



1

Prima domanda:  
quali sono i neurotrasmettitori coinvolti dall'uso della droga  
e nello sviluppo della dipendenza?

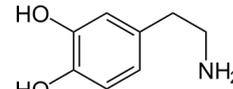
- Le differenti droghe agiscono su diversi neurotrasmettitori
- Tutte le droghe agiscono però, più o meno direttamente, modulando la presenza della DA (Dopamina) nello spazio sinaptico
  - Alcune lo fanno in modo diretto: anfetamine, cocaina
  - Altre in modo indiretto: oppiacei (morfina e eroina), nicotina, alcol

2

## La Dopamina (DA):

### • sintesi

- E' un neurotrasmettitore endogeno prodotto dal HO...  
  - 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



### • azione sinaptica

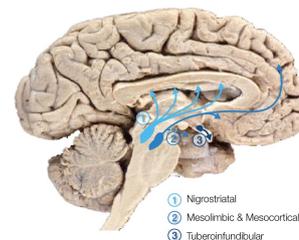
- Una volta liberata nello spazio sinaptico agisce legandosi ai recettori nel neurone pre-e post-sinaptico
- Sono conosciuti due principali tipi di recettori dopaminergici
  - D1: solo post-sinaptici
  - D2: sia pre- che post-sinaptici
- I suoi agonisti ne aumentano la diffusione nello spazio sinaptico
  - 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

3

## 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, proietta allo striato, ed è principalmente coinvolto nel controllo motorio



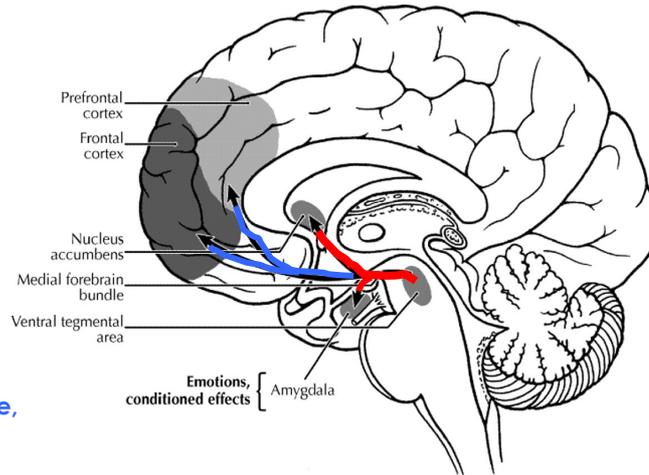
- 1 Nigrostriatal
- 2 Mesolimbic & Mesocortical
- 3 Tuberoinfundibular

4

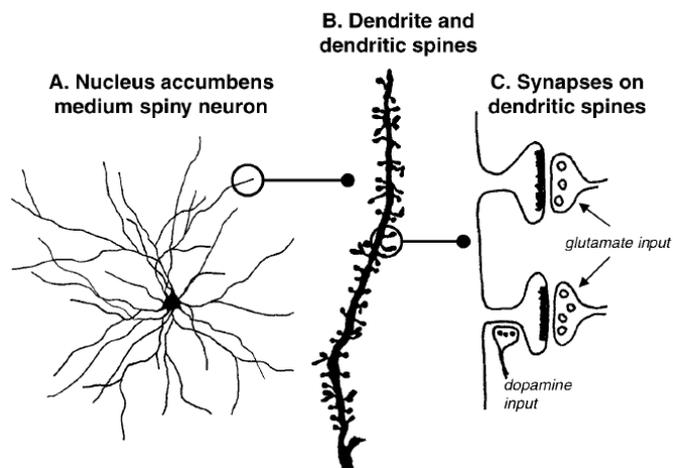
• Il sistema mesolimbico e mesocorticale

**Sistema mesolimbico:**  
VTA>NAcc, Amigdala, Ippocampo

**Sistema mesocorticale:**  
VTA>Corceccia Frontale, Prefrontale, Cingolata



5



6

Terza domanda:  
che funzione svolgono normalmente questi circuiti?

