascuno può avere **più o meno distanza dal dettaglio biologico**



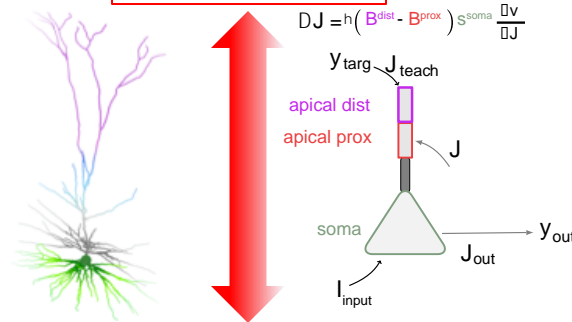
Modelli e Simulazioni



Sadava et al, *La nuova biologia.blu* – © Zanichelli 2020

Il neurone è un'unità di calcolo «semplice» (integratore)

Neurone «puntiforme»



Neurone multi-compartmento

Ciascuna compartimento della cellula ha specifiche funzioni e le sue equazioni nel modello

Reti biologiche



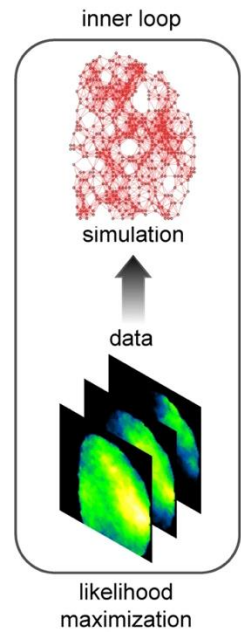
Reti astratte



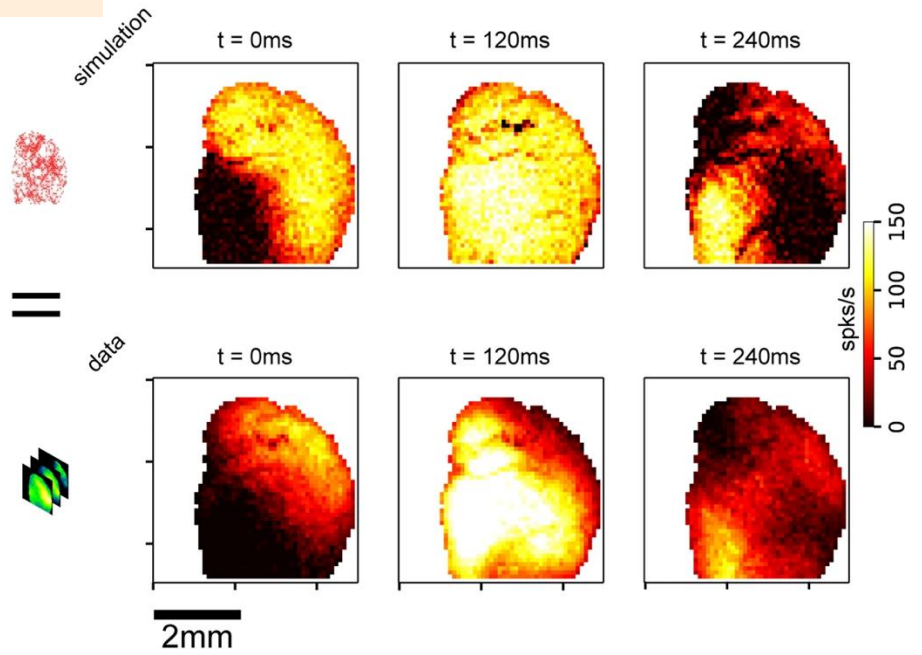
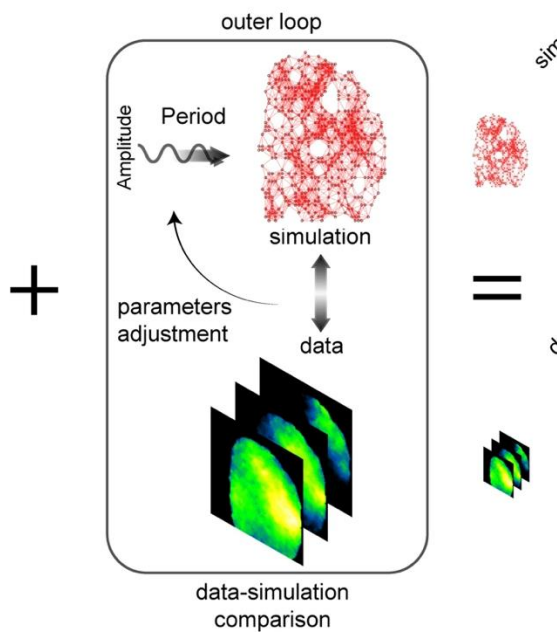
Simulazioni vincolate dai dati: onde corticali in modelli inferiti del cervello del topo

