

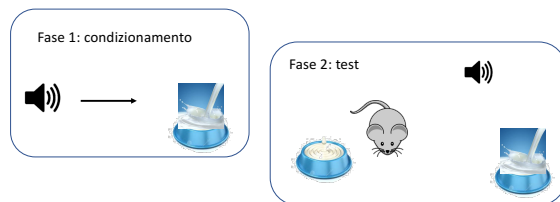
Dopamina Neuroscienze Cognitive

Cinzia Chiandetti, PhD
A.A. 2017-2018
LM-51 M-PSI/02
941PS 6CFU

Le dipendenze

- Quando un CS innesca un desiderio e la motivazione (Weingarten, 1983)
 - Weingarten vuole quindi testare questa ipotesi, cioè che dei CS possano controllare quando e se l'animale cerca e consuma il cibo, a prescindere dallo stato di fame
 - Prima fase (11 giorni) di condizionamento Pavloviano:
 - CS+ (suono) precede rilascio del latte (US) in una ciotola
 - Seconda fase di test (21 giorni)
 - Il ratto ha pieno accesso al cibo tramite un dispenser durante tutto il giorno, ma una volta al giorno viene presentato anche il CS+ e rilasciato altro latte nella ciotola

Le dipendenze



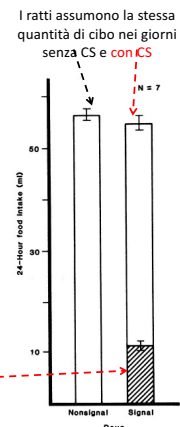
Le dipendenze

- Quando un CS innesca un desiderio e la motivazione (Weingarten, 1983)
 - I risultati mostrano che pur essendo sazio il ratto consuma il cibo rilasciato nella ciotola quando è preceduto dal CS+
 - Conduce poi un secondo esperimento simile al primo, ma nella fase di test ci sono giorni in cui il CS+ è presente e giorni in cui è assente

Le dipendenze

- Quando un CS innesca un desiderio e la motivazione
 - La quantità di latte assunto è simile nei due giorni, ma nei giorni in cui è presente il CS+ il 20% del latte viene assunto dalla ciotola dopo il CS+
 - Il ratto quindi compensa la quantità di cibo ingerito in funzione di quella assunta tramite l'incentivo CS

Il CS è responsabile dell'assunzione del 20% del cibo



Le dipendenze

- Quando un CS innesca un desiderio e la motivazione (Weingarten, 1983)
 - I risultati del lavoro di Weingarten dimostrano in modo convincente che la **motivazione ad assumere cibo non è determinata solo dalla fame**, ma anche da stimoli ambientali (incentivi) che hanno acquisito un loro valore motivazionale attraverso un condizionamento Pavloviano

Le dipendenze

- Abbiamo visto alcuni dei possibili meccanismi psicologici alla base dello sviluppo della dipendenza
- Vediamo ora quali sono i meccanismi neurali attraverso cui le droghe creano questa dipendenza
- Tre domande sono cruciali:
 1. Quali neurotrasmettitori sono coinvolti?
 2. Quali circuiti neurali sono implicati?
 3. A cosa servono normalmente questi circuiti neurali?

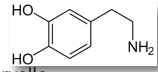
Le dipendenze

1. Prima domanda: quali sono i neurotrasmettitori coinvolti dall'uso della droga e nello sviluppo della dipendenza?
 - Le differenti droghe agiscono su diversi neurotrasmettitori
- Tutte le droghe agiscono però, più o meno direttamente, modulando la presenza della DA (Dopamina) nello spazio sinaptico
 - Alcune lo fanno in modo diretto: anfetamine, cocaina
 - Altre in modo indiretto: oppiacei (morfina e eroina), nicotina, alcol

Le dipendenze

- La Dopamina (DA): sintesi

- E' un neurotrasmettitore endogeno prodotto dal cervello
 - Un suo precursore è l'amminoacido L-Dopa, dal quale viene ottenuta per biosintesi
 - L-Dopa usata come farmaco per il Parkinson
 - La DA è invece un precursore di altri due neurotrasmettitori:
 - Adrenalina e Noradrenalina