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

7

### FUNZIONE 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

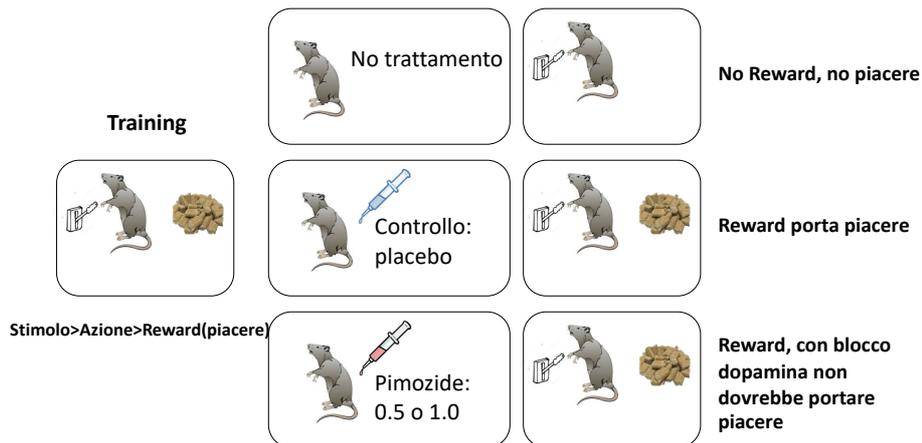


8

FUNZIONE EDONICA ?

**Neuroleptic-Induced “Anhedonia” in Rats:  
Pimozide Blocks Reward Quality of Food**

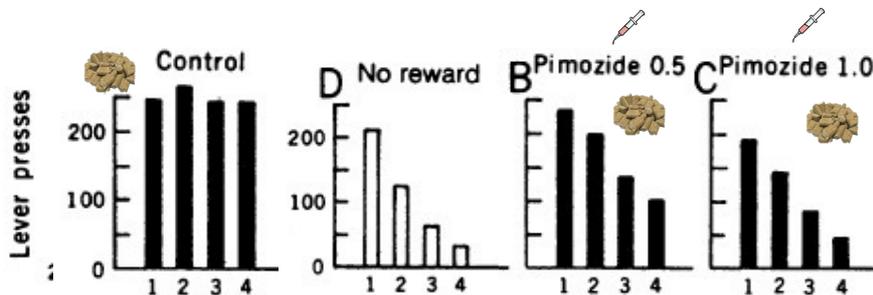
- Wise et al. (1978): il paradigma



9

FUNZIONE EDONICA ?

- Wise et al. (1978): risultati



I gruppi trattati con il neurolettico smettono progressivamente di lavorare, con un pattern di comportamento simile al gruppo che non riceve più il reward. Secondo Wise è come se il reward avesse perso le sue proprietà edoniche

10

## FUNZIONE EDONICA ?

- Gli autori concludono che il sistema DA è il mediatore del piacere legato al reward

Our animals pick up, handle, and eat food with normal facility; thus it is not all sensory aspects of food that lose their impact under pimozide treatment. Rather, pimozide selectively blocks only those properties which give food reward value for hungry animals. In introspective language we would say that neuroleptics appear to take the pleasure out of normally rewarding brain stimulation, take the euphoria out of normally rewarding amphetamine, and take the "goodness" out of normally rewarding food.

Nonostante il lavoro di Wise ebbe una grande influenza, successivamente l'idea che la DA mediasse il piacere entrò in crisi

Dagli anni 90 in poi molte evidenze hanno dimostrato che il ruolo principale della DA non è quello di mediare la sensazione di piacere

**I risultati sono anche compatibili con l'idea che la DA medi il desiderio, quindi con la teoria della salienza motivazionale**

11

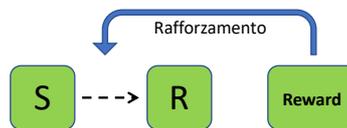
## FUNZIONE EDONICA ?

- la DA non è indispensabile per la risposta edonica se misurata attraverso i pattern di reattività al gusto (Berridge & Robinson, 1998)
- Iniezioni di anfetamina nel NAcc producono un forte elevazione del livello di DA. Tuttavia, ratti in questo stato non cambiano il loro pattern di reattività al gusto delle sostanze dolci (Wyvell & Berridge, 2000)
- La stessa condizione si osserva anche dopo stimolazione elettrica del sistema mesolimbico, che sappiamo essere fondamentale per la DA
- Pazienti con malattia di Parkinson, che hanno una estesa riduzione del livello di DA, danno normali giudizi di piacevolezza alle sostanze dolci
- Persone che sono in uno stato di blocco dei recettori DA, o di forte deplezione del livello della DA, forniscono giudizi normali di piacevolezza a seguito di iniezioni di cocaina
- Ratti che a seguito di una mutazione genetica non hanno il sistema dopaminergico mostrano di preferire reward dolci

12

## IPOTESI DEL RINFORZO

- Un rinforzo è un reward che, dato in risposta ad una azione, concorre a 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



13

## 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

Pharmacology, Biochemistry & Behavior, Vol. 15, pp. 655-656, 1981. Printed in the U.S.A.