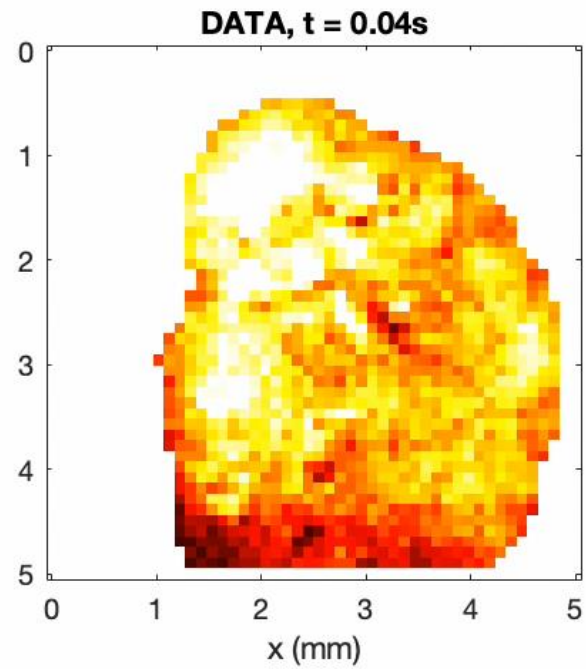
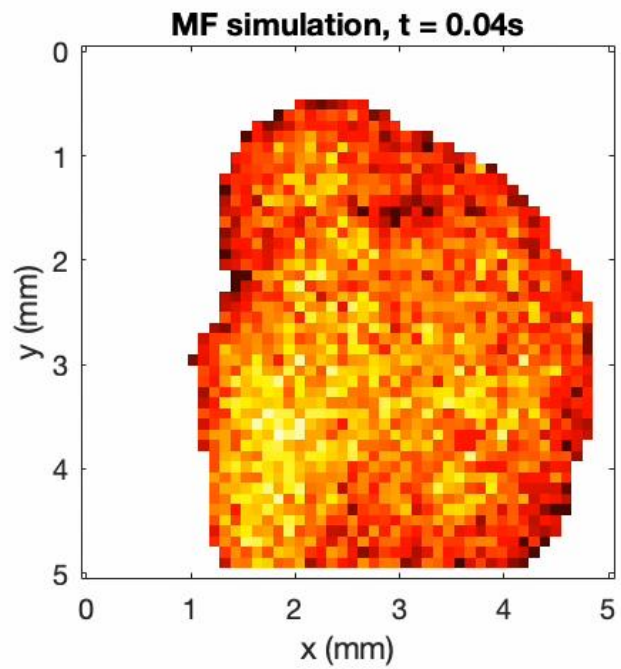
campo medio

