

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Campus di Cesena



SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

Corso di Laurea triennale in ingegneria Biomedica

La bradicinesia nei soggetti parkinsoniani attraverso i modelli neurali

Tesi di Laurea in Sistemi Neurali

Relatore:

Prof. Mauro Ursino

Presentata da:

Giulia Iaconi

Sessione II

Anno accademico 2017/2018

La bradicinesia nei soggetti parkinsoniani attraverso i modelli neurali

0. Abstract.....	pag.3
1. Introduzione.....	pag.4
2. Il Parkinson e il circuito dei gangli della base.....	pag.6
3. Modello neurocomputazionale.....	pag.12
3.1Metodo.....	pag.12
3.2Descrizione matematica.....	pag.14
3.3Regola di Hebb.....	pag.21
4. Simulazione del Finger Tapping task.....	pag.25
5. Risultati.....	pag.26
6. Conclusione.....	pag.38
7. Referenze.....	pag.40

0. ABSTRACT

Un'alterazione del sistema dopaminergico induce il malfunzionamento del circuito neuronale dei gangli della base (BG), determinando malattie cognitive quali il Parkinson (PD). Uno dei principali deficit indotti dal Parkinson è la bradicinesia, ovvero il progressivo rallentamento delle funzioni motorie. Attraverso l'utilizzo di un modello neurocomputazionale si è cercato di riprodurre il circuito neuronale dei gangli della base e il ruolo della dopamina (DA) al suo interno. Il modello comprende tre vie principali (diretta, indiretta e iperdiretta) e l'uso della regola di Hebb per simulare l'attività sinaptica nello striato. Il peso sinaptico nel modello dipende dall'apprendimento, caratterizzato da punizioni e ricompense. Si mostrerà l'effetto benefico della levodopa basandoci, soprattutto, sulle performance del 'finger tapping task'. Infatti i pazienti addestrati sotto questo trattamento, mostrano la capacità di migliorare le prestazioni motorie; viceversa, in condizioni in cui viene attenuata la somministrazione di levodopa, i soggetti in esame sono inclini ad una plasticità sinaptica corticostriatale disfunzionale che causa un peggioramento delle prestazioni motorie.

Tutti questi fattori, suggeriscono che la bradicinesia dipenda non soltanto da bassi valori di dopamina ma anche da una disfunzione della plasticità sinaptica, e che è possibile sfruttare l'apprendimento sinaptico dei soggetti sotto cura per migliorare il trattamento attraverso la levodopa.

1. INTRODUZIONE

Il malfunzionamento del circuito neuronale dei gangli della base (BG), induce un'alterazione del sistema dopaminergico determinando malattie cognitive quali il Parkinson. Il morbo di Parkinson è una malattia neurologica progressiva caratterizzata da movimenti anomali, come la bradicinesia, difficoltà nel linguaggio e problemi cognitivi. I sintomi parkinsoniani riflettono le funzioni dei gangli della base e sono associati alla morte di neuroni dopaminergici nella sostanza nera dei gangli della base.

I gangli della base sono strutture sottocorticali implicate nelle funzioni cognitive e nella memoria ma soprattutto nel controllo delle azioni. Ricevono segnali afferenti dalla corteccia attraverso lo striato, principale via di input, e successivamente proiettano le loro risposte al talamo. Quest'ultimo invia, segnali efferenti alla corteccia (segnali all'indietro) chiudendo il loop cortico-gangli della base-talamo-corticale. I gangli della base, quindi, possiedono un ruolo modulatore dell'attività corticale in quanto esercitano effetti opposti, verso gli stessi neuroni corticali, mediante tre vie principali: la via diretta (Go) incrementa l'attività di risposta della corteccia, al contrario, quella indiretta (No Go) la inibisce. La via iperdiretta invece, interviene come segnale di stop, nel momento in cui si verifica un conflitto tra diverse azioni, in modo da conferire maggior tempo alla corteccia per risolvere il conflitto stesso. Più nel dettaglio, è stato riscontrato che l'aumento di valori di DA implica eccitazione, e quindi la prevalenza, dell'attività del Go nei confronti della via del No Go. Viceversa, bassi valori di DA determinano il comportamento opposto. In realtà la dopamina non è unicamente eccitatoria o inibitoria ma dipende dal recettore a cui si lega: con il recettore D1, in genere fornisce eccitazione mentre con il D2 inibizione. Inoltre, il cambiamento transitorio dell'attività neuronale nello striato dipende fortemente dalla precedente storia di ricompensa/punizione. Nel caso di ricompensa si ha un'eccitazione della via del Go con un conseguente rinforzo sinaptico e un'inibizione del No Go con conseguente depressione sinaptica, mentre a seguito di una punizione si ha l'inibizione della via del Go (depotenziamento) ed un'eccitazione dei neuroni della via del No Go (rinforzo). Il modello matematico

neurocomputazionale adottato in questa tesi, riproduce l'intero meccanismo appena illustrato, nonché la struttura circuitale dei gangli della base. Alla base dell'apprendimento sinaptico troviamo la regola di Hebb a due termini, basata sulla correlazione tra attività pre- e postsinaptica, nonché la selezione di nuove azioni condizionate dagli avvenimenti passati e dai diversi valori di DA somministrati. È stato riscontrato tuttavia, che questi meccanismi di apprendimento possono essere parzialmente o totalmente disimparati nel caso di privazione della DA.

Se l'esito di un determinato compito motorio risulta corretto, l'avere una ricompensa determina un picco della DA fasica, in caso contrario la punizione induce un avvallamento dell'andamento della DA fasica. L'azione della DA modula l'equilibrio tra le vie dei BG su scala a breve termine, ma modifica il circuito neurale intervenendo sulle sinapsi dei BG come potenziamento a lungo termine o depressione a lungo termine.

