

21. novembre

Una finestra nella mente: un dispositivo portatile rileva i cambiamenti molecolari successivi a una lesione cerebrale traumatica

*Il trauma è una realtà della vita,
ma non per questo dev'essere una condanna a vita.*
Peter A. Levine

La lesione cerebrale traumatica (TBI) è diventata una delle principali sfide cliniche del 21° secolo che colpisce 135 milioni di persone in tutto il mondo. Le lesioni da trauma cranico si evolvono immediatamente dopo il trauma iniziale, ma molti individui mostrano pochissimi sintomi clinici nelle fasi iniziali, che, tuttavia, successivamente sviluppano deficit neurodegenerativi persistenti a lungo termine .






Poiché il tessuto cerebrale non ha capacità rigenerativa, la diagnosi precoce è fondamentale per migliorare i risultati. Le decisioni critiche per la vita, che influenzano la prognosi dei pazienti e l'efficacia del trattamento, **devono essere prese entro la prima ora dopo il trauma (cioè, la "golden hour")**.

Le indagini radiologiche ospedaliere, che coinvolgono la *tomografia computerizzata (TC)* o la *risonanza magnetica*, sono costose e non possono essere utilizzate in modo tempestivo sul posto di cura, dove la valutazione da parte degli equipaggi delle ambulanze si basa ancora su strumenti di triage osservativi con macro-descrittori trasmessi via intermediari terzi ai medici.

La **Glasgow Coma Scale (GCS)** è ampiamente utilizzata per prevedere gli esiti dei pazienti; tuttavia, ciò presenta limitazioni di variabilità dell'affidabilità tra valutatori, validità predittiva, incapacità di valutare la parte verbale della misurazione per i pazienti intubati endotrachealmente, oscuramento dovuto alla sedazione e incapacità di rilevare piccoli cambiamenti nei **TBI**, che possono essere presenti senza alcun rilevamento rilevabile anomalie fisiologiche

Glasgow Coma Scale

EYE OPENING		VERBAL RESPONSE		MOTOR RESPONSE	
					
Spontaneous >	4	Orientated >	5	Obey commands >	6
To sound >	3	Confused >	4	Localising >	5
To pressure >	2	Words >	3	Normal flexion >	4
None >	1	Sounds >	2	Abnormal flexion >	3
		None >	1	Extension >	2
				None >	1
GLASGOW COMA SCALE SCORE					
Mild 13-15		Moderate 9-12		Severe 3-8	

È noto che nel trauma cranico una diagnosi errata o un ritardo nel trattamento in ambito preospedaliero è il luogo in cui si verifica la maggior parte del danno cerebrale acuto.

Ora, non esiste alcuna tecnologia point-of-care per la valutazione quantitativa del trauma cranico con sufficiente sensibilità e tempestività per aiutare la stratificazione e la diagnosi precoce, sia che si tratti del campo negli sport di contatto o del ciglio della strada dopo le collisioni di veicoli a motore. Ciò è esacerbato dalle conseguenze a lungo termine di lievi traumi cranici e commozioni cerebrali, con effetti cumulativi di molteplici infortuni subiti per atleti e militari.



Il team della *School of Chemical Engineering, Advanced Nanomaterials Structures and Applications Laboratories, College of Engineering and Physical Sciences, University of Birmingham*, diretto dalla prestigiosa **Pola Goldberg Oppenheimer**

Per affrontare le sfide associate al rilevamento del trauma cranico in fase iniziale, ha **sviluppato una tecnologia spettroscopica** non convenzionale basata su laser focalizzata sull'analisi della **neuror retina e del nervo ottico** nella parte posteriore dell'occhio, come una proiezione del tessuto cerebrale. I risultati sono riportati oggi su

Banbury C et al

Window into the mind: Advanced handheld spectroscopic eye-safe technology for point-of-care neurodiagnostic.

Sci Adv. 2023 Nov 17;9(46):eadg5431.

Questa struttura, immersa nel liquido cerebrospinale e in continuità con il sistema nervoso centrale (SNC), costituisce di fatto una "finestra" sulla biochimica del cervello che identifica i cambiamenti biochimici del sistema nervoso centrale, riducendo la necessità di filtrare i composti confondenti (non-sistema nervoso centrale) e misurando il lato cerebrale della barriera ematoencefalica.

