

La Self Organizing Map

Le Reti Neurali Artificiali (RNA) sono dei modelli matematici che cercano di simulare ciò che avviene nel Sistema Nervoso Centrale, sia a livello fisico che a livello fisiologico. In molti casi si rivelano essere degli strumenti estremamente efficaci nella soluzione di problemi, in particolare quelli considerati ad alta complessità, nel senso matematico del termine.

Le RNA sono una famiglia di metodi, per molti aspetti profondamente differenti tra loro. La scelta di una particolare RNA dipende dal tipo di problema oltreché dal risultato che si vuole perseguire. Nel nostro caso, l'attenzione si è concentrata su di un particolare tipo di Rete, la Self Organizing Map (SOM).

Essa è altresì nota come di Rete di Kohonen, dal nome del suo inventore (Kohonen, 1982), anche se l'idea di fondo venne descritta qualche anno prima da Malsburg (Malsburg, 1973).

I presupposti biologici di questa Rete nascono dallo studio di come gli input sensoriali vengono mappati nella Corteccia Sensoriale. Si pensi, ad esempio, a come le diverse parti del corpo, vengono mappate sulla Corteccia Somato-Sensoriale. Ad ogni parte del corpo corrisponde una precisa area della Corteccia Cerebrale.

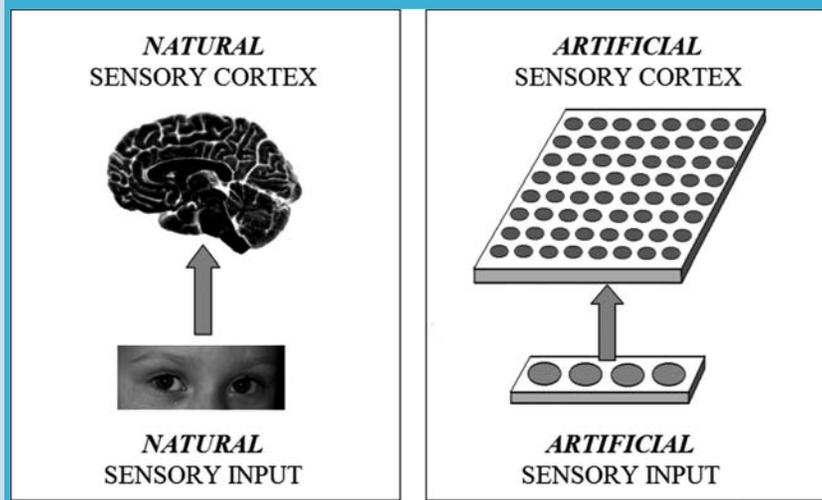
Ancor meglio, si pensi, come input sensoriale, al senso della vista. Il famoso esperimento di Hubel e Weisel (Hubel and Weisel, 1962) dimostrò per primo come nell'area visiva 1 del cervello dei mammiferi si attivassero le diverse aree corticali. In particolare, mostrò a dei gatti delle griglie che alternavano bande scure e bande luminose inclinate secondo angoli diversi. Nel contempo veniva verificato, mediante l'utilizzo di microelettrodi, quali aree corticali venissero attivate. Il risultato fu che, per angoli simili, si attivavano aree vicine, per angoli molto diversi, aree lontane. Da qui parti l'idea di pensare alla mappa corticale come a una mappa topografica nella quale la metrica fosse semplicemente la separazione spaziale. In altre parole, si pensi alla corteccia cerebrale come a una mappa capace di organizzarsi in modo da posizionare vicini fra loro oggetti simili e lontani oggetti fra loro diversi.

Questa semplice regola è la chiave interpretativa di ogni SOM.

Partendo da questo presupposto, si è costruito un modello matematico che simulasse quanto appena descritto (Fig. 1).

Per capire il funzionamento di una SOM ci si affidi al seguente semplice esempio. Si supponga di disporre di un piccolo Data Base (DB), nel quale siano presenti degli animali: il cane, il lupo, la balena, il tonno e la rana. Di ciascuno di essi siano note, e memorizzate nel DB, alcune caratteristiche relative al loro habitat, al loro comportamento, alla loro struttura morfologica, ecc.

Figura 1 - Dall'input sensoriale alla mappatura sulla corteccia cerebrale: schema che pone in parallelo essere umano e modello matematico.