inferenza



Calibrazione/validazione

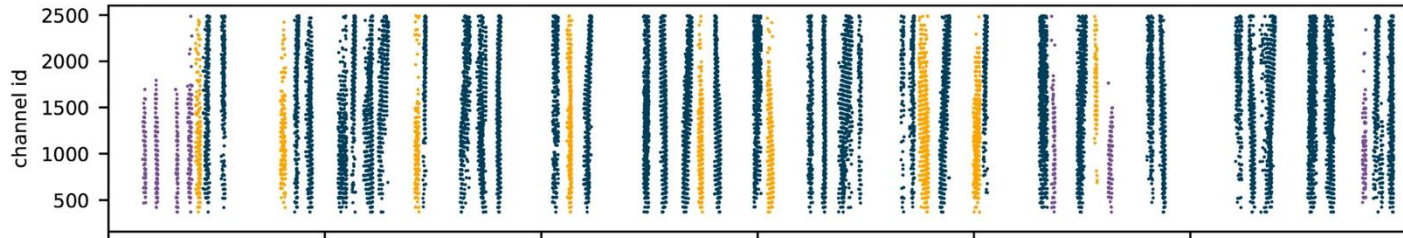
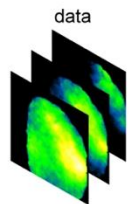