### Pimozide Attenuates Acquisition of Lever-Pressing for Food in Rats<sup>1</sup>

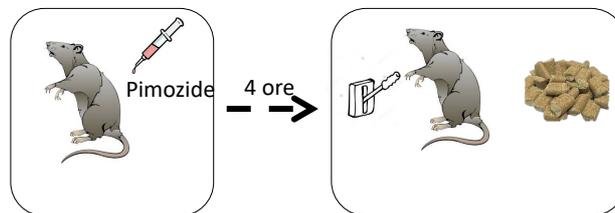
ROY A. WISE AND HOWARD V. SCHWARTZ  
*Center for Research on Drug Dependence, Department of Psychology  
Concordia University, Montreal, P.Q., Canada H3G 1M8*

Received 22 May 1981

14

## IPOTESI DEL RINFORZO

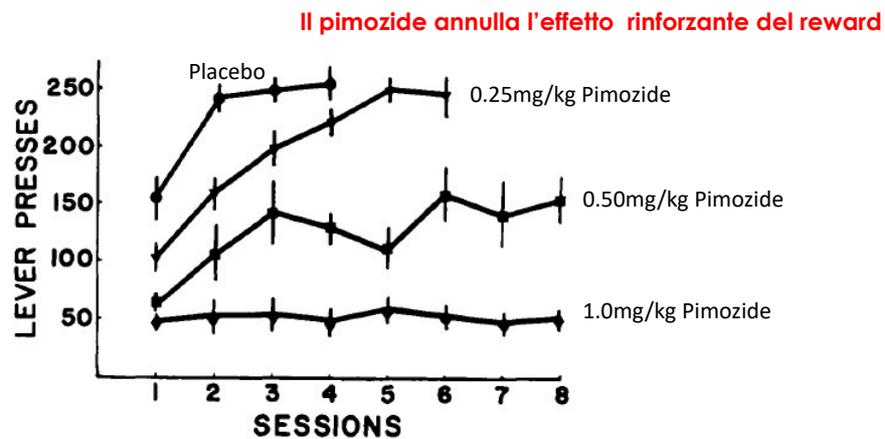
- Wise & Schwartz (1981): il paradigma
  - Somministrazione di placebo oppure di 3 possibili dosi di Pimozide (0.25mg/kg; 0.5mg/kg; 1 mg/kg) 4 ore prima del condizionamento operante
  - Sessioni di training durante le quali il ratto riceve del cibo se preme una leva



15

## IPOTESI DEL RINFORZO

- Wise & Schwartz (1981): risultati



16

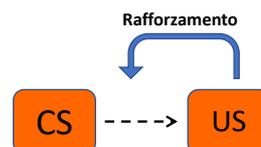
## IPOTESI DEL RINFORZO

- 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
  - I risultati sono compatibili con l'ipotesi che la DA agisca come mediatore del meccanismo di rinforzo della relazione S-R o Azione>Outcome
    - **I risultati sono anche compatibili** con l'idea che la DA medi il desiderio, quindi con la teoria della salienza motivazionale

17

## IPOTESI DEL RINFORZO

- Un possibile ruolo della DA nel meccanismo di 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