Il finger tapping task è un semplice test motorio volto ad evidenziare la disabilità delle azioni nei soggetti parkinsoniani, in particolare la bradicinesia, sfruttata come indicatore dello stato di progressione della malattia. Se l'esito di un determinato compito motorio risulta corretto, l'avere una ricompensa determina un picco della DA fasica, in caso contrario la punizione induce un avvallamento dell'andamento della DA fasica. L'azione della DA modula l'equilibrio tra le vie dei BG su scala a breve termine, ma modifica il circuito neurale intervenendo sulle sinapsi dei BG come potenziamento a lungo termine o depressione a lungo termine. Osservazioni su pazienti mostrano come, sia alla base della bradicinesia, sia nell'insorgere di movimenti involontari (discinesia) possano esserci alterazioni della plasticità sinaptica. Lo strumento chiave per comprendere meglio la complessità di tutti i fattori coinvolti in questa malattia è l'avere un modello neurocomputazionale ispirato all'esatto contesto biologico. Infatti tale modello replica il processo neuronale che sta dietro ai semplici compiti motori, permettendo la comparazione tra i risultati simulati e quelli clinici reali. La descrizione del circuito dei BG nel modello usato nel presente lavoro rappresenta un buon compromesso tra accuratezza e semplicità: il modello è in grado di simulare sia la selezione di un'azione sia l'apprendimento di l'importante aspetto di nuove azioni a seguito di una storia passata di punizione/ricompensa. I risultati mostrano come i soggetti medicati riescano ad aumentare la velocità della frequenza del tapping, che tale grandezza possa

costituire un indice dello stato della malattia. La combinazione tra bassi valori di DA e disfunzione plastica sembrano essere i principali agenti della bradicinesia, ma entrambi possono essere sfruttati sinergicamente per migliorare le medicazioni oggi in uso e prolungarne la loro efficacia nel tempo.

2. IL PARKINSON e IL CIRCUITO DEI GANGLI DELLA BASE

Le strutture principali responsabili del morbo di Parkinson, sono note con il nome di gangli della base (o nuclei della base), strutture sottocorticali coinvolte nel controllo del movimento. Queste rappresentano una delle tre regioni della sostanza grigia del telencefalo, insieme alla corteccia cerebrale e il sistema limbico. Il morbo di Parkinson è una malattia neurodegenerativa ad evoluzione lenta ma progressiva, caratterizzata da difficoltà nel linguaggio, problemi cognitivi e movimenti anomali come bradicinesia ovvero riduzione di velocità e/o ampiezza nella ripetizione di azioni, rigidità, tremori di mani, braccia e gambe, soprattutto a riposo, difficoltà ad iniziare il movimento, il cammino è lento con postura incurvata e passo strascicato. Inoltre i malati perdono la mimica facciale, non riescono ad ammicciare (sguardo da rettile) e possono avere anche disturbi del sonno, cambiamenti di personalità e depressione. Il Parkinson rientra in un gruppo di patologie definite “Disordini del Movimento” ed è la seconda malattia neurodegenerativa più diffusa, dopo l'Alzheimer. Si riscontra in entrambi i sessi, con un primo esordio verso il 60 anni, ma circa il 5% dei pazienti può presentare i primi sintomi fra 21 e i 40 anni. Sotto i 20 anni si presenta molto raramente. Sopra i 60 anni colpisce 1-2% della popolazione, mentre la percentuale sale al 3-5% quando l'età è superiore agli 85 (<http://www.parkinson.it/morbo-di-parkinson.html>). È importante sapere che il manifestarsi della malattia implica già una perdita sostanziale di neuroni dopaminergici nella substantia nigra. Iniziano a presentarsi accumuli della proteina alfa-sinucleina dal midollo fino al cervello e si pensi sia la principale fonte di diffusione della patologia a tutto il cervello. Il principale trattamento attuale riguarda la somministrazione della L-dopa, con l'obiettivo

di aumentare l'attività della dopamina nell'encefalo. La L-dopa è un precursore della dopamina che è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica ed è trasformata successivamente in dopamina. Questo trattamento però non rappresenta la cura definitiva, infatti dopo un numero variabile di anni la somministrazione di levodopa non è più in grado di contrastare e controllare i deficit motori. I pazienti avvertono quello che è riconosciuto con il nome di deterioramento da fine dose o "wearing off". Si riscontrano presenze di discinesie dopo circa dieci anni dall' inizio del trattamento dopaminergico, e questa complicanza sembra essere correlata al dosaggio di levodopa, alla gravità della malattia stessa e all'età dell'esordio. Per quanto riguarda la diagnosi del morbo di Parkinson, essa racchiude in sé svariate tecniche di indagine che vanno dalla diagnosi clinica, alla storia clinica del paziente e dei familiari, all'attenta valutazione dei sintomi e segni neurologici. Alla diagnosi clinica si affiancano esami strumentali come la Risonanza magnetica nucleare ad alto campo, la SPECT DATscan, la PET cerebrale e la scintigrafia del miocardio.

I gangli della base (o nuclei della base), sono strutture sottocorticali coinvolte nel controllo del movimento. Queste rappresentano una delle tre regioni della sostanza grigia del telencefalo, insieme alla corteccia cerebrale e il sistema limbico.

I nuclei della base (fig.2.1) sono:

- NUCLEO CAUDATO
- PUTAMEN
- GLOBUS PALLIDUS (distinguibile in Esterno ed Interno)
- NUCLEO SUBTALAMICO
- SOSTANZA NERA (distinguibile in una Pars Compatta e una Pars Reticolata)

sono tutti in comunicazione tra loro e possono anche assemblarsi assieme costituendo ad esempio il Corpo Striato (Nucleo Caudato+ Putamen) e il Nucleo Lenticolare (Putamen + Globus Pallidus).

Sono strutture pari e simmetriche, separate da capsule ovvero fasci di sostanza bianca.

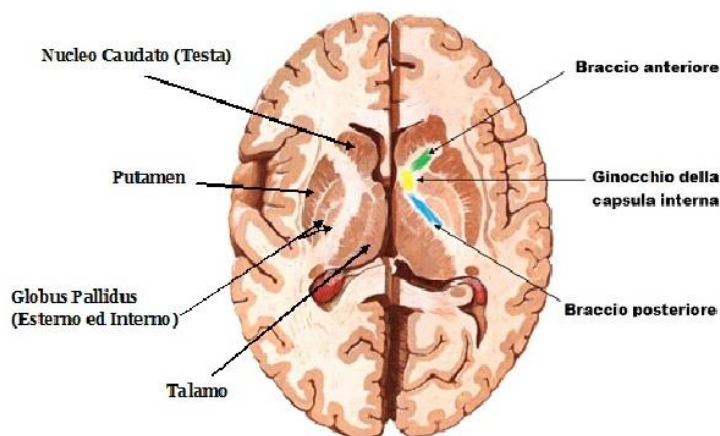


Fig.2.1: nuclei della base

<http://medmedicine.it/articoli/neurologia-e-psichiatria/nuclei-della-base>

I gangli della base sono implicati nel controllo motorio sia da un punto di vista di avvio e svolgimento del movimento, ma anche nella motivazione delle sequenze motorie; per queste ragioni sono state considerate come sistema parallelo a quello piramidale e classificate come sistema extrapiramidale. In realtà non si tratta di un sistema discendente come quello piramidale in quanto resta confinato a livello telencefalico.