Le dipendenze

- La Dopamina (DA): azione sinaptica

- Una volta liberata nello spazio sinaptico agisce legandosi ai recettori nel neurone pre- e post-sinaptico
- Sono conosciuti due principali tipi di recettori dopaminergici
 - D1: solo post-sinaptici
 - D2: sia pre- che post-sinaptici
- I suoi agonisti ne aumentano la diffusione nello spazio sinaptico
 - La cocaina impedisce il riassorbimento dopo la liberazione nello spazio sinaptico, rendendola maggiormente disponibile ai recettori
- I suoi antagonisti ne impediscono il legame con i recettori
 - Pimozide
 - Aloperidolo

Le dipendenze

2. Seconda domanda: quali sono i circuiti neurali coinvolti dall'uso della droga?

- I circuiti neurali principali sono quelli legati al rilascio della dopamina, e si riconoscono due sistemi principali
 - Il sistema meso-cortico-limbico
 - Il sistema nigro-striatale
 - Il sistema nigro-striatale origina dalla substantia nigra, prietta allo striato, ed è principalmente coinvolto nel controllo motorio

Le dipendenze

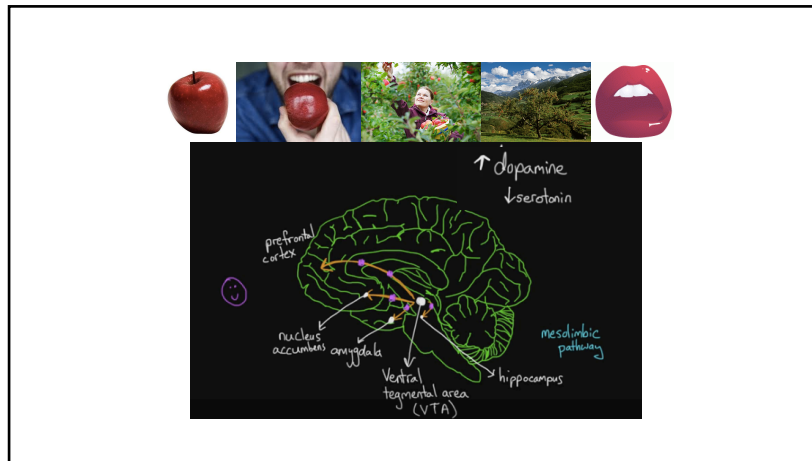
- Il sistema mesolimbico e mesocorticale
 - Sono le due vie principalmente coinvolte nell'analisi del reward
 - Originano entrambi della VTA

Sistema mesolimbico:
VTA>NAcc, Amigdala,
Ippocampo



Sistema mesocorticale:

VTA>Corcecia Frontale,
Prefrontale, Cingolata



Le dipendenze

3. Terza domanda: che funzione svolgono normalmente questi circuiti?
- Quale processo psicologico si basa sul rilascio di dopamina?

Le dipendenze

- Meccanismo di apprendimento di base evolutivamente antico basato sulla ricompensa
 - Ricorda cosa e dove l'hai trovato
 - Contesto-dipendente per ripetere l'azione
- Vedere - mangiare - stare bene - ripetere
- In termini ancora più astratti:
 - stimolo – comportamento – ricompensa

La questione è che, nella dipendenza, il circuito è alterato: non si sta bene e si ripete ugualmente il comportamento



Le dipendenze

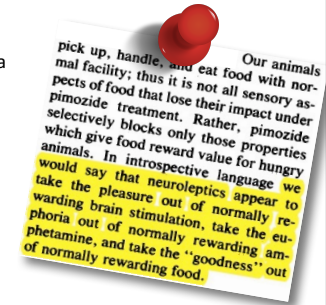
...vece le sensazioni piacevoli possono protrarsi lungamente senza avere alcun effetto deprimente, anzi stimolando tutto il sistema a una maggiore attività. Si arriva perciò a concludere che la maggior parte degli esseri viventi, se non tutti, si sono sviluppati per selezione naturale in modo tale che si valgono delle sensazioni piacevoli come loro guida abituale. Abbiamo un esempio in noi stessi, nel piacere che deriva dall'attività, talvolta anche da grandi fatiche fisiche e psichiche, nel piacere che deriva dai pasti quotidiani, e in particolare dalla vita sociale e dall'amore verso la famiglia. [...]