Javaid FZ et al. Visual and Ocular Manifestations of Alzheimer's Disease and Their Use as Biomarkers for Diagnosis and Progression. Front Neurol. 2016 Apr 19;7:55.

Nella parte posteriore dell'occhio esiste una piccola parte del cervello coperta solo da elementi otticamente trasparenti, la retina che contiene tutti i corpi delle cellule gangliari retiniche e il disco ottico, attraverso il quale tutti gli assoni delle cellule gangliari retiniche lasciano l'occhio, trasportando le informazioni visive catturate dall'occhio al cervello attraverso il nervo ottico.

Le cellule gangliari nella retina non sono mielinizzate, il che significa che i cambiamenti valutati lì si riferiscono direttamente alla biologia neuronale, mentre il nervo ottico è mielinizzato e circondato dal liquido cerebrospinale, in continuità con quello che circonda il resto del sistema nervoso centrale. È noto da tempo che la retina e il nervo ottico mostrano cambiamenti fisicamente misurabili a causa dell'aumento della pressione intracranica, dove il suo monitoraggio è importante per la terapia intensiva nel trauma cranico

Killer HE et al. The optic nerve: a new window into cerebrospinal fluid composition? Brain. 2006 Apr;129(Pt 4):1027-30.

Per analizzare questi strati oculari, è stato sviluppato un dispositivo sicuro per gli occhi (**EyeD**), basato sull'uso della **spettroscopia Raman** a risonanza multiplex, mirato a specifici biomarcatori TBI o "impronte digitali molecolari", come proxy di malattie e lesioni.

Tali marcatori per la "salute del cervello" includono **cambiamenti strutturali nei lipidi** e nelle sostanze biochimiche specifici del cervello dovuti a danni tissutali locali come **la cardiolipina** e il **citocromo C** o più neuromarcatori specifici **come S100B, la proteina acida fibrillare gliale (GFAP)** o l'**N-acetilasarato**, si trovano esclusivamente nel SNC.

Nella fase acuta del trauma cranico, questi hanno dimostrato una forte correlazione con la gravità della lesione, in relazione ai risultati radiologici, chirurgici e fisiologici



Il team del *Department of Emergency Medicine di Orlando* diretto da **Linda Papa** ha dimostrato che i livelli sierici dei prodotti di degradazione delle **proteine acide fibrillari gliali (GFAP-BDP)** sono elevati nei pazienti con lesioni cerebrali traumatiche lievi e moderate rispetto ai controlli e se sono associati a lesioni intracraniche traumatiche alla tomografia computerizzata (CT) scansione (risultato TC positivo) e con un intervento neurochirurgico.