Ora si somministri alla SOM il nostro DB. La Rete comincerà a guardare e riguardare tutte le caratteristiche dei diversi animali cercando le somiglianze, le affinità e, di conseguenza, le discordanze e le diversità. Lo farà disponendo su una mappa i diversi animali, posizionando quelli che, a suo giudizio, sono più simili in punti vicini, in punti lontani, quelli più diversi.

Si pensi a un bambino al quale si danno delle figurine in cui sono rappresentati diversi animali (che non ha mai visto) e gli si chiede di disporle su un tavolo in base a un ordine. Se si torna ai particolari animali del nostro esempio, ci si aspettano alcuni risultati. Ad esempio, ci si aspetta che il nostro bambino disponga il lupo vicino al cane.

Tornando alla rete, la risposta che dà la SOM è riportata in figura 2.

Si osserva che il lupo è posto molto vicino al cane. Il tonno, un pesce, è molto distante. La balena non è vicina al tonno, perché è un mammifero, quindi è frapposta tra il gruppo cane-lupo e il tonno. La rana, un anfibio, ha una posizione ancora diversa dalla balena, pur mantenendo una distanza comparabile a quella che vi è fra il tonno e il gruppo cane-lupo.

Si passi a un esempio più complesso. Si supponga di disporre di un DB di 12 Soggetti, umani, dei quali 6 hanno una determinata patologia cardiaca mentre gli altri 6 ne siano certamente privi. Si supponga di aver raccolto, per ogni soggetto, 10 parametri che si suppongono fortemente in relazione con la patologia in oggetto: età, valori ematici, ecc.

Si somministrino alla SOM i 10 parametri di ciascuno dei 12 soggetti, senza dire quali di essi siano i patologici e quali no. La risposta della SOM, dopo averli studiati e ristudiati è riportata in figura 3.

Ora che la SOM, senza sapere quali fossero i sani e quali i malati, ha disposto i soggetti in una particolare configurazione, si colorino con due colori diversi, i due gruppi: in azzurro scuro i soggetti con cardiopatia, in bianco i soggetti sani. Il risultato è riportato in figura 4.

Dalla figura 4 emerge che la SOM è stata in grado di suddividere i 2 gruppi, riconoscendo i sani e i malati, auto-organizzandosi. Gli unici dati che aveva erano le caratteristiche dei soggetti. Quindi, il primo risultato che si può dedurre è che i 10 parametri somministrati (o almeno alcuni di essi) permettono di individuare la presenza della patologia (almeno nei soggetti studiati).

Figura 2 - La mappatura di una SOM cui è stato somministrato un data base relativo ai 5 animali: lupo, cane, balena, rana e tonno

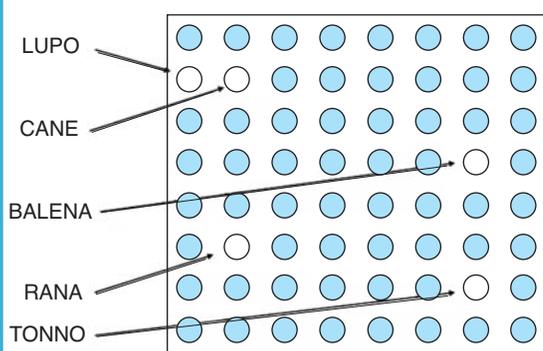


Figura 3 - La mappatura della SOM dopo avere analizzato 12 soggetti, 6 dei quali cardiopatici, 6 sani

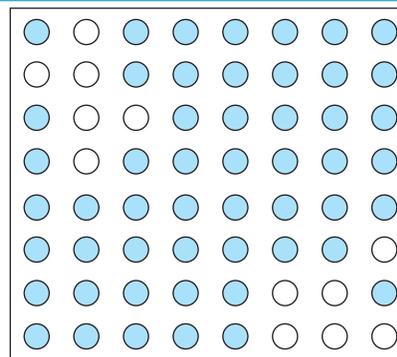


Figura 4 - Nella mappa ottenuta dalla SOM sono stati colorati di azzurro scuro i soggetti patologici e in bianco quelli sani. I due gruppi sono separati in modo chiaro