18

## IPOTESI DEL RINFORZO

Psychopharmacology (1982) 77:379–382

Psychopharmacology  
© Springer-Verlag 1982

### Attenuation by Haloperidol of Place Preference Conditioning Using Food Reinforcement

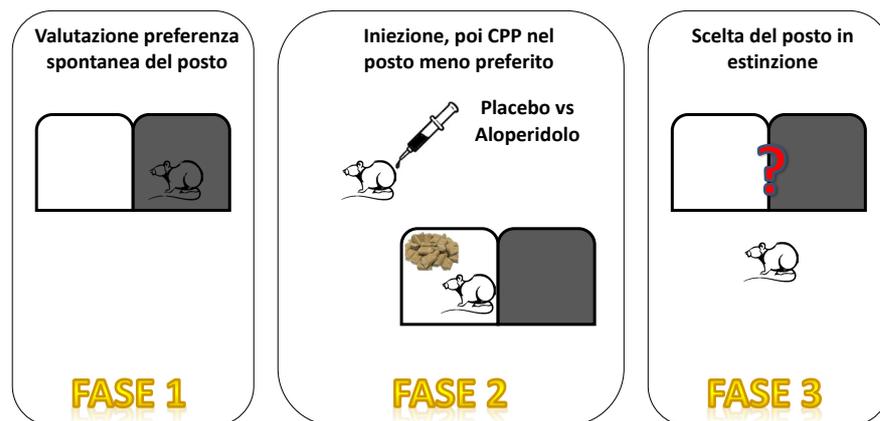
C. Spyraiki, H. C. Fibiger, and A. G. Phillips

Division of Neurological Sciences, Department of Psychiatry and Department of Psychology, University of British Columbia, Vancouver, B.C. V6T 1W5, Canada

- Spyraiki et al. (1982)
  - Fase di pre-trattamento, durante la quale viene valutata la preferenza spontanea dell'animale in merito ad uno di due locali (nero vs bianco)
  - Fase di trattamento e condizionamento, durante la quale un gruppo riceve un placebo e altri due gruppi un'iniezione di aloperidolo (antagonista della DA: 0.1 mg/kg, 0.2mg/kg), e poi vengono messi nel luogo meno preferito dove riceveranno il cibo (CPP)
    - Il luogo agisce da CS per il cibo (US)
  - Fase test in estinzione, durante la quale si osserva la scelta spontanea dell'animale per il luogo

19

## IPOTESI DEL RINFORZO



20

## IPOTESI DEL RINFORZO

- Spyraki et al. (1982): risultati
  - Solo il gruppo trattato con il placebo mostra evidenza di CPP, cioè i ratti cambiano la loro preferenza di posto andando in quello inizialmente meno preferito ma nel quale era stato associato il reward cibo
  - Il gruppo pre-trattato con Aloperidolo non mostra CPP, cioè i ratti continuano ad avvicinarsi al posto preferito inizialmente, anche se questo non era il CS del cibo

21

## TAKE HOME MESSAGE | RECAP

- 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  $S>R$  o  $A>O$ , 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 medierebbe il processo di rafforzamento
  - **I risultati sono anche compatibili** con l'idea che la DA medi il desiderio, quindi con la teoria della salienza motivazionale

22

## 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
    - Mentre aveva difficoltà a spiegare altri fenomeni, come la *latent inhibition*
  - 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 avvenga quando c'è una violazione di un'aspettativa
  - Quale aspettativa? Quella che ad un CS segua un US, per esempio un reward
  - La violazione di un'aspettativa è, infatti, un errore di predizione

23

## IPOTESI DEL REWARD-PREDICTION ERROR

- Quando uno stimolo neutro (un suono) per la prima volta anticipa la comparsa di una ricompensa, la forza associativa tra i due stimoli è nulla:
  - l'animale sente il suono per la prima volta e non ha alcuna aspettativa circa il fatto che seguirà la ricompensa



24

## IPOTESI DEL REWARD-PREDICTION ERROR

- Ma quando, dopo il suono, arriva la ricompensa, l'animale sarà sorpreso perché non se lo aspettava
  - Ci sarà stato un errore nella predizione circa l'arrivo della ricompensa



25

## IPOTESI DEL REWARD-PREDICTION ERROR

- Poiché al primo accoppiamento l'aspettativa di US dopo CS era zero, il reward prediction error sarà massimo, e il salto nell'apprendimento pure
  - La quantità di apprendimento possibile in ogni singola prova è data quindi dall'ammontare di violazione dell'aspettativa (determinata da quanto già si conosce), cioè dal reward prediction error
  - Mentre ad ogni prova l'apprendimento complessivo incrementa, cioè l'associazione CS>US si rafforza, ad ogni prova l'apprendimento ancora possibile, o variazione della forza associativa ancora possibile, si riduce dopo ogni prova

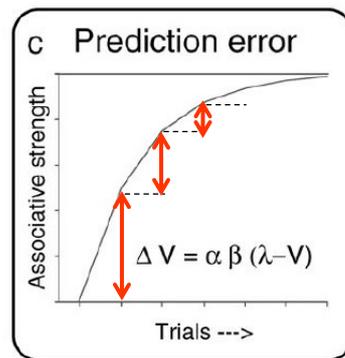


26

## IPOTESI DEL REWARD-PREDICTION ERROR

- La variazione di apprendimento ad ogni prova, o variazione della forza associativa è pari a:

$$\Delta V_{CS} = \alpha \beta (\lambda - V_{CS})$$



$\alpha$ : valore che va da 0 a 1 e rappresenta la salienza percettiva di CS

$\beta$ : valore che va da 0 a 1 e rappresenta la capacità di US o reward di promuovere il condizionamento di CS