La comunicazione dei gangli della base con la corteccia motoria primaria e il talamo rende possibile la realizzazione di movimenti fini e adeguati rispetto alle situazioni da affrontare. Le interconnessioni tra SNC e nuclei della base permettono di erigere l'intero meccanismo circuitale (fig.2.2): tutte le afferenze raggiungono il Corpo Striato e da qui, percorrendo le connessioni con Gpi (Globus Pallidus Interno) e SNr (Sostanza Nera Reticolata) forniscono le conseguenti efferenze. Il Corpo Striato eccitato dal segnale proveniente dalla corteccia è in grado di inviare il suo messaggio attraverso due famiglie cellulari, caratterizzate da differenti tipologie di recettori della dopamina: gli Striosomi con i recettori D1 e le cellule della matrice con i recettori D2.

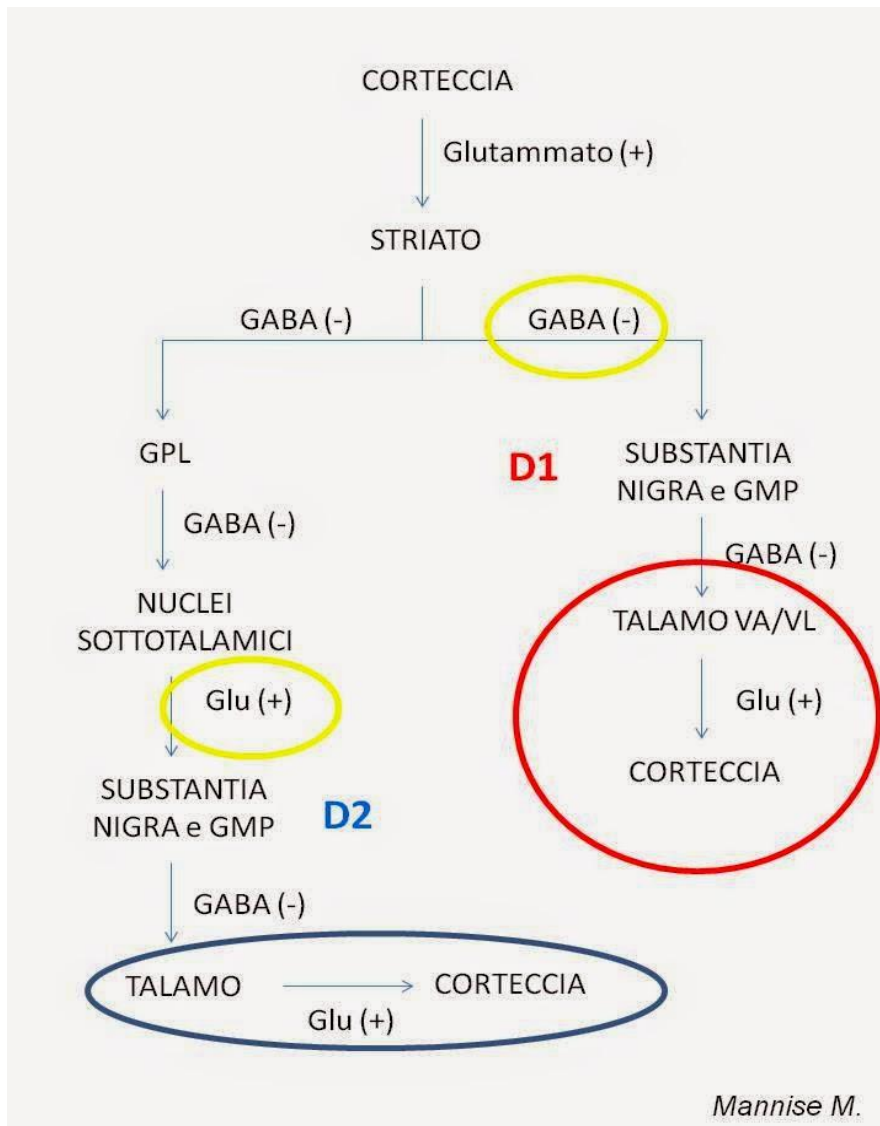


Fig.2.2.: circuito BG

(farma-mentis: malattia del Parkinson)

I recettori D1 sono eccitati dai neuroni dopaminergici del SNpc (Sostanza Nera Pars Compatta) e dai neuroni glutamatergici della corteccia, conferendo così agli Striosomi la possibilità di scaricare i neurotrasmettitori inibitori GABA direttamente verso il Globus Pallidus Interno + Sostanza Nera Pars Reticolata. Così facendo, le due componenti appena menzionate, disinibiscono il talamo che a sua volta, va ad eccitare la corteccia informandola della risposta subcorticale.

In maniera analoga ma opposta, se i recettori D2 vengono eccitati dai neuroni glutammatergici della corteccia innescano una cascata di eventi: il Globus Pallidus Esterno viene inibito dalle cellule della matrice e di conseguenza non andrà ad inibire il Nucleo Subtalamico che perciò risulterà attivo. Quest'ultimo eccita il Gpi + SNr il quale inibirà il talamo impedendogli di comunicare con la corteccia. Questa analisi conduce alla visualizzazione di due vie (fig.2.3):

-la **via diretta** attiva il talamo e quindi la comunicazione con la corteccia;

-la **via indiretta** inibisce il talamo e impedisce l'invio di segnali alla corteccia.