Le dipendenze

- Esistono varie ipotesi sul ruolo della DA nel mediare gli effetti del reward:
 - Ipotesi edonica
 - Ipotesi del rinforzo
 - Ipotesi degli incentivi motivazionali
 - Ipotesi della salienza motivazionale
 - Ipotesi del *reward prediction error*

Le dipendenze

- DA: **l'ipotesi edonica**
 - Una delle ipotesi più famose circa il ruolo della DA nell'analisi del reward è stata quella proposta da Wise (1978, 1982), e nota come "anhedonia hypothesis"
 - Wise propose che la DA avesse un ruolo nel codificare la parte edonica o piacevole del reward, e che una **riduzione della DA comportasse anedonia**, una condizione di mancanza di piacere associata al ricevimento del reward



Le dipendenze

- DA: **l'ipotesi edonica**
 - Come già visto, la DA non è indispensabile per la risposta edonica se misurata attraverso i pattern di reattività al gusto (Berridge & Robinson, 1998)
 - Pazienti con malattia di Parkinson, che hanno una estesa riduzione del livello di DA, danno normali giudizi di piacevolezza alle sostanze dolci
 - Ratti che a seguito di una mutazione genetica non hanno il sistema dopaminergico mostrano di preferire reward dolci

Le dipendenze

- DA: **l'ipotesi edonica**
 - Esistono quindi molte evidenze che la DA non è cruciale per l'esperienza del piacere
 - Visto che la DA non media il piacere, sono state proposte altre possibili spiegazioni su quale potrebbe essere il suo ruolo nella rappresentazione del reward
 - Tra queste vediamo ora quelle del rinforzo, della motivazione e del prediction error

Le dipendenze

- DA: **l'ipotesi del rinforzo**
 - Un rinforzo è un reward che, dato in risposta ad una azione, concorre a far memorizzare la relazione tra un particolare stimolo e una certa risposta
 - A prescindere dagli aspetti edonici, il reward può agire favorendo la formazione della relazione S-R, e quindi l'apprendimento di nuove abitudini
 - La DA media il rinforzo, non necessariamente il piacere

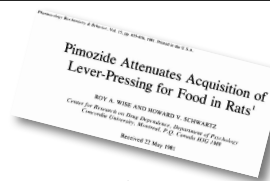
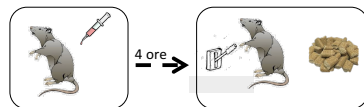


Le dipendenze

- DA: **l'ipotesi del rinforzo**
 - Wise & Schwartz (1981)
 - Se la DA è implicata nel meccanismo di rinforzo prodotto da un reward, allora una riduzione del livello di DA dovrebbe interferire con l'apprendimento di un compito attraverso condizionamento strumentale

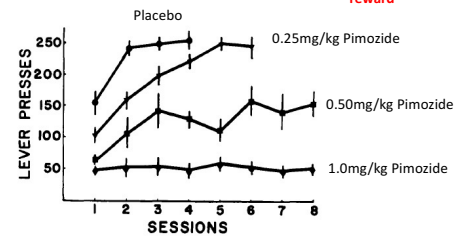
Le dipendenze

- DA: **l'ipotesi del rinforzo**
 - Wise & Schwartz (1981): il paradigma
 - Somministrazione di placebo oppure di 3 possibili dosi di Pimozide (0.25mg/kg; 0.5mg/kg; 1mg/kg) 4 ore prima del condizionamento operante
 - Sessioni di training durante le quali il ratto riceve del cibo se preme una leva



Le dipendenze

- DA: **l'ipotesi del rinforzo**
 - Wise & Schwartz (1981): risultati

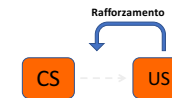


Le dipendenze

- DA: **l'ipotesi del rinforzo**
 - Wise & Schwartz (1981): discussione
 - I risultati dimostrano che all'aumentare della dose di antagonista della DA diminuisce la capacità dell'animale di apprendere in un compito di condizionamento operante
 - Questo risultato è compatibile con l'ipotesi di un ruolo della DA nel reward inteso come meccanismo di rinforzo della relazione S-R