$\lambda$ : rappresenta la massima forza associativa possibile dato US, cioè quanto US è massimamente capace di promuovere il condizionamento. Quindi il suo valore massimo corrisponde alla comparsa del reward/US

$V$ : valore attuale della forza associativa tra CS e US, cioè quanto US è atteso dato CS

27

## IPOTESI DEL REWARD-PREDICTION ERROR

- La quantità di apprendimento possibile in ogni singola prova è proporzionale all'errore possibile date le prove precedenti, o in altri termini proporzionale a quanto l'animale ha già imparato:
  - L'errore è massimo al primo accoppiamento
  - E si riduce ad ogni prova successiva
  - L'associazione si rinforza ad ogni prova di più
  - E l'apprendimento possibile si riduce

$$\Delta V = \text{RICOMPENSA OTTENUTA} - \text{RICOMPENSA ATTESA}$$

28

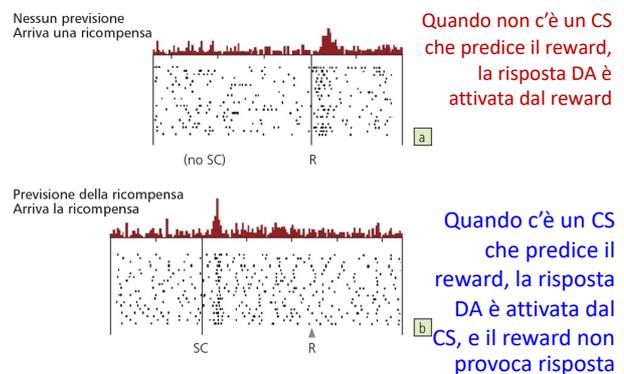
## IPOTESI DEL REWARD-PREDICTION ERROR

- Schultz e coll., in base a studi neurofisiologici sulle scimmie, hanno sostenuto che il rilascio di DA nei neuroni della VTA e NAcc corrisponde al reward prediction error
  - **Il rilascio di DA segnalerebbe quindi la violazione di aspettativa creata da un evento rilevante inatteso**
- Manipolazione del livello di predittività del CS (0.02; 0.25; 0.50; 0.75; 1.00) per US
- Più US è predetto e meno viola l'aspettativa e meno risposta dopaminergica dovrebbe essere registrata

29

## IPOTESI DEL REWARD-PREDICTION ERROR

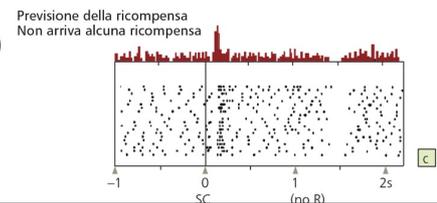
- Paradigma in cui la scimmia riceve il reward (cibo), preceduto da un CS (suono) oppure senza CS
  - Misurano la risposta nei neuroni DA del VTA nei due casi
    1. Esplosione attività dopo R (rappresentazione della ricompensa)
    2. La risposta DA diminuisce con la presentazione ripetuta CS-US
    3. Le cellule scaricano all'arrivo del CS non più dell'US



30

## IPOTESI DEL REWARD-PREDICTION ERROR

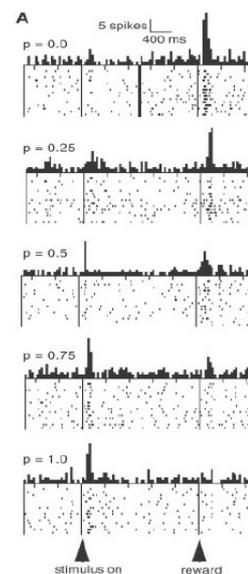
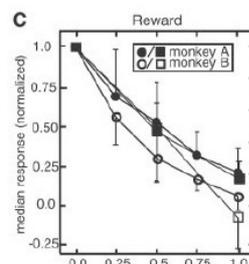
- I risultati mostrano due effetti principali coerenti con il reward prediction error:
  - La risposta DA al reward si osserva solo se non è atteso
  - Se c'è un CS che predice il reward la risposta DA viene innescata dal CS e non dal reward
- In quest'esempio, l'errore di predizione era positivo (la ricompensa arriva dopo il CS); cosa accade nel caso in cui l'errore è negativo (ovvero la ricompensa non arriva)?
  - Si osserva un calo in DA nel momento in cui era prevista la ricompensa
  - Se ripetuto, cala DA per CS e noR (estinzione)