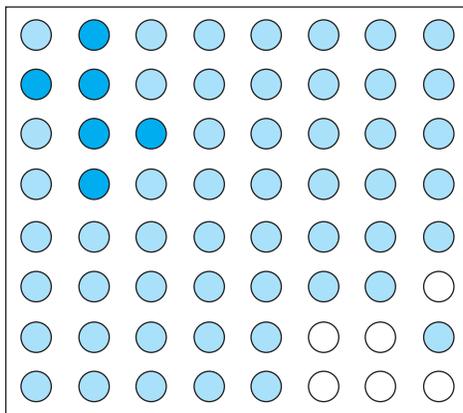
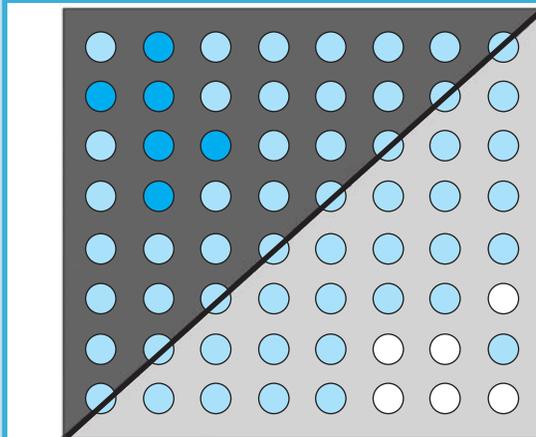


Figura 5 - Possibile clusterizzazione della mappa: angolo in alto a sinistra, cluster dei patologici; angolo in basso a destra, cluster dei sani



In seconda battuta, è pensabile di clusterizzare la mappa in due aree, quella dei patologici e quella dei sani, in base a come la mappa ha collocato i soggetti.

Si pensi a un tredicesimo soggetto, che la SOM non ha mai visto e del quale si conoscono solo i 10 parametri ma non è noto se sia patologico o meno e lo si mappa nella SOM appena addestrata. Se viene collocato vicino ai patologici, significa che ha delle caratteristiche a loro simili e diverse da quelle dei sani. È lecito supporre che per il soggetto vi sia quantomeno una forte probabilità che sia patologico o comunque a rischio. La clusterizzazione che si andrà a operare sarà quindi meramente legata alla vicinanza con i soggetti dell'uno o dell'altro gruppo. Una possibile clusterizzazione è riportata in figura 5.

Questa clusterizzazione permette quindi, sfruttando "l'intelligenza" sviluppata dalla SOM, di costruire uno strumento di ausilio diagnostico.

Nel caso di ADAM e CAIN si è utilizzato, sostanzialmente il medesimo procedimento. In questi casi, la mappa era costruita con un input di 3 nodi (i tre acidi grassi) e una mappa 20x20.

Certamente, le particolari mappe che si sono ottenute non sono le uniche, nè tanto meno le migliori possibili. È noto infatti (Kohonen, 1982) che, in una SOM, modificando i pesi casuali iniziali dei neuroni artificiali della mappa, o modificando l'ordine di inserimento dei dati o altri parametri iniziali, si possono ottenere mappe diverse. Ciò non deve indurre a pensare che le mappe di ADAM e CAIN siano dei casi particolari, un colpo di fortuna o addirittura costruite ad arte.

Si consideri infatti che, al fine di ottenere una particolare SOM occorrerebbe, tra le altre cose:

- 1) indovinare i pesi casuali di partenza. Essendo una mappa 20x20 si parla di 400 neuroni artificiali, in tutti vi sono 3 pesi. Si parla quindi di $400 \cdot 3 = 1200$ pesi random da "indovinare".
- 2) essendo, ad esempio nel caso di ADAM, il data base composto da 144 soggetti (60 normali contro 84 Depressi), bisognerebbe indovinare la sequenza corretta dei campioni. Il numero di sequenze possibili è, nel

nostro caso $144! = 5.5503 \times 10^{249}$. Poiché ogni simulazione impiega circa 4 minuti per produrre una mappa, occorrerebbero circa 4.224×10^{242} secoli per produrre tutte le mappe. Dopo bisognerebbe, tra tutte, scegliere quella giusta!

È dunque impossibile (o comunque estremamente improbabile) con una SOM, almeno con le caratteristiche del problema studiato in questa sede, pensare che il risultato possa essere un colpo di fortuna o una costruzione ad arte. In effetti, le differenti mappe producibili dalla SOM modificando i succitati parametri sono diverse nella forma, ma non nella sostanza: con un corretto set-up la tendenza sarà sempre quella di posizionare i soggetti patologici da una parte e quelli non patologici nel lato opposto. La mappa risultante potrà quindi differire da quella da noi ottenuta per le dimensioni o le posizioni dei clusters, perché i soggetti patologici e quelli sani potranno avere posizioni invertite rispetto a quelle da noi ottenute. Di certo non verrà modificata la sostanza, cioè la divisione tra sani e patologici.