Le dipendenze

- DA: **l'ipotesi del rinforzo**
 - Il ruolo della DA per il rinforzo emerge anche nel condizionamento Pavloviano, ed in particolare è stato osservato nel Conditioning Place Preference (CPP)
 - Il CPP, è una misura di condizionamento Pavloviano, e in particolare della risposta di approccio verso un luogo (CS) che è stato associato alla presentazione di un US



Le dipendenze

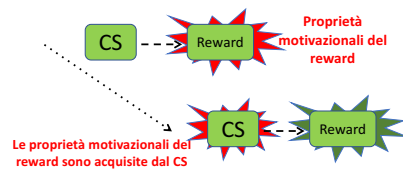
- DA: **l'ipotesi del rinforzo**
 - Esistono quindi evidenze sperimentali che sono congruenti con l'ipotesi che la DA sia implicata nel processo di rafforzamento di una associazione
 - L'associazione può essere sia di tipo S-R, come nel caso del condizionamento strumentale, sia del tipo S-S come nel caso del condizionamento pavloviano
 - In entrambi i casi il reward svolge la funzione di rinforzo, e la DA media il processo di rafforzamento

Le dipendenze

- DA: **l'ipotesi degli incentivi motivazionali**
 - Sappiamo che il reward può agire come un rinforzo, ma può far riferimento anche al **ruolo incentivante o motivazionale** di uno stimolo
 - Quindi, il cibo, se dato dopo una risposta in presenza di un certo stimolo agirà come rinforzo dell'associazione S-R, ma se visto prima della risposta funziona da incentivo ad emettere la risposta
 - Una situazione classica è il gatto di Thorndike dentro alla gabbia che vede il cibo all'esterno (incentivo) e poi lo consuma quando riesce ad uscire (rinforzo)

Le dipendenze

- DA: **l'ipotesi degli incentivi motivazionali**
 - Sappiamo che CS associati al reward possono acquisire le proprietà motivazionali del reward stesso (Bindra 1978; Toates, 1986)
 - La DA medierebbe questo apprendimento



Le dipendenze

- DA: **l'ipotesi della salienza motivazionale**
 - Come l'ipotesi degli incentivi motivazionali assegna alla DA un ruolo nella motivazione
 - La differenza è che al posto di considerare la DA importante per il trasferimento della salienza dal reward al CS, l'ipotesi assume che la DA sia la causa del desiderio di "wanting" generato dalla visione del CS o del reward stesso
 - Un rilascio abnorme di DA dal NAcc nel sistema limbico in presenza di un CS, genera il desiderio incontrollabile per il reward

Le dipendenze

- DA: **l'ipotesi della salienza motivazionale**
 - Berridge & Dickinson hanno condotto molti lavori che forniscono risultati che sono a favore di un ruolo della DA nella salienza motivazionale
 - I loro lavori hanno anche chiarito che la DA non è il neurotrasmettitore che media la sensazione di piacere, ma quella di "volere"
 - Il desiderio in questione è di tipo viscerale, non razionale, ed è controllato non dalla corteccia ma dal sistema mesolimbico

Le dipendenze

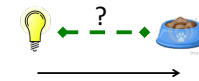
- DA: **l'ipotesi del reward-prediction error**
 - Nel 1972 Rescorla e Wagner presentarono un modello matematico che descriveva il meccanismo di apprendimento nel Condizionamento Pavloviano
 - Il modello era in grado di predire e spiegare anche alcuni fenomeni come il blocking e l'overshadowing, legati al condizionamento Pavloviano

Le dipendenze

- DA: **l'ipotesi del reward-prediction error**
 - Il concetto fondamentale del modello di Rescorla e Wagner (1972) è quello di **prediction error**, o errore di predizione
 - Sostanzialmente il modello assume che l'apprendimento possa avvenire solo quando c'è una violazione di una aspettativa
 - Quale aspettativa? Quella di ottenere il reward!
 - La violazione di una aspettativa è, infatti, un errore di predizione

Le dipendenze

- DA: **l'ipotesi del reward-prediction error**
 - Pensiamo alla situazione in cui c'è uno stimolo neutro che per la prima volta anticipa la comparsa di un US (reward)
 - Qual è la forza associativa tra i due stimoli?
 - Alla prima presentazione sarà nulla, il che equivale a dire che, ovviamente, non c'è stato (ancora) alcun apprendimento