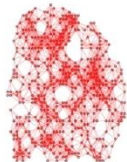
t1 - mouse 1

mode #0 mode #1 mode #2 mode #3

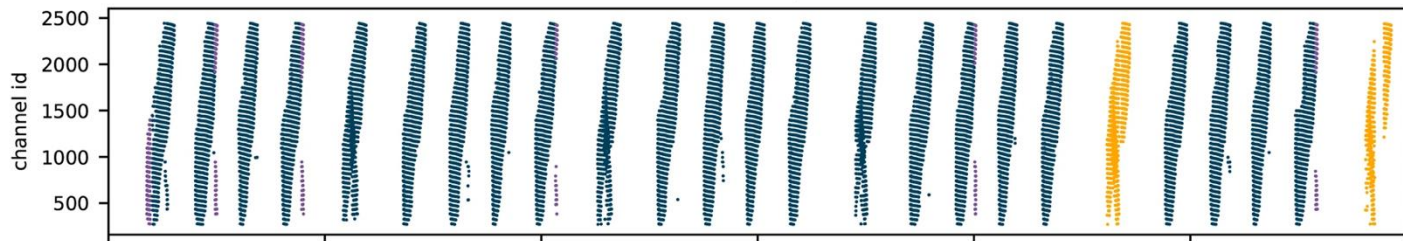
experimental data



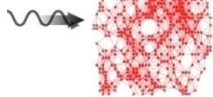
simulation inner loop



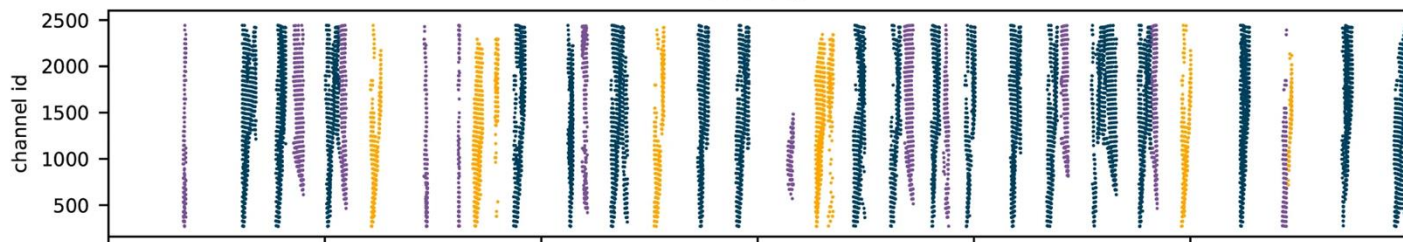
inner loop



simulation outer loop

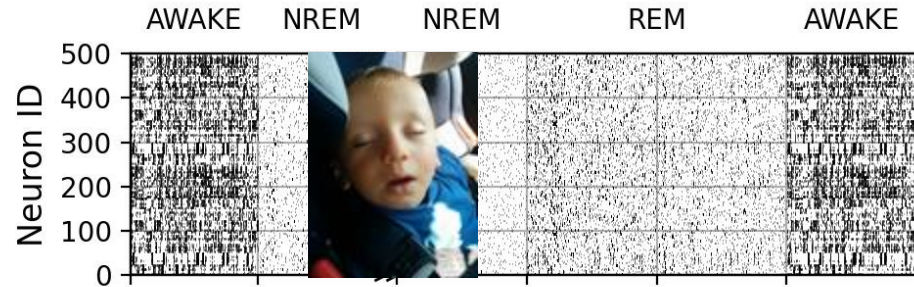
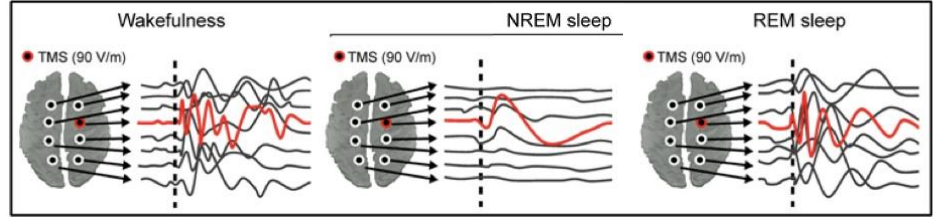
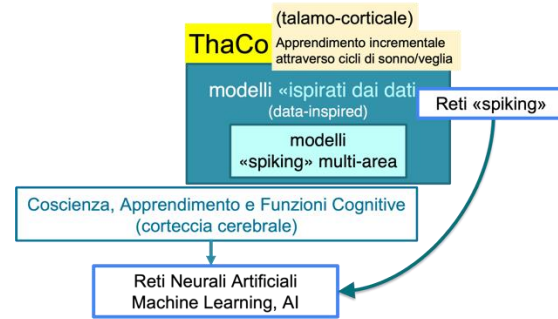


outer loop



Simulazioni ispirate dai dati: ThaCo

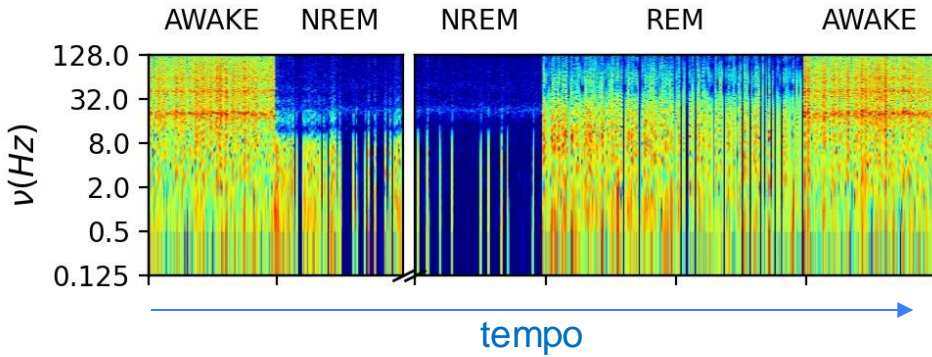
Rete neurale «spiking» (talamo-corteccia) che apprende in modo incrementale in cicli di sonno/veglia



Task di apprendimento: classificazione di cifre (database MNIST)