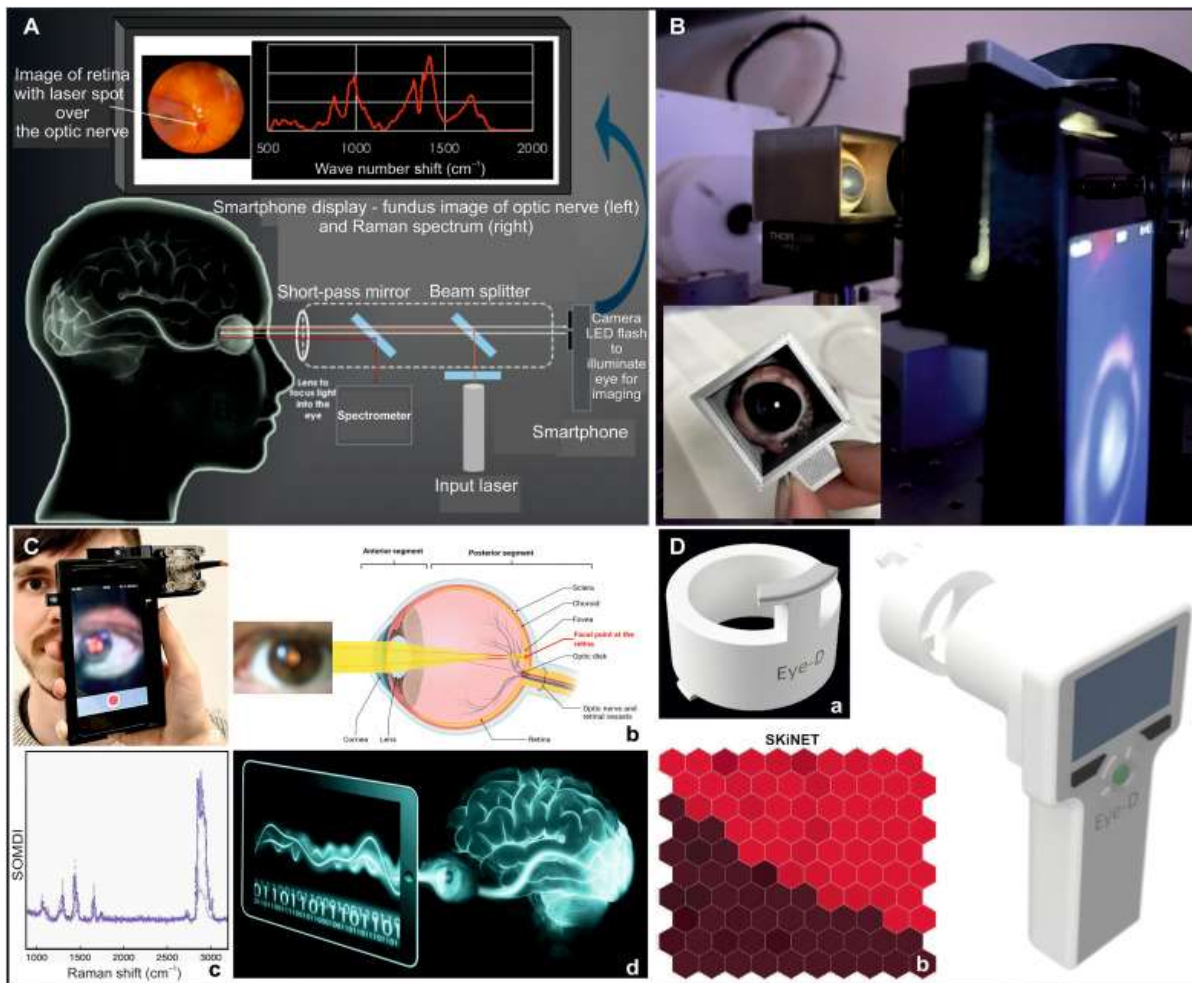
Papa L et al

Elevated levels of serum glial fibrillary acidic protein breakdown products in mild and moderate traumatic brain injury are associated with intracranial lesions and neurosurgical intervention. *Ann Emerg Med.* 2012 Jun;59(6):471-83.

In sintesi il lavoro dimostra un concetto senza precedenti di misurazione dei cambiamenti nella neurochimica cerebrale in modo non invasivo attraverso l'occhio, superando i rigidi vincoli dell'imaging in vivo che sono altamente sfavorevoli per la spettroscopia Raman, e riporta la prima prova che **gli spettri della neuroretina possono essere utilizzati per identificare il trauma cranico.**

Utilizzando l'occhio da solo per focalizzare un raggio collimato sulla retina, è possibile misurare le **bande Raman** ad alto numero d'onde eseguendo contemporaneamente l'imaging del fondo oculare. Il fantasma oculare ingegnerizzato, imitando le dimensioni fisiche e le caratteristiche ottiche dell'occhio, apre ulteriormente una nuova strada per ulteriori studi diretti di vari tessuti biologici in combinazione con la **spettroscopia Raman**, consentendo la convalida di sviluppi per altre malattie neurologiche e oftalmologiche dannose.

Tecnologia EyeD neuroingegnerizzata traducibile per una diagnostica rapida del trauma cranico al punto di cura.



Dal concetto (A) fino al design (B) dell'EyeD con un modello di occhio fantasma stampato in 3D (con il modello di occhio sintetico incorporato nel design dell'alloggiamento) che imita le proprietà ottiche dell'occhio, consentendo gli spettri Raman attraverso un occhio -lente simile da acquisire su campioni di modello e ottimizzare la risoluzione e la produttività ottica e sul prototipo di laboratorio (C), che utilizza l'occhio per focalizzare un raggio collimato sulla retina, consentendo di misurare le bande spettroscopiche delle impronte digitali eseguendo contemporaneamente l'imaging del fondo oculare per verificare che sia stata acquisita l'area corretta [(a) e (b)] creata utilizzando BioRender. Successivamente, **SKINET** genera (c) l'estrazione delle caratteristiche e l'identificazione delle bande Raman più importanti separando i dati ad alta dimensionalità da diverse classi, identificando le differenze chimiche sottostanti e classificando i dati utilizzando la rete con picchi in SOMDI corrispondenti a cm^{-1} e le modalità che contribuiscono maggiormente al clustering osservato in SOM. La sua implementazione utilizzando librerie open source consente di eseguire l'analisi dei dati online ed eseguirla da qualsiasi browser o smartphone (d), riducendo l'ingombro hardware e aumentando la portabilità.