Le dipendenze

- DA: **l'ipotesi del reward-prediction error**
 - Quando l'animale vede per la prima volta luce non ha alcuna aspettativa circa il fatto che seguirà il reward (e non potrebbe essere altrimenti visto che i due stimoli non erano mai stati accoppiati prima)
 - Ma quando dopo la luce arriva il reward, l'animale sarà sorpreso perché non se lo aspettava
 - Ci sarà quindi stato un errore nella predizione circa l'arrivo del reward (reward prediction error)



Le dipendenze

- DA: **l'ipotesi del reward-prediction error**
 - Si noti che tale errore, in virtù del fatto che l'aspettativa veicolata dalla luce era zero, sarà massimale al primo accoppiamento CS>US
 - La quantità di apprendimento possibile in ogni singola prova è quindi proporzionale all'errore possibile date le prove precedenti, o in altri termini proporzionale a quanto l'animale ha già imparato (cioè alla forza associativa CS<>US)



Le dipendenze

- DA: l'ipotesi del reward-prediction error
 - la formula del reward prediction error si può riassumere in $\lambda \cdot V$
 - $\Delta V = (\lambda \cdot V)$ può essere sostanzialmente tradotto in:

$$\Delta V = (\text{Reward ottenuto} - \text{Reward atteso})$$

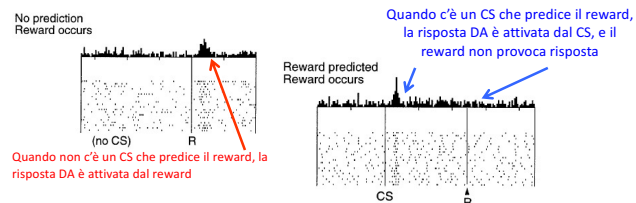
- Quando ΔV è pari a zero vuol dire che non c'è più errore nella predizione, cioè non c'è più spazio per altro apprendimento. Vuol dire che CS predice in modo certo US!

Le dipendenze

- DA: l'ipotesi del reward-prediction error
 - Schultz e coll., in base a studi neurofisiologici sulle scimmie, hanno sostenuto che il rilascio di DA rappresenta un segnale di apprendimento in merito al reward, o a stimoli (CS) predittori del reward
 - Tale segnale seguirebbe la regola del reward prediction error
 - (Reward ottenuto - Reward atteso)

Le dipendenze

- DA: l'ipotesi del reward-prediction error
 - Paradigma in cui la scimmia riceve il reward (cibo), preceduto da un CS (suono) oppure senza CS
 - Misurano la risposta nei neuroni DA del NAcc nei due casi



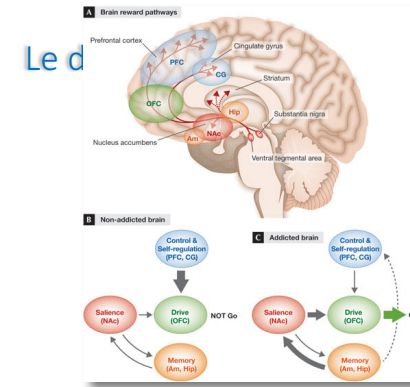
Le dipendenze

- DA: l'ipotesi del reward-prediction error
 - I risultati mostrano due effetti principali coerenti con il reward prediction error:
 - La risposta DA al reward si osserva solo se non è atteso
 - Se c'è un CS che predice il reward la risposta DA viene innescata dal CS e non dal reward



Le dipendenze

- Schultz scopre neuroni della VTA che rispondono in un modo rappresentativo del reward prediction error
 - Neuroni rispondono con freq scarica alta la prima volta sul reward; in seguito rispondono meno sul reward e trasferiscono la loro attività sul predittore
- Robinson sostiene invece che la dopamina media una risposta più viscerale, il sistema sta computando il valore, piuttosto che un apprendimento *per se*
 - nei goal-tracker il segnale evoca un processo di aspettativa più cognitivo che non richiede dopamina e che porta l'animale ad aspettarsi il rinforzo tramite il predittore
 - nei sign-tracker il picco di dopamina governa il volere