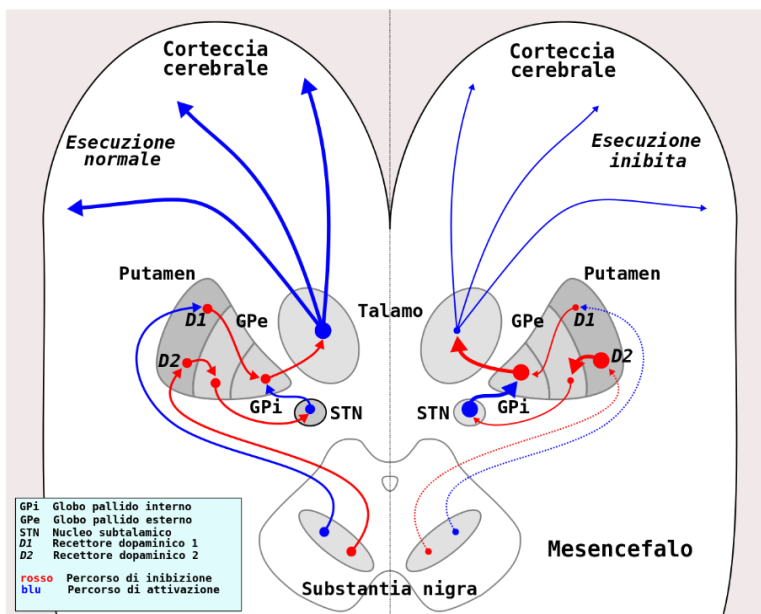


Fig.2.3: via diretta e indiretta

(Parkinson-fisiologia.svg- wikimedia.org)

I gangli della base sono organizzati in un sistema a circuito chiuso definito cortico-sottocortico-corticale che modula il controllo motorio usufruendo della via indiretta per inibire il movimento non selezionato, e della via diretta per incitare l'esecuzione dell'azione scelta. Da qui, è facile comprendere l'importanza di una integrazione con gli stimoli sensitivi, legati in particolar modo alla vista, cognitivi e motivazionali insiti nel sistema limbico.

Il malfunzionamento del circuito neuronale dei gangli della base (BG), induce un'alterazione del sistema dopaminergico determinando malattie neurologiche quali il Parkinson. In particolar modo l'aspetto patologico del morbo risiede nei neuroni della Pars Compacta della Sostanza Nera. I sintomi sono infatti associati alla morte di neuroni dopaminergici che stravolgono conseguentemente, l'intera attività regolatoria

del Corpo Striato. Il soggetto parkinsoniano non è più in grado di effettuare una selezione del movimento, tanto meno di inibire l'attività ormai iniziata, poiché con il progredire della malattia la via indiretta tende ad eguagliare, per poi prevalere, sulla quella diretta. La principale disabilità motoria nota come bradicinesia, è causata dalla contrazione plastica ovvero la simultanea contrazione di muscoli agonisti e antagonisti.

L'esecuzione del più semplice movimento è non fluida, lenta e poco ampia ma anche lo stesso atto iniziale di un'azione diventa impossibile a causa della resistenza da superare.

Bradicinesia/acinesia insieme a ipertono muscolare e tremori, vengono riconosciuti sotto il nome di sindrome ipocinetica. In questa tesi viene presentato un modello neurocomputazionale biologicamente ispirato all'intero sistema circuitale dei gangli della base riproponendo, dunque le vie principali e l'azione di eccitazione/inibizione. L'obiettivo è quello di monitorare l'evoluzione dello stato di salute del paziente parkinsoniano simulando l'esecuzione del finger tapping task e analizzando la frequenza con il quale questo compito viene eseguito. Verrà inoltre simulata la somministrazione al soggetto malato di diversi livelli di levodopa e un successivo addestramento, caratterizzato da punizioni/ricompense, per valutare quanto la storia passata (plasticità sinaptica) incida sulla performance e se possa dipendere dalla presenza del medicinale.

3. MODELLO NEUROCOMPUTAZIONALE

3.1 Metodo

Il modello della selezione delle azioni nei gangli della base, descrive i principali meccanismi e le vie neurali attraverso semplici equazioni. Nella fig.3.1.1 (Frontiers in Human Neuroscience, 17 giugno 2016) è rappresentato il modello computazionale, caratterizzato da strutture contenenti neuroni e le rispettive proiezioni che volgono ad inibirli o eccitarli. L' input globale ad ogni neurone è filtrato con la dinamica di un passa-basso al fine di riprodurre la permeabilità delle membrane dei neuroni post-sinaptici.

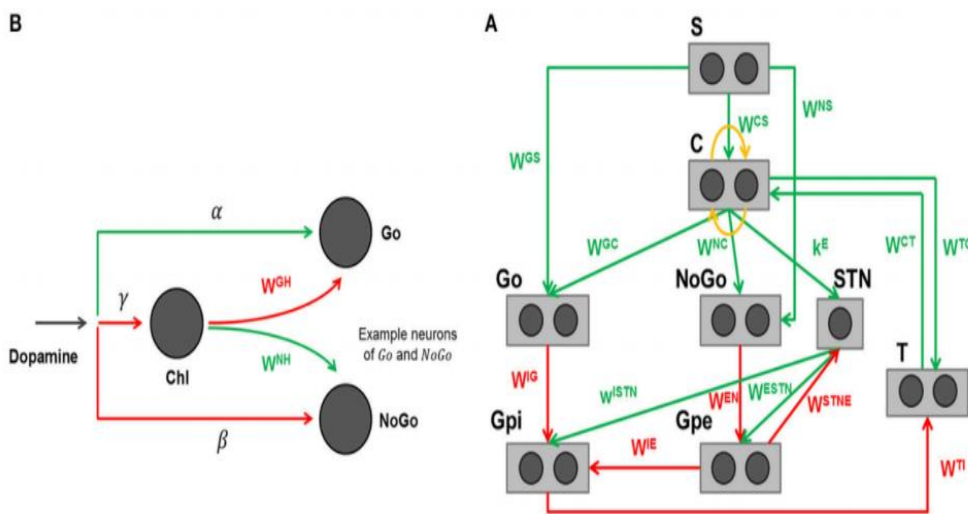


Fig.3.1.1 modello computazionale

Inoltre l'attività dei neuroni post-sinaptici è riprodotta attraverso una relazione sigmoideale (normalizzata tra 0 e 1) per riprodurre la tipica non-linearità neuronale (presenza di una soglia e di

una saturazione superiore). Al valore 0 è associata l'assenza totale di attività neurale, mentre al valore 1 troviamo l'attività massima. Il modello comprende la rappresentazione sensoriale nella corteccia (S), la rappresentazione motoria nella corteccia (C), il talamo (T), lo striato diviso da un punto di vista funzionale, in accordo con i recettori dopaminergici (D1:Go, D2:NoGo), il nucleo subtalamico (STN), il globo pallido esterno (Gpe), il globo pallido interno (Gpi) e la Sostanza Nera Reticolata (SNr). Lo stimolo è rappresentato nella corteccia dal vettore S mentre per le azioni abbiamo N canali differenti, ognuno adibito a codificare una possibile alternativa.