(D) L'EyeD ingegnerizzato incorpora (a) una protezione oculare monouso, (b) *il software SKINET* per la classificazione rapida dei dati e una lettura in loco visivamente chiara per medici o paramedici, consentendo l'interpretazione automatizzata dei dati Raman e quindi migliorando notevolmente la velocità e costo della diagnosi presso il punto di cura utilizzando un (c) dispositivo portatile ergonomico per la fotografia simultanea del fondo oculare e la spettroscopia Raman ad alto numero d'onda.

Nella tecnologia portatile, **SKiNET** integrato può fornire contemporaneamente riduzione della dimensionalità, estrazione di caratteristiche e classificazione multiclasse per fungere da strumento di supporto decisionale per consentire l'interpretazione automatizzata dei dati Raman senza supporto specialistico, migliorando notevolmente la velocità e il costo della diagnosi. Le prestazioni di classificazione **SKiNET** ottenute, confermate tramite i risultati di convalida incrociata di SOM, e i corrispondenti indici discriminanti sono quindi un rinforzo diretto delle osservazioni SOMDI, garantendo l'elevata riproducibilità.

I sistemi basati su fotocamera per smartphone sono facili da usare e, insieme al supporto diagnostico dell'intelligenza artificiale, producono un output quando viene ottenuto un segnale adeguato. L'esperienza di utilizzo degli smartphone per acquisire immagini è onnipresente e porterà ad un'elevata accettazione da parte degli utenti. Gli studi sull'efficacia clinica determineranno la misura in cui paramedici e medici si affidano al dispositivo per guidare il processo decisionale.

La **lettura EyeD** farebbe parte di un albero decisionale protocollizzato come: EyeD normale + nessun sintomo o segno "red flag" classifica la lesione alla testa come trauma cranico lieve che non richiede valutazione ospedaliera rispetto a EyeD anormale che impone una valutazione aggiuntiva nel pronto soccorso. Inoltre, sfruttando le moderne tecnologie web, l'analisi dei dati può essere eseguita in remoto su qualsiasi dispositivo dotato di un browser web ed è progettato per essere facile da usare per i medici

Conclusioni e considerazioni

I risultati evidenziano che la **spettroscopia Raman** della neuroretina è soggetta all'ottica e alle dimensioni naturali dell'occhio, ma mostrano come ciò possa essere incorporato nella progettazione del dispositivo.

Sebbene le bande ad alto numero di onde rilevate nell'occhio possono essere utilizzate per diagnosticare il trauma cranico, la **spettroscopia Raman EyeD** ha il potenziale per essere applicata anche a una moltitudine di condizioni neurologiche.

Le misurazioni sono portatili e non invasive, consentendo quindi l'uso di routine presso il punto di cura e il monitoraggio a lungo termine del paziente.

Come percorso verso la traduzione, lo spettrometro autonomo sarà sostituito con uno spettrometro compatto sul dispositivo e con la lettura su smartphone, consentendo la fotografia del fondo oculare e la spettroscopia Raman da un unico schermo dello smartphone, supportato dall'elaborazione dei dati, dall'archiviazione e dall'apprendimento automatico nel cloud.

L'EyeD portatile finale verrà utilizzato per rilevare neurotraumi presso il punto di cura, ad esempio lungo la strada, sul campo e in ambienti, dove non sono immediatamente disponibili valutazioni di esperti o indagini radiologiche urgenti.

Ciò ha il potenziale per rivoluzionare il modo in cui il trauma cranico e le condizioni neurologiche vengono diagnosticate e valutate, il che, a sua volta, fornirebbe sostanziali risparmi in termini di assistenza sanitaria e migliori risultati clinici e salverebbe molte vite.