Le dipendenze

- Ma se sono croniche e irreversibili?
 - ci sono cicatrici indelebili e anni dopo si è ancora a rischio di ricaduta e se si riprende si riprende dal livello a cui si era arrivati prima di fermarsi
- Ma il recupero è soggettivo:
 - abbiamo visto la plasticità nel cervello adulto
 - ci sono casi di recupero ma le memorie sono le più permanenti e se ci sono nuovi eventi stressanti è pericoloso
- La parte genetica è il rischio, non la “determinatezza” di essere o diventare tossicodipendenti

Le dipendenze

- Esistono varie ipotesi che spiegano cosa rappresenti la risposta nel sistema dopaminergico
- Tutte fanno riferimento comunque al fatto che tale risposta viene emessa per codificare qualche aspetto legato all'analisi del reward
- Alcune enfatizzano l'aspetto motivazionale, altre quello legato all'apprendimento come predizione della relazione CS-reward

Libertà e dipendenze

BEYOND FREEDOM & DIGNITY
B.F. SKINNER

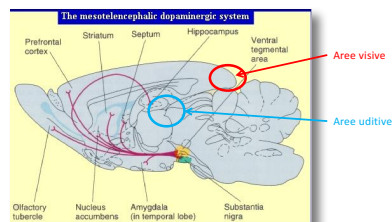
*...nting is not, however, a feeling, nor is a feeling the reason a
acts to get what he wants. Certain contingencies have raised
the probability of behavior and at the same time have created
conditions which may be felt. Freedom is a matter of contingencies of
reinforcement, not of the feelings the contingencies generate. [...]*

Plasticità

- La corteccia sensoriale è in grado di riorganizzarsi in seguito a deprivazioni oppure a iperstimolazioni sensoriali
- A livello del singolo neurone la plasticità si traduce in cambiamenti dei collegamenti sinaptici, o attraverso l'attivazione di sinapsi latenti (inibite), o attraverso la nascita di nuovi collegamenti, e quindi la formazione di nuove vie nervose
- Uno dei neurotrasmettitori che sembrano essere maggiormente coinvolti nella plasticità cerebrale è la DA

Dopamina

- L'attività modulatoria della dopamina rilasciata dalla VTA sembra in realtà avere come target anche molte altre parti della corteccia, comprese le corteccia sensoriali



Dopamina

- Alcuni ricercatori si sono chiesti se fosse possibile indurre plasticità e riorganizzazione corticale per uno stimolo che fosse sistematicamente associato (condizionamento classico) ad una scarica di dopamina ottenuta tramite stimolazione elettrica della VTA



Dopamina

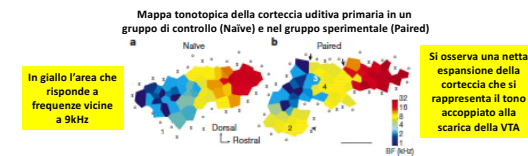
- Sono utilizzati 7 ratti a cui per 20 giorni due ore al giorno viene fatto sentire un suono di 9kHz accoppiato ad una stimolazione della VTA

Cortical remodelling induced by activity of ventral tegmental dopamine neurons

Shaowen Bao, Vincent T. Chan & Michael M. Merzenich

Dopamina

- Dopo i 20 giorni di accoppiamento è stata mappata la corteccia uditiva primaria per vedere in che modo rispondeva alle varie frequenze, inclusa quella che aveva funzionato da SC per la scarica della VTA



Dopamina

- Per essere sicuri che la riorganizzazione corticale fosse stata effettivamente indotta dalla scarica dopaminergica, un gruppo di ratti è stato sottoposto allo stesso paradigma ma con una somministrazione, 30 minuti prima di ogni sessione sperimentale, di un antagonista dei recettori della dopamina
 - Non è emersa nessuna differenza rispetto al gruppo di controllo che non riceveva stimolazione della VTA

Dopamina

- Ulteriori due esperimenti di controllo hanno dimostrato che la sola presentazione del tono, oppure la sola stimolazione della VTA, non erano in grado di produrre nessuna alterazione della mappa tonotopica corticale
 - Quindi, solo lo specifico accoppiamento tra tono e rilascio di dopamina può indurre una alterazione della mappa corticale associata al tono

