

## Plasticità ii

### Neuroscienze Cognitive

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

## Neuro-ormoni

- Come si chiude il periodo critico?
  - circuiti inibitori
  - variazioni nella sintesi di fattori neurotrofici
    - da notare che fenomeni inibitori non servono a bilanciare contrapposti fenomeni eccitatori per tenere un certo equilibrio "omeostatico"
- Plasticità in tutto l'arco della vita quando si trovano quegli stimoli sensoriali, cognitivi e sociali (ambientali) che ripristinano i fenomeni biochimici della prima infanzia (es. diminuzione dell'inibizione e aumento dei fattori neurotrofici)

## Plasticità

- La diminuita plasticità nell'adulto viene di solito interpretata come un fenomeno negativo ed associata alla perdita di proprietà importanti che stanno alla base dell'apprendimento
  - però, l'adulto ha bisogno di stabilità operativa
  - reazioni all'ambiente simili tra Ss
- Se tutto sempre plastico...una poltiglia!

## Ambiente arricchito

- Rosenzweig e Bennett nel 1969
  - più socievoli
  - più abili
  - miglior memoria
  - mantengono il peso
  - corteccia più spessa
  - accelerazione sviluppo cerebrale
- [...] a combination of complex inanimate and social stimulation.*

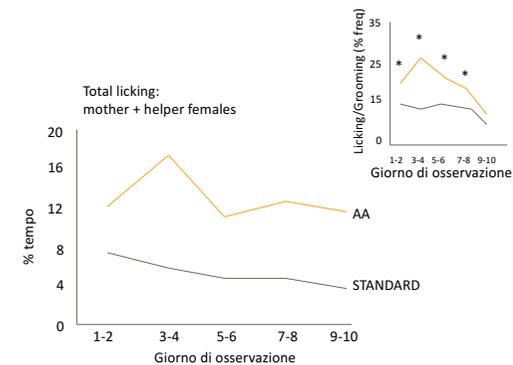
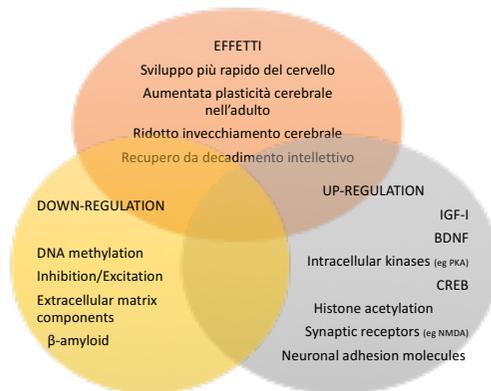


## Cervello corpo e ambiente

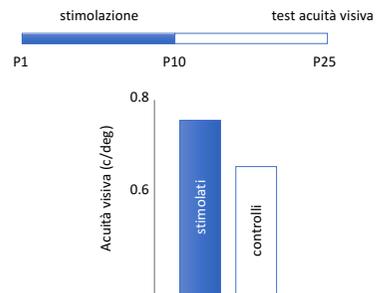
- Difficile distinguere tra stimolazione sensoriale e attività motoria perché quest'ultima genera stimolazione sensoriale attraverso i recettori muscolari e tendinei e la stimolazione sensoriale ha spesso come risposta un atto motorio...
- L'ambiente come protocollo di stimolazione ha origine psicologica e il vantaggio di un livello superiore d'analisi rispetto al riduzionismo esasperato che può anche far perdere di vista l'integrazione dei singoli meccanismi nel comportamento dell'individuo.