Allegato 1

La spettroscopia Raman

Allo stesso tempo, la spettroscopia Raman è una tecnica analitica altamente specifica e rapida, che può fornire informazioni diagnostiche quantitative in tempo reale in contesti clinici sia in vivo che ex vivo

misurando sottili cambiamenti nella luce diffusa anelasticamente, identificando accuratamente i cambiamenti nei biomarcatori specifici della malattia con capacità diagnostiche

In oftalmologia, la spettroscopia Raman è stata applicata per studiare stati patologici ex vivo. Ulteriori risultati hanno evidenziato la capacità di identificare il tessuto maligno nel cervello, fungendo da guida chirurgica. Tuttavia, questi richiedevano un accesso diretto e invasivo al cervello. Recentemente abbiamo dimostrato un percorso verso il rilevamento di cambiamenti nella chimica del cervello acquisendo spettri dai tessuti della retina per identificare il TBI in un modello murino ex vivo e stabilito una differenziazione ad alta precisione dei gradi di gravità della lesione cerebrale utilizzando un Raman commerciale di laboratorio spettroscopia. Abbiamo inoltre dimostrato che una serie di biomarcatori validati del sistema nervoso centrale, rilasciati rapidamente e continuamente dai neuroni danneggiati nel sangue, erano rilevabili nel liquido cerebrospinale, riflettendo i cambiamenti biochimici che si verificano nel cervello e creando profili temporali di attività extracellulare post-TBI. Il TBI è stato successivamente classificato dai dati spettrali sui topi rilevando le firme specifiche del tessuto di ciascuno strato anatomico sulle sezioni dell'occhio utilizzando un sistema Raman commerciale Marro *et al.* e Stiebing *et al.* hanno studiato la retina utilizzando una disposizione Raman standard e tessuto montato piatto o coltivato.

Allegato2

Pola Goldberg Oppenheimer

Pola Goldberg Oppenheimer è professoressa di microingegneria e bionanotecnologia e ricercatrice della Royal Academy of Engineering presso la School of Chemical Engineering e l'Healthcare Technologies Institute (HTI). Il professor Oppenheimer guida un gruppo di ricerca interdisciplinare presso l'Università di Birmingham, lavorando a stretto contatto con i team clinici del Queen Elizabeth Hospital (QEHB) e del Birmingham Enterprise (UoBE), gli specialisti del trasferimento tecnologico dell'Università. Il programma di ricerca del suo gruppo è mirato a esplorare le frontiere dell'ingegneria dai micro ai nanomateriali, colmando al contempo il divario tra la comprensione a livello da nano a macroscopico e le implementazioni di nuovi materiali ibridi e nanocompositi e strutture submicroniche per dispositivi funzionali miniaturizzati per applicazioni sanitarie avanzate. Il professor Oppenheimer sta sviluppando soluzioni ingegneristiche all'avanguardia per affrontare i principali problemi medici.

Nel 2012, la professoressa Oppenheimer ha conseguito il dottorato di ricerca presso l'Università di Cambridge con riconoscimenti di eccellenza scientifica. Nel 2013, è stata nominata membro altamente competitivo di Birmingham Fellow presso UoB. L'importanza dei suoi contributi scientifici rivoluzionari e della sua posizione internazionale è stata riconosciuta attraverso numerosi premi, segni di stima, promozione a Professore di Microingegneria e Bio-nanotecnologia e la prestigiosa Royal Academy of Engineering (RAEng) Fellowship.

La sua ricerca è riconosciuta come leader a livello mondiale, come dimostrano le sue pubblicazioni, tutte su riviste importanti di alta qualità (*ad esempio*, Advanced Materials, Nature Biomedical Engineering) e la sua forte richiesta di tenere conferenze nelle conferenze più prestigiose in tutto il mondo (48+ keynote/invited indirizzi). Ha più di 70 pubblicazioni indipendenti e pubblica costantemente lavori scientificamente rigorosi su riviste gold standard. È autrice di un libro, dieci capitoli di libri e ha depositato quattro brevetti. L'importanza delle sue entusiasmanti scoperte scientifiche e la natura trasformativa della sua ricerca sono state riconosciute con un portafoglio di finanziamenti di oltre 18 milioni di sterline e con la prestigiosa RAEng Fellowship, essendo presenti in numerosi comunicati stampa, notizie della BBC, interviste radiofoniche e selezionati per Case Studies, commissionati dall'EPSRC e dal RAEng.