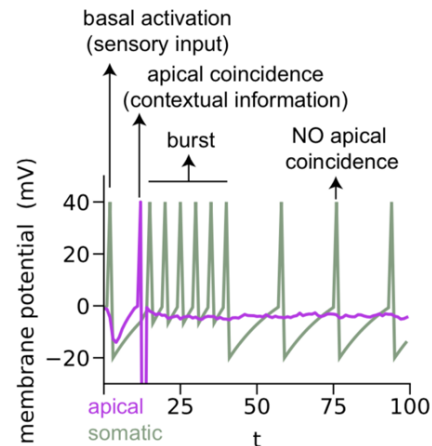
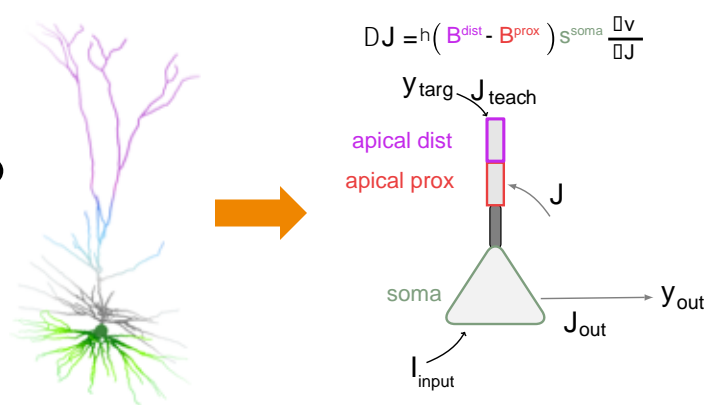
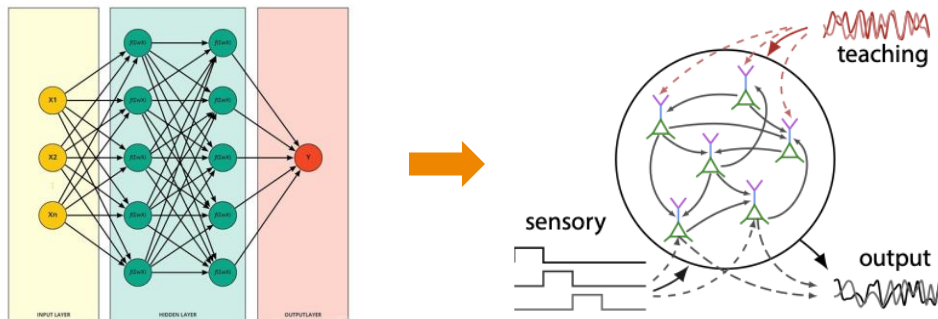
Plasticità sinaptica (STDP)

- Effetti omeostatici e associativi:** la rete «si riposa» e «ricalibra» le connessioni sinaptiche tra neuroni (rinforza alcune, indebolisce altre)
- aumenta l'accuratezza di classificazione
 - diminuisce il consumo energetico



Modelli teorici «minimali»: LTTB

Rete ricorrente di neuroni corticali piramidali «spiking» e «bursting»