Se gli stimoli sono assenti o non abbastanza rilevanti, tutte le azioni saranno inibite a causa del prevalere della via del NoGo sulla via del Go con la conseguente inibizione del talamo; viceversa, per stimoli significativi, si attua una competizione tra le differenti azioni nell'area C dove, non la somma dei singoli ma solo il più forte determinerà l'azione totale ("winner takes all").

Il circuito BG può solo disinibire una scelta già selezionata dalla corteccia: in altre parole, l'azione combinata delle tre vie, modula solo le inibizioni provenienti dal Gpi verso il talamo, consentendo o bloccando la risposta codificata dai neuroni corticali. Il talamo riceve dal BG solamente proiezioni inibitorie, mentre quelle eccitatorie provengono esclusivamente dai neuroni selezionati dalla corteccia. Quindi, la competizione è implementata da inibizioni laterali nella corteccia e da un feedback positivo proveniente dal talamo. Sia l'attività del Go sia quella del NoGo dipendono dai valori di DA. Alti valori di DA sono associati a una grande efficacia dei recettori dopaminergici nello striato; viceversa basse concentrazioni di dopamina inducono una scarsa risposta. In particolare, se la dopamina lega con il recettore D1, genera eccitazione mentre se lega con il recettore D2 causa inibizione. Come risultato, alti valori di dopamina favoriscono una rapida selezione delle azioni. Bassi valori di dopamina sono, invece, associati alla prevalenza del NoGo con azioni inibite. In realtà, è stato osservato che modificare semplicemente i valori di dopamina determina una risposta non completamente appropriata, in special modo quando i valori di DA sono bassi. Per tale motivo, si potenzia l'effetto della DA mediante l'utilizzo degli interneuroni colinergici. Questi, in maniera alternata, inibiscono la via del Go ed eccitano la via del NoGo: è un meccanismo bi-sinaptico che potenzia l'effetto della DA. Infine, il circuito dei BG è in grado di modificare i propri pesi sinaptici, soprattutto quelli dei neuroni striati del Go e del NoGo. Tale variazione dipende dai

cambiamenti di dopamina ed acetilcolina (Ach). Si osserva che la plasticità sinaptica interviene in maniera evidente, nei casi di punizione e ricompensa, ovvero quando i cambiamenti fasici della dopamina (picco negativo durante la punizione e picco positivo durante la ricompensa) inducono un cambiamento sinaptico in accordo con la regola di Hebb. Stando a tale meccanismo, un eventuale potenziamento/depotenziamento va a modificare le sinapsi che partono dalla rappresentazione degli stimoli esterni (S) e dalla rappresentazione motoria (C) verso i neuroni striati del Go e del NoGo. In concomitanza con il picco positivo, si verifica una caduta dell'acetilcolina che eccita ulteriormente i neuroni vincenti del Go e deprime quelli del NoGo. Si ha, conseguentemente, un potenziamento hebbiano dell'azione vincente e il depotenziamento di tutte le altre azioni. Durante la fase di punizione, si verifica l'esatto opposto. Inoltre, l'azione combinata delle tre vie (Diretta, Indiretta, Iperdiretta) modula l'inibizione proveniente dai Gpi diretta al talamo, consentendo o bloccando il processo di "winner takes all".

3.2 Descrizione matematica

La descrizione matematica del modello computazionale è completata attraverso l'utilizzo di parametri esposti nella Tabella 1 e dei pesi sinaptici riportati nella Tabella 2.

Dinamica di un neurone individuale

Indichiamo con i i neuroni post-sinaptici, i quali ricevono w_{ij} sinapsi provenienti da j neuroni pre-sinaptici, con attività y_j . Gli ulteriori input provenienti da sorgenti esterne si sommano in un singolo termine I_i . Ogni input dei neuroni i converge nella variabile x_i . Assumendo che N neuroni pre-sinaptici proiettino verso i neuroni post-sinaptici i , possiamo scrivere:

$$x_i = \sum_{j=1}^N w_{ij} y_j + I_i$$

L'input x_i viene quindi trasformata in una variabile post-sinaptica u_i attraverso un'equazione differenziale del primo ordine con costante di tempo τ , al fine di riprodurre il processo integrativo della membrana:

$$\tau \frac{du_i}{dt} = -u_i + x_i$$

A questo punto, la funzione sigmoideale ζ computa l'attività dei neuroni i , y_i , partendo dall'output ricavato dalla precedente equazione differenziale u_i :

$$y_i = \zeta(u_i)$$

Implementata come:

$$y_i = \frac{1}{1 + e^{-a(u_i - u_0)}}$$

I parametri a e u_0 permettono di stabilire la pendenza e la posizione centrale della sigmoide.

Connettività del network

Per la maggior parte degli strati (S, C, Go, NoGo, Gpe, Gpi), le sinapsi sono rappresentate con il simbolo W e due apici più due pedici. I due pedici (i, j con $i, j=1, 2, \dots, N$) specificano la posizione nei neuroni post-sinaptici e pre-sinaptici, rispettivamente. N indica il numero dei canali d'azione, ad esempio, il numero delle possibili azioni in conflitto tra loro. In questa tesina si è posto $N=2$, al fine di rappresentare le due possibili azioni contenute nell' *alternate finger tapping test*. Gli apici invece, specificano il livello di destinazione (dove è localizzato il neurone post-sinaptico i) e il livello di origine (dove è localizzato il neurone pre-sinaptico j).

Lo STN e gli interneuroni colinergici ChI sono modellati come singole unità e pertanto non hanno bisogno di pedici.

Gli acronimi sono:

S: corteccia sensoriale; C: corteccia motoria; T: talamo; G: Go; N: NoGo; I: Gpi; E:Gpe;

H: interneuroni colinergici (ChI); STN: nucleo sub-talamico. L indica l'inibizione laterale nella corteccia.