Ha ricevuto numerosi premi prestigiosi e segni di stima a livello nazionale e internazionale tra cui il Premio RAEng, WomenTech100 e Carl-Zeiss Awards. È stata inviata nel Comitato Scienza e Tecnologia della Camera dei Comuni presso la "Voce del futuro" con i Ministri di Stato per la scienza, la ricerca e l'innovazione, è stata protagonista della campagna "Birmingham Heroes in Healthcare Technologies" e selezionata per il "Parliamentary Engineering Group". ' alla Camera dei Lord.

Il professor Oppenheimer ha avviato una nuova area di ricerca sulla nanostrutturazione intelligente di materiali per dispositivi pratici nell'ingegneria chimica aprendo la strada alla litografia elettroidrodinamica (EHL). Ha scoperto che inducendo in modo controllabile instabilità interfacciali in nanofilm omogenei

tramite campo elettrico, si ottengono nanostrutture sintonizzabili, fino al livello atomico. Sebbene le instabilità siano di natura indesiderabile, ha dimostrato in modo non convenzionale che queste possono essere sfruttate per produrre morfologie controllando con precisione l'interfaccia nanocapacitiva, consentendo di personalizzare le proprietà di molti materiali applicati. Successivamente ha stabilito la modellazione simultanea di sistemi di materiali multistrato, producendo nanoarchitetture gerarchiche con nuove funzionalità e progettato nuovi materiali compositi nanostrutturati, ottenendo un'eccezionale adesione sintetica alle superfici ruvide e superidrofobicità. La sua recente invenzione di un dispositivo nanoplasmonico-optofluidico intelligente ha aperto la strada per affrontare le sfide più urgenti associate al rilevamento tempestivo di lesioni cerebrali traumatiche (TBI). Il trauma cranico, una delle principali cause di morbilità e mortalità in tutto il mondo, è notoriamente difficile da diagnosticare al punto di cura, con conseguente prognosi sfavorevole, compromissione della funzione neurologica e morte. Basandosi sui principi chimici fondamentali del controllo delle nanoforze elettrostatiche, il suo programma di ricerca distintivo ha portato a un significativo impatto socioeconomico, sviluppando substrati optofluidici nanoingegnerizzati con architettura dorata per il rilevamento spettroscopico sensibile e senza etichetta di concentrazioni a livello di tracce di biomarcatori TBI dal sangue, consentendo una diagnosi rapida presso il punto di cura, salvando molte vite.

Dall'intelligenza artificiale all'intelligenza organoide

Non sorprende che l'addestramento continuo degli algoritmi di intelligenza artificiale su miliardi di punti dati consumi molta energia poiché i data center richiedono enormi quantità di acqua per mantenerli freschi durante l'intero processo. In realtà, i data center di tutto il mondo emettono più carbonio del settore delle compagnie aeree commerciali.

Addestrare un singolo modello di intelligenza artificiale o chatbot, ad esempio, può consumare più elettricità di quanto ne consumino 100 case negli Stati Uniti in un anno.

Sebbene il cervello umano, che ha una capacità di archiviazione di 2.500 terabyte , contenga almeno 86 miliardi di neuroni , utilizza solo 10 watt di potenza per l'elaborazione quotidiana. Inoltre, il cervello esegue circa 1.000 trilioni di operazioni al secondo, consumando l'energia di una lampadina fioca.

Per eguagliare la potenza di calcolo organica del cervello umano, i chip AI in silicio richiederebbero 10 megawatt. (secondo Kwabena Boahen, informatico dell'Università di Stanford).

Ciò significa che i neuroni umani riducono il consumo di energia di un milione.