Si deve precisare inoltre che la SOM non è l'unico metodo utilizzabile per questa tipologia di problemi. Nel nostro caso infatti, abbiamo verificato la correttezza del risultato ottenuto mediante l'utilizzo di molti altri metodi o algoritmi, come la Support Vector Machines, i Classification Trees, ecc. Abbiamo adottato la SOM solo perché, dal nostro punto di vista, sembrava essere quella più immediata da interpretare e più adatta a suggerire idee che ci hanno permesso, forse, di comprendere qualcosa di più.

"Someone could also ask which kind of software we used to train the map. We didn't use a commercial software but we built our ad hoc simulation program starting from a general purpose computer language, C/C++"

Questa scelta ci ha permesso di interagire, controllare e inquadrare le Reti Neurali Artificiali in modo più profondo e dettagliato rispetto a quanto fa un software commerciale. Certamente è possibile che insorgano altri dubbi, per esempio che abbiamo somministrato alla rete i dati non miscelati.

Noi possiamo dimostrare di avere somministrato i dati in ordine random e, anche se i dati dei gruppi sono somministrati separatamente e non mescolati, otterremo come risultato una differente mappa, non esattamente come ADAM e CAIN, ma sempre una mappa in grado di discriminare i soggetti normali da quelli patologici. Rimane da fare un'ultima considerazione sulla nutrizione in rapporto ai dati ottenuti.

Considerazioni di ordine nutrizionale sui dati sperimentali

La letteratura scientifica si esprime sovente sul rapporto alimentazione e salute.

Numerosi lavori scientifici descrivono, ad esempio, le modificazioni della pars lipidica delle membrane cellulari sotto l'influenza dei diversi lipidi alimentari, molti lavori riguardano ricerche sull'intervento di certi nutrienti, su molteplici funzioni cellulari, su alcune vie biochimiche di trasformazione metabolica, su alcuni punti determinanti della produzione di citochine e di eicosanoidi.

Le recenti esperienze condotte sulla valutazione degli acidi grassi piastrinici, ci hanno indotti a pensare che le possibili modificazioni nutrizionali indotte dall'esterno non siano in realtà così significative.

Forse è giunto il momento di riconsiderare criticamente il rapporto fra nutrizione e salute oltre i "dejà vu" della letteratura che, sovente, si tramanda di decade in decade, convincenti, a volte, amplificati di impressioni sperimentali.

Certamente quello fra nutrizione e salute è un capitolo complesso della vita dell'uomo, ma allo stesso tempo anche assai semplice.

Se consideriamo le regole matematiche che governano il sistema biologico animale, in particolare quello dell'uomo, ci rendiamo conto che il fondamentale rapporto cibo-uomo avviene sulla base di una regolazione energetica che ha come compito fondamentale il mantenimento dell'omeostasi biochimica-metabolica-funzionale. Su questo principio tutte le reazioni dell'organismo si sviluppano con stechiometrica precisione a garantire il corretto funzionamento della macchina più complessa e perfetta mai costruita.

Le domande che ci dobbiamo porre, quindi, sono:

- 1) se l'uomo rispettasse con pignolesca determinazione l'equazione nutrizione-omeostasi produrrebbe un organismo conseguentemente perfetto e in buona salute?
- 2) potrebbe, in realtà, evitare le cosiddette patologie sociali che vanno dalle cardiache ischemiche a quelle del comportamento e a quelle metaboliche?

Difficile rispondere a queste domande e per più ragioni.

Certamente se tutto fosse fatto a dovere, anche l'espressione genica, uno dei principali meccanismi di interazione con i nutrienti per la salute, dovrebbe funzionare perfettamente così come tutte le interazioni e le funzioni biochimiche e metaboliche.

Cosa, dunque, rende difficile creare queste condizioni? Cosa succede in questo rapporto cibo-uomo quando esce da quei margini che dovrebbero essere garantiti di un perfetto stato di salute? Anche in questo caso risposte difficili. L'imperfezione di questo rapporto, se lo guardiamo agli estremi, si manifesta principalmente con la grassezza patologica e con la magrezza patologica, nell'intervallo tutta una serie di possibili condizioni patologiche che possono risentire di riflessi nutrizionali scorretti e persistenti a determinare alterazioni di funzioni di cellule, di organi, di apparati.