## Arricchimento come farmacologia endogena

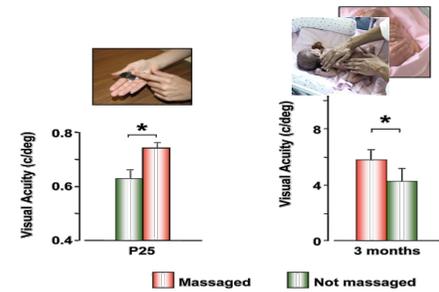
- Ambiente agisce attraverso variazioni dell'attività elettrica cerebrale (entrate sensoriali) con conseguenti variazioni dei mediatori chimici che controllano la trasmissione dei circuiti nervosi, ormoni e fattori neurotrofici controllati a loro volta dall'attività elettrica
- ambiente si trasforma in attività elettrica e diventa funzione cerebrale, cervello
- ambiente più stimolante ha maggior influenza
- disfunzioni e patologie spesso inducono variazioni dell'attività elettrica, dei mediatori chimici etc e sono curate con farmaci che vogliono ripristinare le condizioni fisiologiche



## Ambiente arricchito

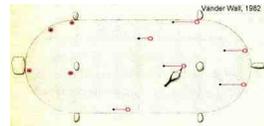


## Ambiente arricchito



## Ippocampo

- La nocciolaia di Clark
- memorizza le posizioni utilizzando i landmark (indizi visivi salienti)
- migliaia di tracce mnestiche
- genio alato o abilità specifica?



## Ippocampo

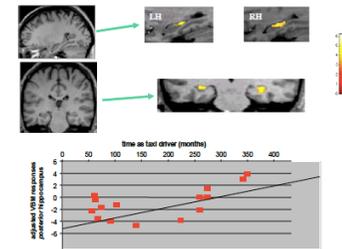
- comparazione tra specie diverse (che fanno o non fanno incetta di cibo)
- COMPITO SPAZIALE
  - trovare ricompensa sulla base della posizione
    - due contenitori identici, contenitore sulla dx
- COMPITO NON-SPAZIALE
  - trovare ricompensa sulla base di una caratteristica visiva
    - due contenitori di colore diverso, contenitore giallo
- Le specie che fanno provviste surclassano le altre solo nel compito di natura spaziale

## Ippocampo

- Esiste una professione che richiede le stesse capacità della nocciolaia?



## Ippocampo



## Ippocampo

- Analisi dei cervelli dei taxisti vs gruppo di controllo di simile età e condizioni, ma altre professioni
  - espansione della parte posteriore dell'ippocampo (quella coinvolta nella formazione di mappe cognitive dell'ambiente)
  - a scapito della porzione anteriore (cosa che non accade nella nocciolaia)
- Analisi dei cervelli di aspiranti taxisti vs gruppo di controllo
  - volume ippocampale paragonabile
  - prestazione simile in test di memoria di lavoro e memoria a lungo termine
- 4 anni dopo, l'ippocampo posteriore dei candidati promossi aveva un aumentato volume di sostanza grigia, cambiamento strutturale assente nei cervelli di chi non aveva passato la selezione
- e annessa memoria migliore

## Ippocampo

- Gruppo di controllo?



- ✓ esperienza di guida
  - ✓ livelli di stress
  - ☒ sequenza di strade prefissate
- Massa ippocampale meno estesa
- I tassisti meno abili ad apprendere nuove informazioni visuospatiali: training esteso modifica la morfologia cerebrale favorendo l'emergere di alcune capacità a detrimento di altre

## Ippocampo

- Analisi dei cervelli dei taxisti vs gruppo di controllo mostra
  - connettività aumentata tra network frontoparietale (compiti che richiedono attenzione e preparazione all'azione) e network regioni visive primarie, correlata positivamente con gli anni passati alla guida come taxisti
  - Forse questa connettività è alla base della potenziata abilità dei guidatori professionisti di elaborare rapidamente informazioni visive per ottemperare alle mutevoli esigenze ambientali

## Ippocampo

- Aviatori!
- Come i tassisti, i piloti di velivoli:
  - Passano molte ore lavorative nella navigazione spaziale
  - Aumentano le conoscenze tecniche per guidare macchine complesse
- Diversamente dai tassisti, i piloti di velivoli:
  - Volano tra un luogo e l'altro spesso tra loro molto distanti orientandosi tramite un punto di vista allocentrico aereo
  - Particolarmente vero all'inizio della carriera quando volano solo il condizioni di alta visibilità e quindi confrontare continuamente mappe geografiche con punti di riferimento a terra visti dall'alto