Corteccia

Scriviamo per $i=1, \dots, N$:

$$\tau_L \frac{du_i^L}{dt} = -u_i^L + \sum_{\substack{j=1 \\ i \neq j}}^N l_{ij} y_j^C$$

$$\tau \frac{du_i^C}{dt} = -u_i^C + \sum_{j=1}^N w_{ij}^{CS} s_j + u_i^L + w_{ii}^{CT} y_i^T + n_i$$

$$y_i^C = \zeta(u_i^C)$$

dove y_i^C è l'attività del neurone nella corteccia. Ogni neurone di C riceve input eccitatori da tutto lo stimolo vettore S (ogni singolo componente è chiamato s_j), una proiezione eccitatoria y_i^T dal neurone corrispondente nel talamo e un input u_i^L , il quale si addiziona e rappresenta l'inibizione laterale proveniente dai restanti neuroni nella corteccia. Quest'ultima espressione è caratterizzata da una costante di tempo τ_L differente. Se il neurone del talamo è attivo, il neurone della corteccia riceve un feedback positivo e l'azione corrispondente può essere implementata. n_i rappresenta un rumore con distribuzione gaussiana a valore medio zero e deviazione standard, σ_i , introdotta durante l'apprendimento al fine di imitare l'esplorazione (aspetto essenziale per il processo di conoscenza).

Parte del Go nello striato

Scriviamo per $i=1, \dots, N$:

$$\tau \frac{du_i^G}{dt} = -u_i^G + \sum_{j=1}^N w_{ij}^{GS} s_j + w_{ii}^{GC} y_i^C + \alpha \cdot D \cdot (y_i^G - \vartheta_G) + w^{GH} y^H$$

$$y_i^G = \zeta(u_i^G)$$

Dove y_i^G è l'attività dei neuroni della parte del Go all'interno dello striato. Ogni neurone del Go riceve un input eccitatorio dall'intero vettore stimolo S e una proiezione eccitatoria dal corrispondente neurone della corteccia C. Qui ha inizio la via diretta. Inoltre, l'attività di ogni neurone nell'area del Go è modulata dai valori di dopamina (tale effetto viene indicato con D) e dall'attività degli interneuroni colinergici (y^H).

La dopamina è eccitatoria ($\alpha > 0$) se l'attività del Go supera il valore soglia (ϑ_G), altrimenti presenterà un comportamento inibitorio. Anche gli interneuroni colinergici inibiscono ($w^{GH} < 0$) la via del Go.

Parte del NoGo nello striato

Scriviamo per $i=1, \dots, N$:

$$\tau \frac{du_i^N}{dt} = -u_i^N + \sum_{j=1}^N w_{ij}^{NS} s_j + w_{ii}^{NC} y_i^C + \beta \cdot D + w^{NH} y^H$$

$$y_i^N = \zeta(u_i^N)$$

Dove y_i^N è l'attività dei neuroni della parte del NoGo contenuti nello striato. Ogni neurone del NoGo riceve input eccitatori dall'intero vettore stimolo S e proiezioni eccitatorie dal neurone corrispondente situato nella corteccia C. Qui inizia la via indiretta. L'attività di ogni neurone del NoGo è modulato dai valori di dopamina e dall'attività degli interneuroni colinergici (y^H). La

dopamina inibisce ($\beta < 0$) tutti i neuroni del NoGo, mentre gli interneuroni colinergici provocano eccitazione ($w^{NH} > 0$).

Quindi, dopamina e acetilcolina esercitano effetti fasici e tonici sull'attività del NoGo, in maniera speculare rispetto all'attività del Go.

Parte esterna del Globus Pallidus

Scriviamo per $i=1, \dots, N$:

$$\tau \frac{du_i^E}{dt} = -u_i^N + w_{ii}^{EN} y_i^N + w^{ESTN} y^{STN} + I^E$$

$$y_i^E = \zeta(u_i^E)$$

Dove y_i^E è l'attività dei neuroni del Gpe. Ogni neurone del Gpe riceve proiezioni inibitorie dal neurone corrispondente contenuto nella parte NoGo dello striato ($w_{ii}^{EN} < 0$) e prende parte al percorso indiretto. L'eccitazione (w^{ESTN}) proviene dal STN è parte di un ciclo di feedback volto a controllare l'attività del STN. A causa della presenza di input esterni (I^E), ogni neurone del Gpe è tonicamente attivo durante il riposo.

Parte interna del Globus Pallidus

Scriviamo per $i=1, \dots, N$:

$$\tau \frac{du_i^I}{dt} = -u_i^I + w_{ii}^{IG} y_i^G + w_{ii}^{IE} y_i^E + w^{ISTN} y^{STN} + I^I$$

$$y_i^I = \zeta(u_i^I)$$

Dove y_i^I è l'attività dei neuroni del Gpi. Ogni neurone del Gpi riceve proiezioni inibitorie dal neurone corrispondente presente nella parte del Go dello striato ($w_{ii}^{IG} < 0$), prendendo parte al percorso diretto, e proiezioni inibitorie provenienti dal Gpe ($w_{ii}^{IE} < 0$). L'eccitazione ($w^{ISTN} > 0$) da parte del STN appartiene alla via iperdiretta. Il STN eccita tutti i neuroni del Gpi, mentre a turno inibisce i corrispondenti neuroni nel talamo, prevenendo la selezione delle azioni. Ogni neurone del Gpi è tonicamente attivo durante il riposo. Infatti, l'input esterno (I^I) supera l'input inibitorio proveniente dal Gpe: ciò spiega perché il Gpi è attivo allo stato tonico e inibisce il talamo, sebbene il Gpe inibisce il Gpi.

Nucleo sub-talamico

Considerando y^{STN} e u^{STN} come variabili scalari, possiamo scrivere:

$$\tau \frac{du^{STN}}{dt} = -u^{STN} + k^E E + \sum_{j=1}^N w_j^{STNE} y_j^E$$

con

$$E = \sum_{j=1}^N \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}}^N y_i^C y_j^C$$

$$y^{STN} = \zeta(u^{STN})$$

Dove y^{STN} è l'attività del STN. Il STN è connesso alla corteccia C e computa il conflitto al suo interno tramite una funzione energia E . quest'ultima aumenta quando due o più neuroni sono attivi simultaneamente nella corteccia. Qui inizia la via iperdiretta. La proiezione dal Gpe fa parte di un ciclo di feedback che controlla l'attività del STN.

Talamo

Scriviamo per $i=1, \dots, N$:

$$\tau \frac{du_i^T}{dt} = -u_i^T + w_{ii}^{TI} y_i^I + w_{ii}^{TC} y_i^C$$

$$y_i^T = \zeta(u_i^T)$$

dove y_i^T è l'attività dei neuroni del talamo. Ogni neurone del talamo riceve proiezioni eccitatorie dal neurone corrispondente nella corteccia ($w_{ii}^{TC} > 0$), e proiezioni inibitorie dal corrispondente neurone del Gpi ($w_{ii}^{TI} < 0$): il disequilibrio tra le due proiezioni stabilisce se l'azione corrispondente è bloccata oppure disinibita. L'eccitazione da parte della corteccia verso il talamo realizza, insieme all'eccitazione all'indietro cioè dal talamo alla corteccia, un ciclo positivo di feedback che risulta essenziale per il meccanismo corticale del "winner takes all".