“Se possiamo utilizzare hardware alternativo – come i neuroni viventi – per modelli di intelligenza artificiale con risultati uguali o migliori, questo è il modo migliore per fermare l'aumento delle emissioni di carbonio dai modelli di intelligenza artificiale”

Cercare ispirazione dalla natura e imparare a usare e controllare le reti neurali biologiche è l'obiettivo di FinalSpark,



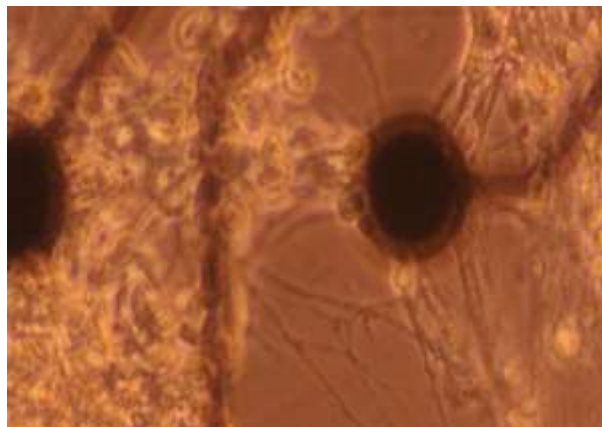
La startup svizzera che vuole rivoluzionare i metodi convenzionali di costruzione di modelli di intelligenza artificiale (AI): invece di fare affidamento su processori di chip digitali, ritiene che il mondo abbia bisogno di processori biologici che utilizzino molta meno energia.

Fondata nel 2014 da **Martin Kutter e Fred Jordan**



FinalSpark afferma di aver testato 10 milioni di neuroni viventi e che sono già in corso lavori di ricerca sulla costruzione di macchine pensanti da neuroni umani vivi derivati dalla pelle. La startup sta coltivando neuroni in colture cellulari per mostrare capacità computazionali autosufficienti per la futura creazione di modelli di intelligenza artificiale.

Utilizzando un filo elettrico, la startup sta addestrando i neuroni umani a elaborare le informazioni nello stesso modo in cui lo fa il cervello umano.



Contrariamente agli attuali modelli di intelligenza artificiale, che imitano il pensiero umano dopo mesi di addestramento su dati avanzati, **FinalSpark** vuole raggiungere un vero ragionamento umano in grado **di analizzare le emozioni** creando nuove idee e concetti al di fuori della propria esperienza, proprio quello che dovrebbe fare una macchina pensante 'reale.

Questa azienda visionaria vuole guidare il passaggio dall'ingegneria artificiale all'ingegneria biologica, prevedendo che l'archiviazione dei dati sul DNA potrebbe superare l'archiviazione nel cloud in futuro, in termini di sostenibilità ed efficienza. Il sito web del suo laboratorio mostra dimostrazioni dal vivo del funzionamento dei suoi biochip in tempo reale .

A febbraio, gli scienziati guidati da ricercatori della Johns Hopkins University di Baltimora hanno dettagliato un piano per quella che hanno chiamato **"intelligenza organoide"**.

Ciò funzionerebbe progettando un sistema di pensiero di minuscole strutture neurali tridimensionali coltivate da cellule staminali umane. Questi verrebbero collegati a sensori e dispositivi di output e addestrati tramite l'apprendimento automatico. "Osservando questa tendenza, si può immaginare che le reti neurali biologiche potrebbero anche sostituire le reti

neurali artificiali per molte applicazioni informatiche, inclusa l'intelligenza artificiale", ha aggiunto Jordan.

Tuttavia, un articolo di neuroscienza cellulare pubblicato da Frontiers rileva che ***l'intelligenza biologica sintetica*** è ancora nella sua fase nascente e ci sono ancora alcuni ostacoli sul suo cammino. Ciò che deve essere migliorato, afferma il documento, è "l'accuratezza e l'efficienza degli algoritmi di intelligenza artificiale utilizzati per analizzare i dati, nonché la riproducibilità degli stessi modelli biologici sintetici". Con i continui progressi in questo campo, ***l'intelligenza biologica sintetica*** ha il potenziale per rivoluzionare il campo della medicina, passando dalla creazione ad alta intensità energetica di grandi modelli linguistici

Liberarsi dai vincoli delle CPU e delle GPU basate sul silicio. I biocomputer offrono una tecnologia veramente scalabile, in grado di espandersi senza sforzo attraverso la crescita naturale. Il ridimensionamento dei dispositivi basati sul silicio, anche a livello microscopico, presenta limitazioni fisiche. Al contrario, far crescere e ridimensionare i biocomputer è un processo semplice. Il potenziale di progresso ed espansione non conosce limiti, permettendoci di liberarci dai paradigmi attuali e avventurarci in territori inesplorati.



Cluster neurale