## Ippocampo

- Aviatori!
- Quali benefici?
  - Aumentata capacità di rotazione mentale (significativamente superiore a quella dei non-piloti)
  - Vantaggi selettivi per rotazione mentale perché non era presente alcun vantaggio in altre abilità (giudicare relazioni spaziali categoriali o analisi di immagini)
    - Poiché lo studio è trasversale, i risultati vanno interpretati con cautela perché potrebbero essere influenzati da abilità spaziali preesistenti – i piloti sono selezionati proprio per capacità spaziali come quelle testate

## Ippocampo

- Aviatori!
- Un controllo
  - Piloti che hanno effettuato dei corsi in aviazione generale (per voli non commerciali o militari)
- Esplorazione spontanea in città virtuale
  - Accuratezza rappresentazioni misurata con i giudizi di direzione relativa tra due punti di riferimento nella nuova città e indicazione della direzione di un terzo punto di riferimento
- Object perspective test
- Test carta e matita di cambio di prospettiva senza richieste di memoria
- Misura di abilità spaziali autopercepite

## Ippocampo

- Aviatori!
- Risultati
  - Non vi sono vantaggi generalizzati nei piloti (punteggi simili in Object perspective test e entrambi i gruppi visitano con la stessa frequenza i vari luoghi durante l'esplorazione della città virtuale)
  - I piloti si costruiscono delle mappe mentali più accurate e precise probabilmente grazie ad una miglior memoria di lavoro
    - consente di costruirsi, immagazzinare e aggiornare la rappresentazione dell'ambiente circostante mentre pianificano ed eseguono l'esplorazione

## Ippocampo

- Aviatori!
- Risultati
  - In linea con altro studio in cui i piloti
    - sono più veloci in compito di rotazione mentale con oggetti astratti
    - mostrano maggior senso di orientamento
- La differenza tra piloti e non piloti punta agli anni esperienza nel settore dell'aviazione; se vi sono differenze nella capacità di rotazione mentale nel gruppo di controllo, queste sono legate al genere (con i maschi migliori)

## Ippocampo

- Aviatori!
- Confronto tra piloti con alta vs con moderata esperienza
- Test di scenari di atterraggio con simulazione punto di vista interno alla cabina
  - Prendere la decisione (atterrare vs non atterrare)
  - In diverse condizioni meteo (fortemente avverse, in cui sarebbe anche legalmente proibito vs moderatamente avverse)
- Esperti più bravi dei meno esperti nel prendere la decisione giusta
- Attivazione del caudato che regola il controllo dei movimenti oculari necessari per monitorare tutte le informazioni visive utili alla presa di decisione (efficienza neurale maggiore visto che nei meno esperti c'è una minor attivazione della stessa area)

## Ippocampo

- Aviatori!
- Confronto tra piloti con alta vs principianti
- Simulazioni di volo a velocità elevata vs modesta
  - Ridotta attivazione sensorimotoria e maggior attivazione prefrontale negli esperti
  - Principianti hanno attivazione diffusa in regioni anteriori e posteriori con aumento delle sensorimotorie (minor capacità di ingaggio selettivo di regioni prefrontali impattano su processi esecutivo centrali per memoria di lavoro, pianificazione e presa di decisione)

## Ippocampo

- Controllori del traffico aereo (CTA)!
- Garantiscono sicurezza ed efficienza del traffico aereo
  - Facendo previsioni sui percorsi futuri degli aerei in base alla percezione e interpretazione di numerosi segnali sui vari display radar (velocità, altitudine, capacità dei velivoli, condizioni meteo)
    - Per evitare collisioni
    - Minimizzare tempo di volo e consumo carburante
  - Continuamente ricevono, inviano e negoziano istruzioni con colleghi e piloti
- Come quest'esperienza di vita potenzia le funzioni cognitive?