È quindi in questo intervallo che andrebbe valutata la giusta dimensione nutrizionale, trovando quel punto di incontro che ottimizza i due estremi, e ciò non pare difficile.

Più complessi, invece, sembrano quegli aspetti che sono certamente subdoli e che sovente l'immaginario popolare e non solo quello, lega all'alimentazione.

Prendiamo ad esempio l'aterosclerosi, condizione patologica foriera di numerosi guai; è forse vero che essa è tanto legata all'alimentazione o non è forse vero che l'alimentazione trova un substrato favorevole su cui fare pesare l'eventuale errore nutrizionale?

Se consideriamo il recente lavoro sugli acidi grassi delle piastrine e osserviamo quanto succede nel bambino, risulta difficile spiegare che sia riferibile all'alimentazione e che quell'acido stearico così elevato sia il risultato dell'alimentazione.

Eppure l'acido stearico è normalmente presente nell'alimentazione (carni di maiale, cioccolato ecc.).

Perché l'evolvere dell'età verso la completa maturazione biochimica toglie alla cellula piastrinica quella consistente quantità di acido stearico che fa la differenza, e perché non è più certamente possibile ripristinare quei livelli protettivi, che di fatto mettono il bambino al riparo dall'evento cardiovascolare ischemico? È o sarà possibile raggiungere tali livelli (circa 15-20 punti percentuali in più rispetto agli adulti) con l'alimentazione per verificare il livello di protezione di cui godono i bambini?

Sarà, pertanto, possibile utilizzare queste informazioni per ridurre il rischio cardiovascolare nell'adulto, sarà possibile pensare di potere influenzare, per via nutrizionale, la composizione degli acidi grassi piastrinici, quando abbiamo dimostrato che il rapporto stearico/oleico cadenza il progredire dell'età, perfettamente in accordo con il rischio per sola età valutato dal Framingham?

Quali sono gli intervalli entro i quali è possibile influenzare significativamente una composizione lipidica cellulare?

Abbiamo evidenza che è errato pensare di ottenere la modificazione di un solo acido grasso e che questa sia la manovra più corretta, dal momento che vi è ragionevole certezza sperimentale che è nella combinazione specifica fra alcuni acidi grassi piastrinici che, ad esempio, si gioca la condizione di normalità rispetto a quella patologica, influenzando sicuramente il determinismo di eventi positivi o negativi sulla funzione cellulare piastrinica.

Come pensare, quindi, che siano possibili interventi nutrizionali sicuri?

Ecco che l'alimentazione accusa un momento di difficoltà, a essa può solamente essere delegato il ruolo di opzionare, per grandi linee, ciò che fa bene e di utilizzarlo con ponderatezza.

Ad esempio, nel caso della cardiopatia ischemica, potrebbe essere il ruolo dell'olio d'oliva per il suo consistente contenuto di acido oleico.

Se da una parte, i bambini, si difendono con l'innalzamento fisiologico dell'acido stearico che poi crolla nell'età adulta, forse, per le caratteristiche che connotano l'aspetto biochimico della patologia ischemica (basso livello di acido oleico) è opportuno elevare tale livello.

È evidente che tale condizione andrà accuratamente monitorata per comprendere quale sia la quantità di acido oleico che possiamo trasferire alla piastrina, se sia possibile colmare la lacuna che caratterizza gli ischemici, se alla verifica con la rete neurale si siano mantenute le stesse proporzioni fra oleico, linoleico e arachidonico, se in definitiva sia possibile ripristinare condizioni di normalità della funzione piastrinica tali da ridurre l'entità del rischio di una loro attivazione con tutti i fenomeni conseguenti.

Negli studi condotti, la combinazione fra matematica, nutrizione e patologia ha, forse, più che incrinato un modello di ragionamento preesistente, determinato forti convincimenti di ineluttabili predestinazioni in alcuni punti del sistema biologico (o forse di tutti i punti del sistema biologico?).

Quale ragionamento conclusivo, vorremmo auspicare che, in tutte le condizioni che corrispondono al posizionamento nella rete neurale dei casi patologici, e con possibilità di una precoce evidenza, sia opportuno intervenire farmacologicamente o con soluzioni che proteggano la piastrina dai fenomeni d'iperattivazione quali la coagulazione e altri.