31

## IPOTESI DEL REWARD-PREDICTION ERROR

La risposta DA al reward è coerente con il reward prediction error, cioè con quanto il CS predice il reward



32

## IPOTESI DEL REWARD-PREDICTION ERROR

- La risposta DA quindi cambia con l'apprendimento
  - I CS assumono il valore della ricompensa (rilevante per le dipendenze)
  - Sono usati per aggiornare le rappresentazioni del valore, ovvero:

peso del valore attuale x guadagno (PE\*)

\*positivo = aumento del valore

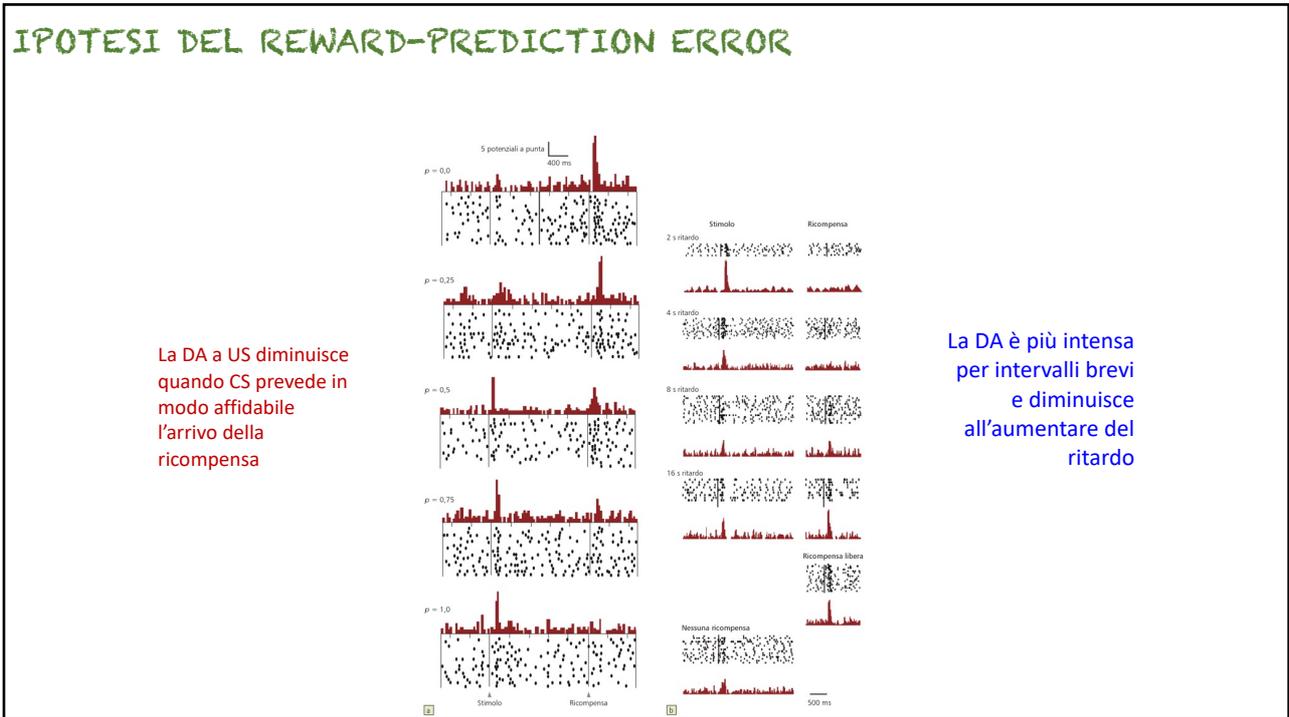
\*negativo = diminuzione del valore

33

## IPOTESI DEL REWARD-PREDICTION ERROR

- Il valore di un evento dipende da
  - Entità
  - Probabilità
  - Tempistica
- La risposta DA varia in funzione di questi fattori