## Ippocampo

- Controllori del traffico aereo (CTA)!
- Profilo cognitivo
  - 4 processi principali:
    1. Monitoraggio
      - comparare stato attuale con quello atteso
    2. Controllo
      - intervento selezionando strategia
    3. Ispezione
      - situazioni inaspettate e potenzialmente rischiose
    4. Diagnosi
      - Assimilare la situazione inaspettata nello scenario attuale

interdipendenti  
Processi proattivi guidati dal modello mentale del controllore

interdipendenti  
Processi guidati dagli eventi

## Ippocampo

- Controllori del traffico aereo (CTA)!
- Difficilissimo catturare la complessità delle sfide cognitive che affrontano i CTA in laboratorio
  - Ad esempio i compiti di vigilanza hanno solo una vaga somiglianza con il loro lavoro
- La consapevolezza situazione va ben oltre il primo livello percettivo (ma include interpretazione della situazione corrente e di predizione che richiede un'analisi profonda)
- La creazione di immagini 3D a partire da dati 2D
- Molteplici bersagli attentivi (nei compiti di vigilanza c'è uno o pochi bersagli e molti distrattori, non il contrario come nel lavoro dei CTA)

## Ippocampo

- Controllori del traffico aereo (CTA)!
- Arbula et al. (2016) hanno cercato di caratterizzare i cambiamenti specifici del training dei CTA con un approccio longitudinale
  - Allievi controllori valutati a un anno di distanza su batteria con paradigma di cambio del compito (task-switching)
  - Controllo con stesso pre- e post-test paragonabile per età ed educazione
  - Il compito prevedeva una istruzione presentata con largo anticipo (1000ms – è possibile prepararsi, controllo proattivo) o breve anticipo (100ms – controllo reattivo a posteriori)
  - Ci si può attendere un vantaggio dei CTA in entrambe le modalità...

## Ippocampo

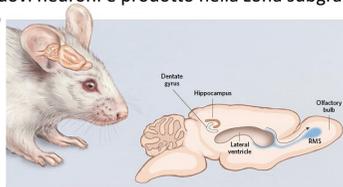
- Controllori del traffico aereo (CTA)!
- Arbula et al. (2016) risultati:
  - Il controllo reattivo (misurato con costo in termini di risposta nel cambiare regola) è aumentato dopo il training per CTA
  - Non cambia invece il controllo proattivo

## Neurogenesi

- All'inizio degli anni '60, un neurobiologo al MIT lesionava il cervello dei ratti e contemporaneamente monitorava la sintesi di DNA e la proliferazione cellulare
  - J. Altman, "Are new neurons formed in the brains of adult mammals?" Science, 135:1127-28, 1962
  - Trova che nuovi neuroni venivano generati con anche i loro precursori (neuroblasti)
- Risultato accolto da generale scetticismo (il dogma era che nel cervello adulto i neuroni non potessero essere rimpiazzati in seguito a lesioni -> Altman stava dicendo l'opposto).
- La ricerca in realtà è progredita mostrando anche che il tasso di neurogenesi diminuiva con lo stress, la depressione, e l'ansia
- Mentre aumentava con arricchimento e esercizio

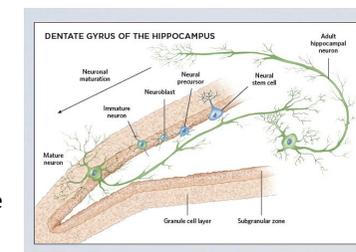
## Neurogenesi

- Nei roditori, ci sono due popolazioni di cellule neurali staminali nel cervello adulto:
  - La maggioranza dei nuovi neuroni nascono nella subventricular zone lungo il muro del ventricolo laterale e migrano attraverso il rostral migratory stream (RMS) al bulbo olfattivo.
  - Un decimo dei nuovi neuroni è prodotto nella zona subgranulare del giro dentato dell'Hp



## Neurogenesi

- Nel giro dentato dei roditori, le cellule staminali neurali si differenziano in neuroblasti prima di maturare e integrarsi nei circuiti ippocampali importanti per apprendimento e memoria.