Poiché non possiamo negare il rapporto inevitabile e inequivocabile fra cibo e uomo, ne deriva che è d'obbligo utilizzare tutte le strategie nutrizionali utili e determinanti affinché l'organismo possa disporre dei benefici correlati.

È, in ogni modo, ancora difficile capire quali sono i filtri attraverso i quali debba passare tale rifornimento di nutrienti, quali siano gli intervalli realmente compatibili con garanzie omeostatiche e quale sia l'efficacia o la limitazione dell'intervento nutrizionale stesso.

Se prendiamo ancora una volta come riferimento gli acidi grassi delle piastrine e le valutazioni del Framingham Score a confronto con la rete neurale è possibile una ulteriore riflessione.

Com'è noto il Framingham esprime il rischio a 10 anni di patologia cardiovascolare ischemica, se dal Framingham si escludono i fattori di rischio classici, rimane una curva di rischio cardiovascolare per età (da 20 ad 80 anni) < del 15%, cioè, praticamente la curva di normalità relativa all'invecchiamento in perfette condizioni di salute. Poiché gli acidi grassi piastrinici hanno evidenziato la medesima cadenza utilizzando il rapporto stearico/oleico, come si può pensare che essi siano influenzati dall'alimentazione oltre una certa misura? L'alimentazione è necessaria per fornirli, ma non è determinante per modificarli significativamente.

Questo concetto, assai innovativo, in realtà è la conseguenza di una valutazione matematica e biologica della vita umana, nonché rappresenta il punto di partenza di un nuovo ragionamento sul rapporto fra cibo e uomo per capire se esso contenga in se i presupposti di inevitabili meccanismi di aggiustamento e che veda espressione genica ed errore metabolico svolgere il ruolo dominante nella regolazione del sistema biologico rispetto alle possibili modificazioni indotte con l'alimentazione.

Se osserviamo la distribuzione degli acidi grassi piastrinici ci rendiamo immediatamente conto di più evidenze:

1. la somma degli acidi grassi maggiori rappresenta circa il 90% dell'intero insieme;
2. i loro pesi sono, fra loro, abbastanza calibrati;
3. gli acidi grassi maggiori sono gli stessi che le indagini statistiche più sofisticate e le Reti Neurali hanno selezionato nella caratterizzazione delle patologie oggetto dello studio.

La partita si gioca, quindi, fondamentalmente nello spostamento del loro equilibrio come hanno sostanzialmente dimostrato le due SOM appositamente costruite.

Se assumiamo i due momenti studiati (la Depressione Maggiore e la Patologia Cardiovascolare Ischemica) come riferimento, ci rendiamo immediatamente conto che emergono due elementi caratterizzanti: l'acido arachidonico per la depressione e l'acido oleico per l'ischemia.

Gli altri acidi grassi maggiori e cioè il 16:0, il 18:2, e il 18:0 si aggiustano praticamente in funzione solamente dei due dominanti determinando, di fatto, una sorta di equilibrio all'interno del quale si riconosce l'evento patologico.

La Rete Neurale, tuttavia, ci ha dimostrato molto bene che in ciascuna condizione patologica è il legame che i singoli acidi grassi stabiliscono fra le rispettive triplette che governa la condizione biochimica che, a sua volta, determina la risposta piastrinica.

Se noi, infatti, simuliamo nella rete gli spostamenti dei singoli acidi grassi per modificare la posizione del soggetto rispetto alla normalità o alla patologia, dobbiamo tenere conto che, inevitabilmente, allo spostamento di uno degli acidi grassi deve corrispondere lo spostamento di uno o più degli altri per evidenti ragioni di occupazione dello spazio.

È più logico pensare che possa essere lo spostamento di uno o più dei maggiori che determina la risposta piuttosto che uno spostamento dei minori, vista la dominanza totale dei primi sui secondi.

A quelli minori dobbiamo pensare più a micro effetti che a macro risposte, cioè, se vi sono, a effetti di microregolazione, a interventi sull'espressione genica.

Gli spostamenti dovranno indurre nuovi equilibri che la rete può consentire di verificare.

Ebbene, gli spostamenti richiesti sono multipli e richiedono contemporaneità di adattamento all'interno di ciascuna tripletta per garantire il riconoscimento del paziente all'interno di un insieme definito.

A riprova della grande capacità di raggruppamento delle RNA costruite, la realizzazione di una nuova rete dove sono stati inseriti tutti e tre i gruppi, li ha di nuovo raggruppati simultaneamente sulla base delle caratteristiche delle triplette evidenziate precedentemente e tutte diverse fra loro.