Ogni neurone talamico risulta tonicamente silente a riposo, come conseguenza dell'attività tonica del Gpi.

Interneuroni colinergici

Essendo y^H e u^H variabili scalari, abbiamo:

$$\tau \frac{du^H}{dt} = -u^H + I^H + \gamma \cdot D$$

$$y^H = \zeta(u^H)$$

dove y^H è l'attività degli interneuroni colinergici. L'interneurone colinergico è inibito ($\gamma < 0$) dalla dopamina (D) ed è tonicamente attivo a riposo grazie all'input I^H .

3.3 Regola di Hebb

Ispezioniamo ora la regola di Hebb e la sua implementazione matematica.

Nella discussione precedente si è parlato di come ricompensa/punizione causa un cambiamento fasico dei livelli di dopamina (picco positivo o picco negativo) e in maniera opposta, cambia anche l'attività degli interneuroni colinergici. Tale processo interviene sulla plasticità sinaptica.

Per riprodurre tale plasticità è stato implementato un modello basato sulla regola di Hebb a due termini che gioca sull'interazione tra attività pre- e post-sinaptica. La sinapsi può essere potenziata oppure depressa in base al valore di soglia (sopra-soglia o sotto-soglia) in cui si trova l'attività post-sinaptica. L'idea fondamentale di questa regola è che, in totale assenza di cambiamenti fasici di dopamina, i neuroni striatali vincenti siano prossimi alla soglia. Quindi, il termine che mostra l'attività postsinaptica all'interno della regola di Hebb è vicino allo 0 e le sinapsi non sono variate. Al contrario, un cambiamento fasico di dopamina (picco positivo durante la ricompensa e un picco negativo durante la punizione), associato a un cambiamento fasico dell'attività degli interneuroni colinergici, scatena una rilevante alterazione dell'attività dei neuroni striatali. Di conseguenza, quest'ultimi vengo allontanati dalla soglia post-sinaptica determinando così un eventuale potenziamento sinaptico o depressione sinaptica.

Considerando Δw_{ij}^{AB} come la variazione delle sinapsi tra i neuroni pre-sinaptici j nello strato B (B=S oppure C) e i neuroni post-sinaptici i , nello strato A (A=G oppure N) esprimiamo la regola di Hebb in questo modo:

$$\Delta w_{ij}^{AB} = \sigma(y_j^B - \vartheta_{PRE})^+ (y_i^A - \vartheta_{POST})$$

Il primo termine indica l'attività pre-sinaptica per uno specifico valore di soglia (specificato nella Tabella 1). Tale termine pre-sinaptico serve ad indicare dove può verificarsi l'apprendimento: solo le sinapsi provenienti da neuroni eccitati residenti nella corteccia C o da stimoli S, aventi valori sopra-soglia ϑ_{PRE} , possono essere modificati. Quanto appena detto, lascia intendere che solo le sinapsi provenienti dall'area ove avviene la selezione delle azioni (alti valori nella C) e dal contesto

in cui ci troviamo in quel momento (alti valori nello S) sono soggetto ad un possibile apprendimento. Il termine post-sinaptico considera invece se l'attività post-sinaptica y_i (in questo caso specifico abbiamo l'attività neuronale del Go e del NoGo all'interno dello striato) supera o meno il valore soglia ϑ_{POST} (specificato nella Tabella 1). Come detto in precedenza, i neuroni del Go e del NoGo sperimentano un'attività transitoria fasica. L'inserimento di una soglia ϑ_{POST} ha come obiettivo di rilevare il momento in cui si verificano cambiamenti fasici striatali e serve, inoltre, a valutare il contributo post-sinaptico in quell'esatto momento per ottenere un corretto apprendimento sinaptico. Il risultato finale che otteniamo con il meccanismo di Hebb è il potenziamento o la depressione sinaptica.

È importante aggiungere che le sinapsi non possono cambiare il proprio segno né tantomeno posso andare oltre un certo livello massimo di saturazione. Questa fondamentale costrizione biologica tiene conto del fatto che la natura dei neurotrasmettitori non può passare dall'essere eccitatoria ad inibitoria o viceversa. Quindi, per ogni sinapsi allenata si ha: $0 \leq w_{ij}^{AB} \leq w_{max}$ (con $A = G$ o N , e $B = S$ o C).

Infine, come conseguenza dei valori di dopamina e acetilcolina che pilotano l'attività transitoria nello striato si verifica il fenomeno della plasticità. Quest'ultima cambia i nostri comportamenti e crea nuove associazioni stimoli-risposta determinate dalle esperienze fatte nel tempo (come ad esempio ricompensa e punizione). Le azioni precedentemente ricompensate saranno selezionate con una probabilità maggiore rispetto a quelle che hanno subito punizioni.

Table 1

Name	Value
τ / τ_L	15[ms] / 75 [ms]
a	4
u_0	1
ϑ_G	0.35
I^E	1
I^I	3
I^H	1.0
α	0.75
β	-1
γ	-0.5
σ	0.01
ϑ_{PRE}	0.5
ϑ_{POST}	0.5
W_{max}	1.2

Tabella 1

La tabella mostra che i valori dei parametri nel modello computazionale dei gangli della base non cambiano in seguito ad apprendimento; illustra anche i valori riferiti al meccanismo di apprendimento di Hebb: σ rappresenta il guadagno, mentre ϑ_{PRE} e ϑ_{POST} indicano i valori soglia volti a computare i termini pre-sinaptici e quelli post-sinaptici.