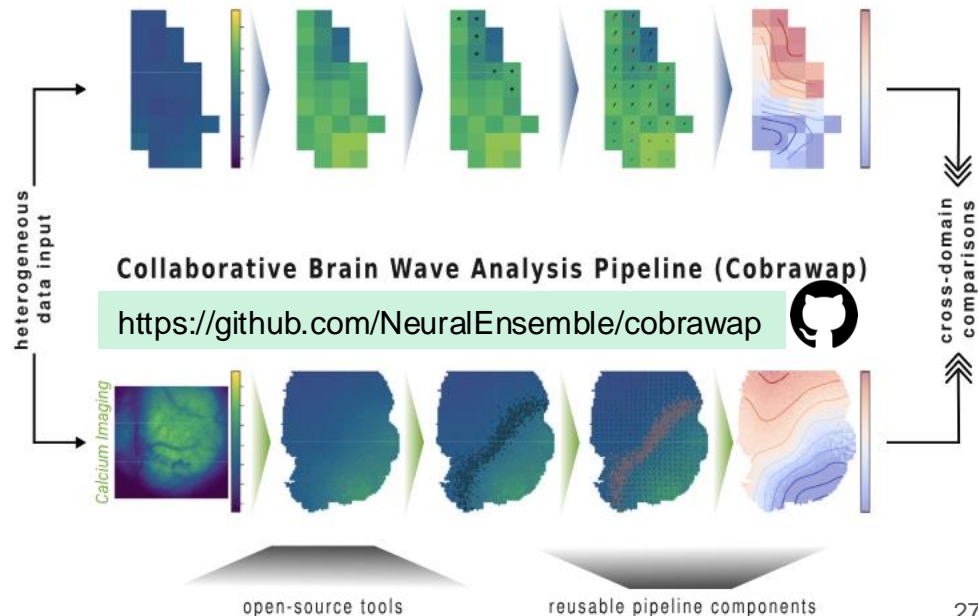
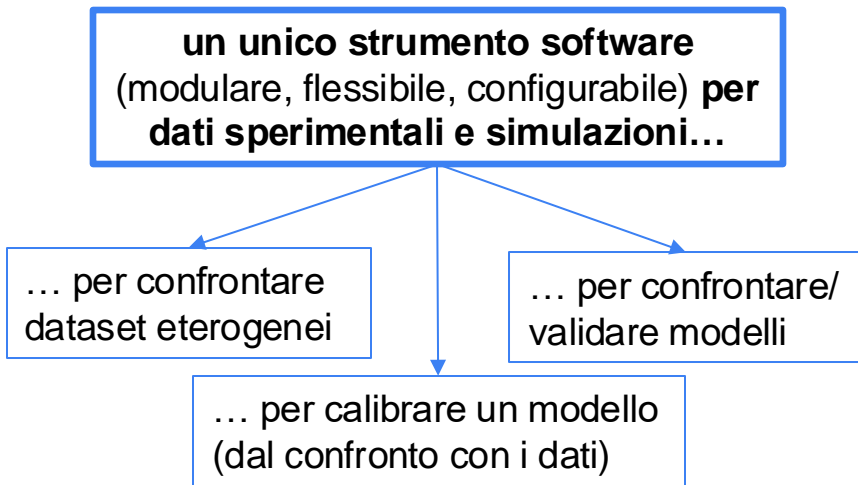
- Modello minimale: **due compartimenti** invece che uno
- Apprendimento tramite «**coincidenza**»:
se stimolo esterno e predizione interna coincidono, il neurone «spara!»
- La rete impara a predire sempre meglio (in maniera **biologicamente plausibile**)
- **Decomposizione** di task complessi in sotto-task più facili da risolvere



Cobrawap!

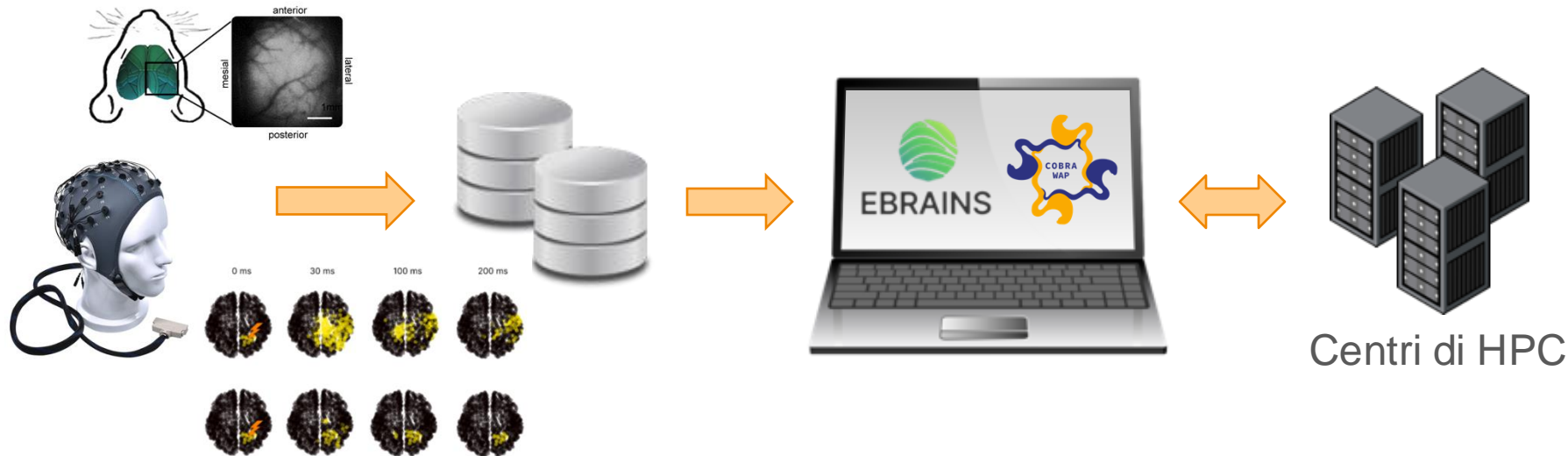
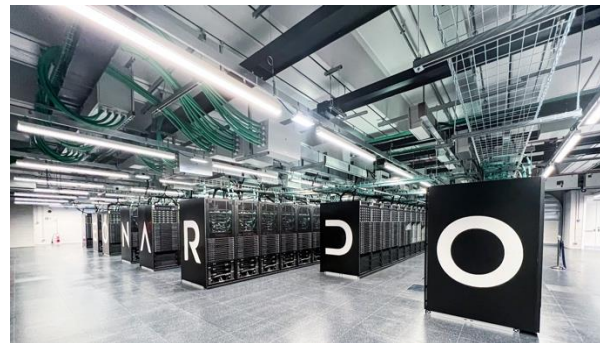
Collaborative Brain Wave Analysis Pipeline