## Neurogenesi

- **Nottebohm** e la **neurogenesi nel cervello adulto del canarino** in una serie di lavori tra il 1970 e il 1980

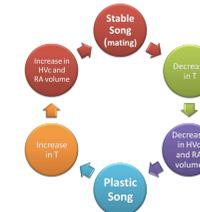
- Coinvolta in apprendimento
- I nuovi neuroni si inseriscono nella circuiteria esistente

- Muri del ventricolo laterale
- Processo spontaneo di costante sostituzione (per l'elaborazione di molta nuova informazione)



## Neurogenesi

- Aree coinvolte nella produzione di canti appresi sono larghe in primavera quando sono riprodotti in modo stereotipato; dopo la stagione degli accoppiamenti, quando i canti sono più variabili fino a cessare, le aree si riducono

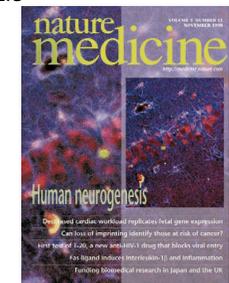


## Neurogenesi

- I risultati ottenuti nel cervello del ratto e del canarino sono validi anche nel cervello dei primati?
- Nel 1998, Gould a Princeton trova neurogenesi nel giro dentato di esemplari adulti di marmoset monkeys
- Con tasso di proliferazione compromesso da stress, come nei roditori
  - E. Gould et al., "Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress," PNAS, 95:3168-71, 1998

## Neurogenesi

- Sei mesi più tardi rispetto ai risultati sulle scimmie, il gruppo di Fred Gage pubblica i risultati ottenuti grazie all'analisi di campioni clinici di tessuto cerebrale umano
- L'ippocampo, critico per apprendimento e memoria (regione dei danni precoci dell'Alzheimer) mostrava neurogenesi
  - P.S. Eriksson et al., "Neurogenesis in the adult human hippocampus," *Nat Med*, 4:1313-17, 1998.



## Neurogenesi

### Decremento nella nascita di nuovi neuroni nell'ippocampo

- esperienze stressanti
- esposizione a odore di predatori
- confinamento
- sconfitte sociali
- shock
- deprivazione di sonno

### Aumento produzione nuovi neuroni

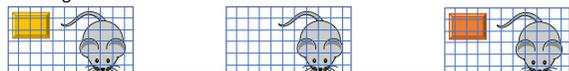
- esperienze positive
- accoppiamento
- esercizio fisico

## Neurogenesi

- Ma quale funzione hanno i nuovi neuroni?
- Un primo metodo per capirlo è provare a caratterizzare le stem cells e i fattori che concorrono alla differenziazione.
  - Tra gli anni '90 e 2000, si osservano anche le differenze comportamentali di questi nuovi neuroni
  - I neuroni giovani, per circa 5 settimane, sono molto più attivi (ipereccitabili) delle cellule delle reti ippocampali già stabilite (che sembrano inibiti)
  - "sparano a tutto, disinibiti, in attesa di integrarsi nel circuito"
- C. Schmidt-Hieber et al., "Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus," *Nature*, 429:184-87, 2004.
- S. Ge et al., "A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain," *Neuron*, 54:559-66, 2007.