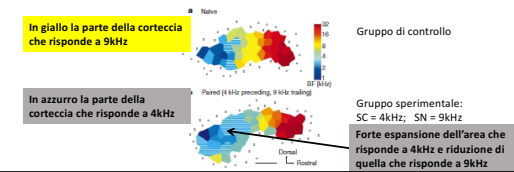
Dopamina

- La dopamina è implicata nel rilascio di segnali di rinforzo nei meccanismi di apprendimento associativo
- Nel condizionamento classico l'apprendimento avviene solo per lo stimolo che precede e quindi è predittivo dello stimolo incondizionato



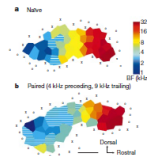
Dopamina

- Quindi solo un tono che precede (SC) ma non segue la scarica della VTA (SI) porterà ad una riorganizzazione corticale
 - Per testare questa ipotesi è stato usato un tono di 4kHz che precedeva la scarica di VTA ed uno di 9 kHz che la seguiva



Dopamina

- La riorganizzazione corticale indotta dall'attività della VTA ha riguardato solo lo stimolo saliente che precedeva la stimolazione elettrica
- L'area dello stimolo irrilevante, quello che seguiva, è risultata addirittura ridotta



Dopamina

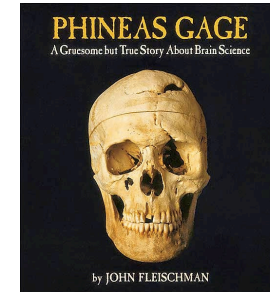
- I risultati dello studio di Bao et al. dimostrano che l'attività dopaminergica indotta dalla VTA attiva la riorganizzazione corticale:
 - la plasticità sembra quindi essere innescata da deprivazioni e da stimolazioni sensoriali massive
 - e i segnali di rinforzo (dopaminergici) sono un altro fattore in grado di promuovere la plasticità corticale

Sindrome di Tourette

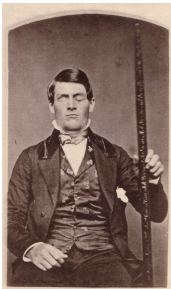
- disturbo neurologico ad esordio precoce che si manifesta con tic motori e/o fonatori, coprolalia e ecolalia
- alterazioni dei sistemi cortico-sottocorticali
 - lobi frontali – gangli della base
- anomalia trasmissione dopaminergica
 - eccesso di dopamina o estrema sensibilità recettori dopaminergici postsinaptici
 - farmaci serotoninergici per modulare dopamina e ridurre effetti motori della sindrome

Senza freni

- La storia di Phineas Gage (1823-1960)
 - Nel 1848 mentre lavorava come caposquadra per una compagnia ferroviaria causò un'esplosione. L'asta di ferro che aveva in mano gli entrò sotto l'occhio sinistro uscendogli poi dalla testa
 - Miracolosamente non morì, ma la sua vita cambiò completamente



Senza freni



- lesione al lobi frontali
 - cambiamenti radicali nel modo di comportarsi
 - Prima era ritenuto educato, responsabile, affidabile e un grande lavoratore
 - Dopo divenne irascibile, inaffidabile sul lavoro e soprattutto una persona senza freni inibitori sul piano verbale

Senza freni

- Cosa ci insegna la storia di Phineas Gage?
 - Tutti i nostri pensieri, ma anche quello che sentiamo di più intimo come la nostra personalità, il nostro carattere (qualsiasi cosa questi termini possano voler dire, si veda Skinner), sono il prodotto dell'attività del cervello
 - In altre parole ci dice una cosa semplice e affascinante: **NOI SIAMO IL NOSTRO CERVELLO**
 - "You are nothing but a pack of neurons" (Crick, 1994)

Lobotomia

- negli anni 50, con l'avvento della clorpromazina (antipsicotico) o torazina, la lobotomia comincia ad essere considerata pratica barbarica e sostituita da una ... lobotomia chimica
- antagonista recettori D2

Henri Laborit

- ispirato da (e con) Henri Laborit (ha introdotto la clorpromazina) sulla società umana e le conseguenze (soprattutto psicosomatiche) delle inibizioni in assenza della possibilità di azione o fuga