➔ «interplay» tra analisi dati e modelli



Grandi performance...!

... ma dataset sempre più grandi e simulazioni più sofisticate richiedono potenza di calcolo via via crescente!





Grazie!!!

cosimo.lupo@roma1.infn.it
giulia.debonis@roma1.infn.it



<https://apegate.roma1.infn.it/>

 @APELab_INFN



Back up

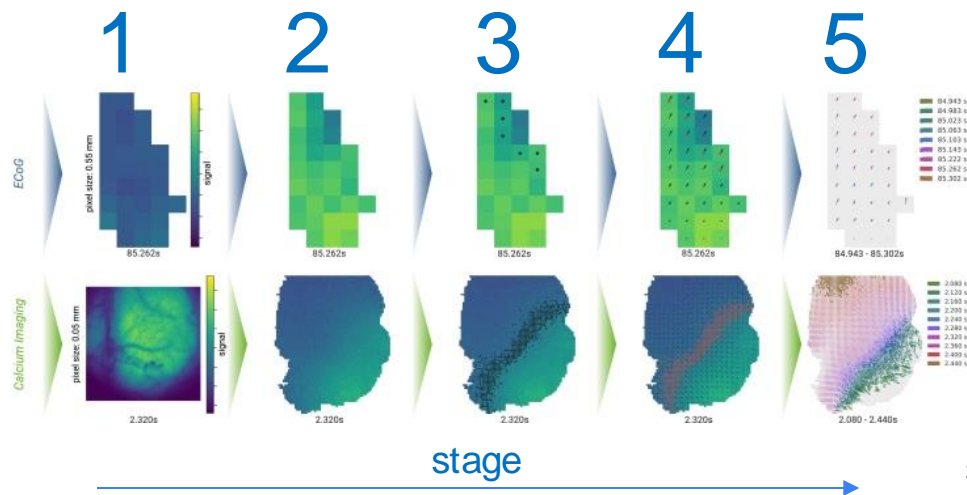


Cobrawap!