Questo complesso e inequivocabile meccanismo di riconoscimento delle triplette patologiche e normali, la garanzia di un comportamento costante, le relazioni degli acidi grassi delle triplette con gli altri acidi grassi maggiori esclusi, rendono poi così facile la correzione nutrizionale che conduce verso la tripletta che definisce la normalità?

Infatti, se come appare, dobbiamo necessariamente ritenere che siano proprio le relazioni interne di ciascuna tripletta che regolano le risposte funzionali delle piastrine a supporto di una condizione di normalità o di pato-

logia, come si può pensare che sia impresa facile la correzione nutrizionale della frazione lipidica, tale da riportarla alla condizione di normalità?

In teoria si potrebbe ottenere il risultato andando a correggere, in modo virtuale, specificatamente ciascuno degli acidi grassi coinvolti per ritornare a quell'insieme che garantisce la normalità.

Normalità che noi possiamo assumere come tale ricordando che essa si esprime sia all'interno della rete per la depressione che all'interno della rete per l'ischemia. Quindi dobbiamo pensare che vi sia una normalità assoluta oppure, come sostiene la letteratura, che aldilà di certi fattori di rischio la condizione patologica trovi forte correlazione con determinate età della vita. In questo caso dovremmo dire che la scelta sperimentale dei normali, fatta casualmente, ha rispecchiato in pieno il determinismo biologico della normalità.

Cosa rimane, allora, da fare? Oltre al fatto di ritenere sempre più plausibile l'esistenza di un errore metabolico conseguente o concomitante una qualche alterazione dell'espressione genica, rimane forse concretamente, una possibilità di intervento. Poiché sappiamo che a uno spostamento dell'acido oleico corrisponde uno spostamento dell'acido arachidonico e poiché essi sono, verosimilmente, i due indicatori delle patologie indagate, cioè l'oleico per l'ischemia e l'arachidonico per la depressione, sembrerebbe giustificato tentare in ogni caso un rialzo dell'acido oleico. Ne conseguirebbe che si potrebbero migliorare i meccanismi di difesa che legano l'oleico sull'attività della piastrina rispetto ai meccanismi di attivazione della stessa e dall'altra parte si potrebbe operare una riduzione dell'acido arachidonico che, per le proprietà dimostrate di influenzare la piastrina in senso depressivo (aumentata fluidità di membrana, aumentato trasporto di arachidonico al cervello, interazione negativa con la secrezione di serotonina ecc...), potrebbe migliorare la situazione.

L'acido oleico pertanto come intervento plausibile per la correzione delle due patologie, tenendo un occhio alla movimentazione degli altri acidi grassi, affinché per eccesso o per difetto di alcuni di loro, non si realizzi una nuova condizione di squilibrio che determini ancora la patologia.

Lo strumento delle reti neurali rispetto a quanto già individuato è, forse, l'unico strumento oggi utilizzabile per verificare in termini matematici se l'evento biologico nutrizionale di modificazione degli acidi grassi delle piastrine sia possibile oppure no.

Se gli scienziati che si sono occupati degli argomenti trattati avessero prestato maggiore attenzione ai lavori citati, forse si sarebbe arrivati molto prima a comprendere quanto la biologia e la biochimica di base potevano essere utili per comprendere fenomeni, in particolare la patologia psichiatrica, che ancora oggi, frequentemente, sono lasciati alla libera interpretazione del solo pensiero e, spesso, c'è il rischio che anche i professionisti più esperti lascino più spazio a convincimenti personali che alle scale di valutazione, le quali, peraltro, sono state di grande ausilio nel nostro lavoro sulla Depressione, così come il questionario Framingham lo è stato per la cardiopatia ischemica. Non a caso una recente letteratura dimostra come circa il 40% delle diagnosi di depressione maggiore sia, in realtà, erroneamente interpretata e si tratti, invece, di bipolarismo.

In questi ultimi tempi stiamo lavorando intensamente con i colleghi italiani citati nei lavori, con gli amici dell'Imperial College of London, con gli amici greci e spagnoli per dare seguito al consolidamento dei fondamenti biologici e biochimici di patologie così devastanti come la Depressione Maggiore e la Cardiopatia Ischemica, patologie ritenute dall'OMS il vero flagello dei prossimi venti anni.