## Neurogenesi

- Un ulteriore modo è inibire o promuovere la neurogenesi e poi valutare la prestazione degli animali in diversi compiti cognitivi
- I risultati sono consistenti: le cellule giovani giocano un ruolo nell'esame dei nuovi stimoli e nel distinguerli da quelli passati.
  - un topo è inserito in una nuova gabbia e ha tempo di esplorarla e poi è sottoposto a un delicato shock
  - avrà una risposta di freezing per circa 40 secondi la prossima volta che sarà inserito nello stesso ambiente, anticipano lo shock.
  - Non ha la stessa reazione di congelamento in un secondo e nuovo ambiente
  - Ma lo avrà in un ambiente che ha alcune caratteristiche in comune con il primo (si congela per 20 secondi prima di realizzare che l'ambiente in realtà è diverso).
  - Se valutate topi Knock out per la neurogenesi, si congeleranno per gli stessi 40 secondi anche nella gabbia "simile", come se il cervello non fosse stato in grado di distinguere tra i due ambienti.



## Neurogenesi

- Cosa significa?
- Poiché giovani e ipereccitabili, stanno stabilendo le connessioni e dunque possono incorporare informazione sull'ambiente.
- Se il topo entra nella nuova gabbia quando giovani neuroni stanno crescendo e stabilendo nuove connessioni, si possono unire alle reti che codificano per la memoria dell'ambiente.
- Il tasso con cui sono incorporati dipende dall'esperienza
- Codificano aspetti quando giovani che possono poi usare come feature detectors una volta maturi. Lo sviluppo avviene continuamente nei nostri cervelli!
  - M. Bergami et al., "A critical period for experience-dependent remodeling of adult-born neuron connectivity," *Neuron*, 85:710-17, 2015

## Neurogenesi

- Franklans e colleghi sostengono che i nuovi neuroni giochino un ruolo nel *forgetting*
  - L'aumento di neurogenesi risulterebbe in una maggior capacità di dimenticare (almeno nei topi)
  - Come dire che ci ricordiamo ogni dettaglio di quanto abbiamo fatto oggi ma se pensiamo alla scorsa settimana, o al mese scorso, rimarranno solo i fatti principali (eccetto gli eventi straordinari); come se ci fosse una pulizia continua, a carico dei nuovi neuroni, che eliminano le info superflue e irrilevanti
- Bloccando la neurogenesi, si rinforzano memorie che è difficile rimuovere
- Come se la neurogenesi fosse un meccanismo per "vivere il momento" visto che elimina le vecchie per rimpazzarle con le nuove.
- K.G. Akers et al., "Hippocampal neurogenesis regulates forgetting during adulthood and infancy," [Science](#), 344:598-602, 2014.

## Connettomica Human Connectome Project

- ci sono 86 miliardi di neuroni nel cervello di un essere umano adulto e ognuno di questi neuroni è collegato a centinaia di altri per un totale di circa 150000 (?) miliardi di connessioni in totale
- mappare l'intricatissima rete di connessioni neuronali attraverso cui viaggiano le informazioni tra le diverse aree del cervello umano
- la connettomica sta alle neuroscienze come la genomica sta alla genetica. La genetica studia singoli geni o gruppi di questi mentre la genomica abbraccia lo studio dell'intero patrimonio genetico di un organismo

Glo 08:30-10:00	10:15-11:00	Ven 09:00-10:30	h
12 Ott. presentazione dipendenze		13 Ott. dipendenze	5
19 Ott. discussione seminario placebo		20 Ott. NO LEZIONE	3
26 Ott. dopamina e apprendimento		27 Ott. modularità	5
02-03 Nov. FESTIVITA'			
09 Nov. conoscenze necessarie - oggetti e agenti		10 Nov. numero	5
16 Nov. spazio		17 Nov. Kanizsa Lecture	3
23 Nov. plasticità		24 Nov. plasticità	5
30 Nov. NO LEZIONE		1 Dic. lateralizzazione	2
7 Dic. seminario PB		8 Dic. FESTIVITA'	3
14 Dic. seminario PB		15 Dic. seminario PB	5
21 Dic. esercitazione isto		22 Dic. esercitazione	5
11 Gen.		12 Gen.	5
18 Gen.			48