34



35

### IPOTESI DELLA SALIENZA MOTIVAZIONALE

- Intervista a Kent Berridge

36

## TAKE HOME MESSAGE | RECAP

- 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 legato al reward o a stimoli associati come i CS (teoria della salienza motivazionale)
  - Altre l'aspetto edonico
  - Altre l'aspetto di rinforzo
  - Altre ritengono che la dopamina codifichi il reward prediction error, cioè l'apprendimento presente nel condizionamento classico

37

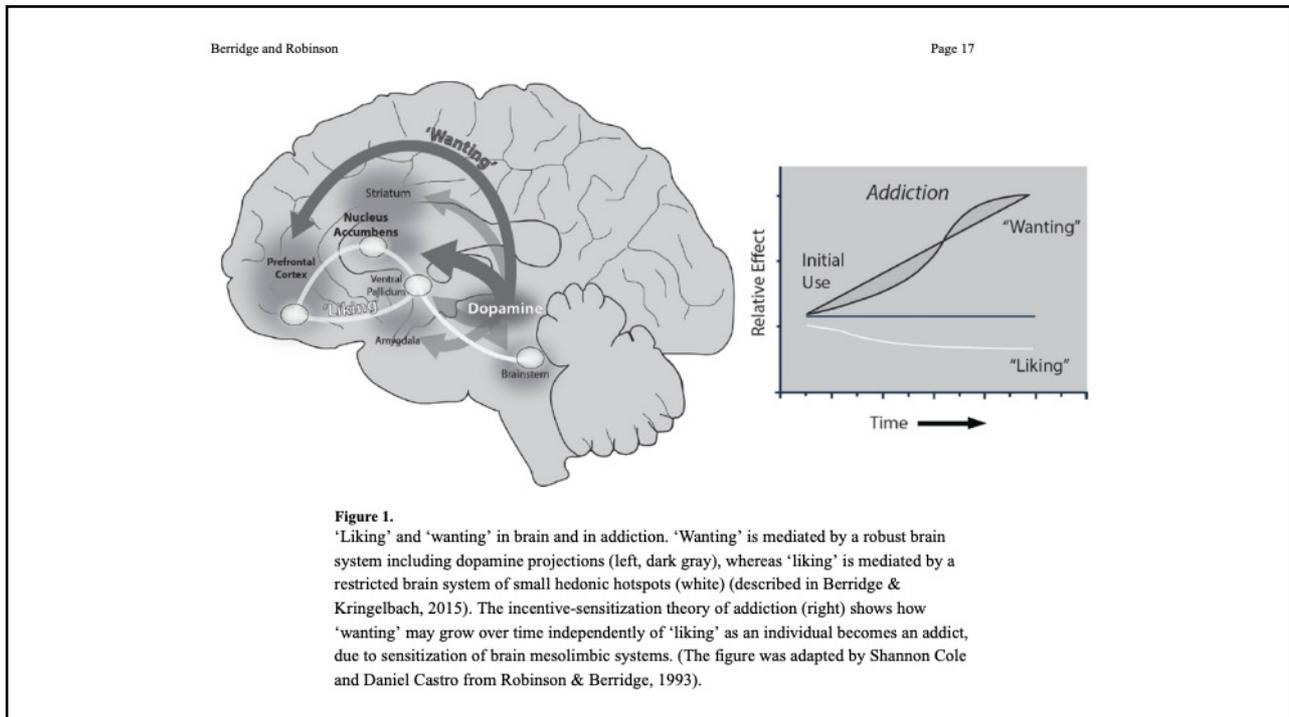
### Quarta domanda: che funzione svolgono normalmente questi circuiti?

a much smaller and functionally fragile system appears to generate intense pleasure or 'liking' reactions.

'liking' system comprises a collection of interactive hedonic hotspots, and this hedonic circuitry may be shared by diverse pleasures ranging from sensory food and drug pleasures to human cultural and social pleasures

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5171207/>

38



39

Altre domande:

Differenze genetiche?  
 Anche i GT diventano dipendenti?  
 È una malattia cerebrale?  
 Si applica a dipendenze comportamentali?  
 Quali implicazioni per i trattamenti?

**LEGGIAMO ASSIEME**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5171207/>

40

- In fine, si noti che il concetto di droga, ed il suo utilizzo, è anche un fattore culturale
- L'uso è stato considerato più o meno legale per molti anni, e come sappiamo ancora oggi ci sono movimenti che chiedono la liberalizzazione di alcune droghe...