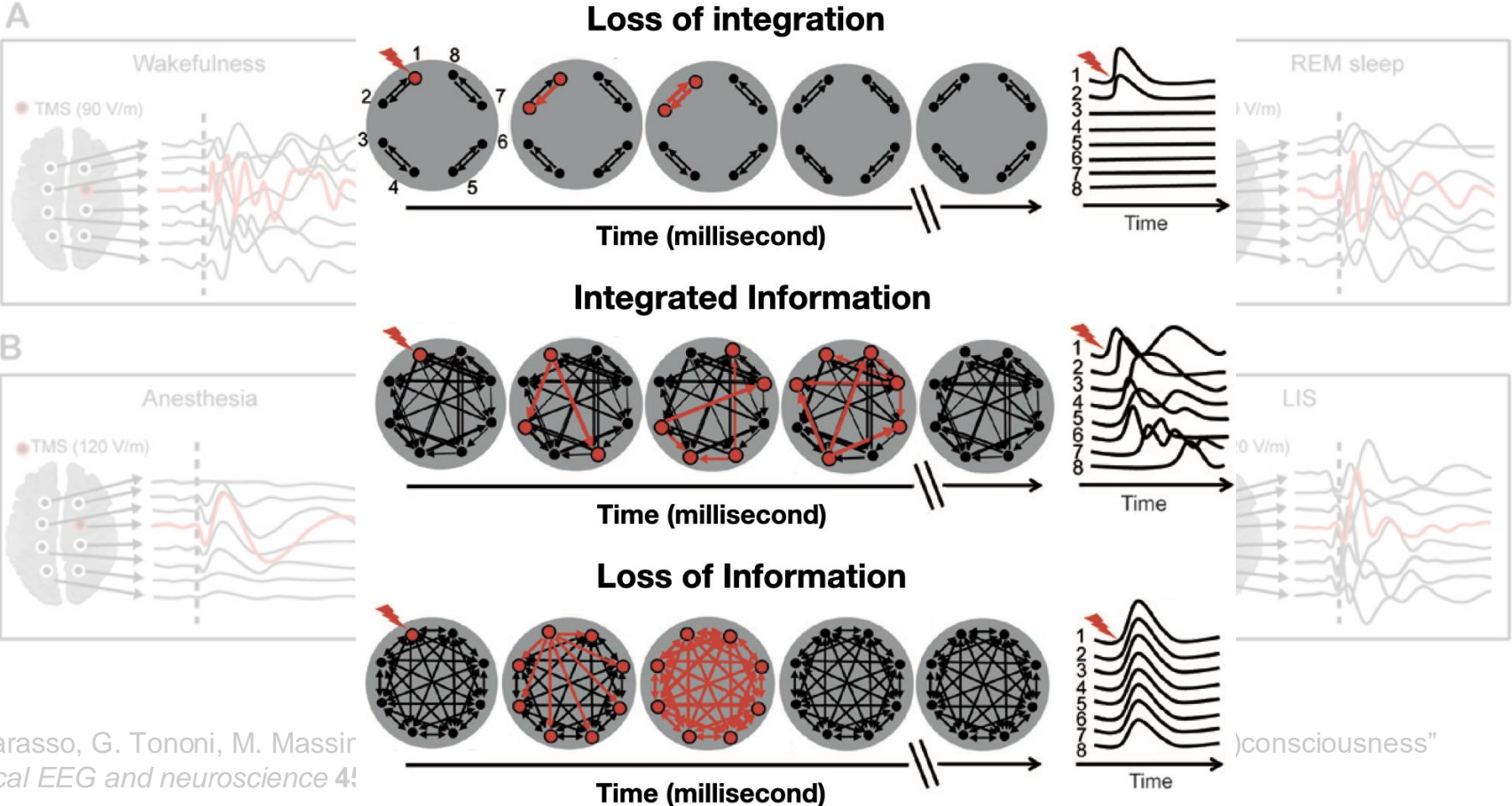
- Pipeline per lo studio della dinamica a onde della corteccia cerebrale
- Ideata e sviluppata da INFN e Jülich
- Open source, public repository (GitHub)
- Python + integrazione di soluzioni all'avanguardia nell'ingegneria del software

Costruita come una sequenza (pipeline) di **stages** (a specializzazione crescente), ciascuno fatto di **blocchi** (che implementano metodi e algoritmi di analisi dati e visualizzazione)

1. Data Entry → common format
2. Processing → processed data
3. Trigger Detection → trigger times (timestamps of state transitions)
4. Wave Detection → wave collection
5. Wave Characterization → wave parameters (propagation speed, propagation pattern, inter-wave interval, ...)



Coscienza è integrazione e differenziazione



Una ricca dinamica spazio-temporale...

...espressa attraverso onde viaggianti