Table 2

Name	Projection	Type	Values
L	inhibition	extradiagonal matrix	$l_{ij} = -1.2$ $i \neq j$
W^{CS}	excitation	full matrix	$w_{ii}^{CS} = 1.0$; $w_{ij}^{CS} = 1.0$ $i \neq j$
W^{CT}	excitation	diagonal matrix	$w_{ii}^{CT} = 4$
W^{GC}	excitation	diagonal matrix	$w_{ii}^{GC} = 0.5$
W^{GS}	excitation	full matrix	$w_{ii}^{GS} = 0.5$; $w_{ij}^{GS} = 0.5$ $i \neq j$
W^{NC}	excitation	diagonal matrix	$w_{ii}^{NC} = 0.5$
W^{NS}	excitation	full matrix	$w_{ii}^{NS} = 0.5$; $w_{ij}^{NS} = 0.5$ $i \neq j$
W^{EN}	inhibition	diagonal matrix	$w_{ii}^{EN} = -2.2$
W^{IE}	inhibition	diagonal matrix	$w_{ii}^{IE} = -3$
W^{IG}	inhibition	diagonal matrix	$w_{ii}^{IG} = -36$
W^{TC}	excitation	diagonal matrix	$w_{ii}^{TC} = 3$
W^{TI}	inhibition	diagonal matrix	$w_{ii}^{TI} = -3$
w^{ESTN}	excitation	scalar	$w^{ESTN} = 1$
w^{ISTN}	excitation	scalar	$w^{ISTN} = 30$
k^E	excitation	scalar	$k^E = 7$
W^{STNE}	inhibition	row vector	$w_i^{STNE} = -1$
w^{GH}	inhibition	scalar	$w^{GH} = -1$
w^{NH}	excitation	scalar	$w^{NH} = 1$

Tabella 2

La tabella mostra i valori sinaptici del modello computazionale dei gangli della base prima dell'addestramento. W^{GC} , W^{GS} , W^{NC} e W^{NS} sono le sinapsi soggette a cambiamenti plastici.

4.SIMULAZIONE DEL FINGER TAPPING TEST

In questo lavoro è stato simulato un semplice compito motorio denominato “alternative finger tapping test”, volto ad esaminare l’evoluzione clinica dei pazienti malati ma soprattutto fornire informazioni riguardanti la bradicinesia, ovvero la caratteristica più disabilitante del Parkinson.

È un test molto comune e sfruttato largamente nelle pratiche cliniche; esso consiste nel far eseguire al paziente due sole azioni:

azione1: dito basso;

azione2: dito alzato.

Nel modello, al fine di simulare tale test, l’input sensoriale esterno viene utilizzato per decidere quale azione selezionare (1 indica l’azione preferita, 0 indica l’azione non preferita). Si assume che alla prima azione corrisponde uno stimolo $S = [1 \ 0]$, ovvero l’eccitazione del primo canale e l’inibizione del secondo. Abilitando il primo canale si decide, automaticamente di porre il dito in basso. Viceversa, per lo stimolo $S = [0 \ 1]$ si attiva il secondo canale e di conseguenza il dito viene alzato. Il movimento inizia se la via del Go prevale su quella del NoGo, in modo da attivare il talamo, portando quindi l’attività del neurone corrispondente ad un valore prossimo all’1. Ciò significa che per avere il movimento è necessario che l’attività corticale sia sopra-soglia. In questo modello non viene rappresentato il sistema muscolare; il movimento reale racchiude una sequenza di piccoli movimenti. A tal proposito, viene introdotto un tempo di ritardo fisiologico (circa 115ms) con lo scopo di riprodurre il tempo utile per la realizzazione del movimento, l’individuazione dell’azione e l’invio dell’informazione a ritroso, verso la corteccia sensoriale dove avverrà la selezione di una nuova azione. Gli ultimi 70ms del tempo totale, servono anche per resettare al valore 0 i neuroni della corteccia motoria e prepararli ad un nuovo movimento. A tempo scaduto lo stimolo viene invertito ($S = 1 - S$).

Inizialmente sono stati assegnati valori identici a tutte le sinapsi entranti al Go e al NoGo: pertanto, la simulazione è completamente naïve e, per la presenza di rumore, fornisce risultati del tutto casuali. Dopo l'allenamento, il sistema riesce a riprodurre il compito con una specifica frequenza di tapping dipendente dall'intensità delle sinapsi addestrate e dai livelli di dopamina tonica.

5.RISULTATI

Durante la simulazione dell'addestramento, il paziente riceve, in maniera alternata, uno dei due stimoli (ossia una delle due differenti scelte) in presenza di rumore esterno. In questa maniera la selezione diviene più complicata, lasciando che il soggetto impari dai propri errori, ma soprattutto viene simulata l'esplorazione. La riproduzione del rumore, si realizza aggiungendo un input random ai due neuroni della corteccia motoria, con distribuzione normale, valore medio pari a zero e con deviazione standard pari a $\sigma_i=0.2$.

Quando il paziente effettua la selezione di un'azione, immediatamente viene fornita una ricompensa o una punizione, che si traduce in un cambiamento fasico di dopamina e in una correzione delle sinapsi all'interno dei vari strati. Naturalmente, se non avviene nessuna selezione non seguirà alcuna ricompensa/punizione. Nel momento in cui il paziente esegue correttamente il movimento, la ricezione di un premio sotto forma di incremento di livelli di dopamina fasica, fa prevalere la via del Go. Il meccanismo di Hebb potenzia ulteriormente le sinapsi dei neuroni vincenti e depotenzia tutte le altre sinapsi. In modo speculare, avviene quando il soggetto non svolge correttamente il suo compito subendo così una punizione. Diminuisce il valore di dopamina, emerge la via del NoGo (rispetto al Go) ulteriormente potenziata dalla regola di Hebb.

La dopamina è l'elemento cardine per modulare l'accumulo e l'integrazione delle esperienze come pesi sinaptici, dando vita a quella più comunemente chiamata, selettività. I gangli della base, in generale, hanno il compito di ottimizzare l'espressione comportamentale nata sulla base delle

proprie esperienze. Ogni azione sorge come conseguenza di due fattori, dipendenti dai valori di dopamina: la selettività, caratterizzata dall'apprendimento e dalle esperienze passate e il guadagno di sistema pilotato dal circuito dei BG e fortemente correlato all'equilibrio esistente tra via diretta e indiretta, la modulazione di eccitazione del neurone medio spinoso e della trasmissione glutamatergica corticostriatale. La dopamina si trova quindi, nella posizione di modellare criticamente i percorsi corticostriatali attraverso selettività e guadagno. Al contrario, un'eventuale denervazione di questa provoca delle anomalie comportamentali e deficit motori. Quanto appena detto è concettualmente illustrato nella fig.5.1, tratta da Beeler (2011). La figura illustra, attraverso una mappa a colori, come le performance di un soggetto Parkinsoniano possano essere influenzate dal guadagno dei neuroni, in asse verticale (funzione a sua volta dell'input dopaminergico) e dal peso delle sinapsi, in asse orizzontale, (funzione dell'addestramento).

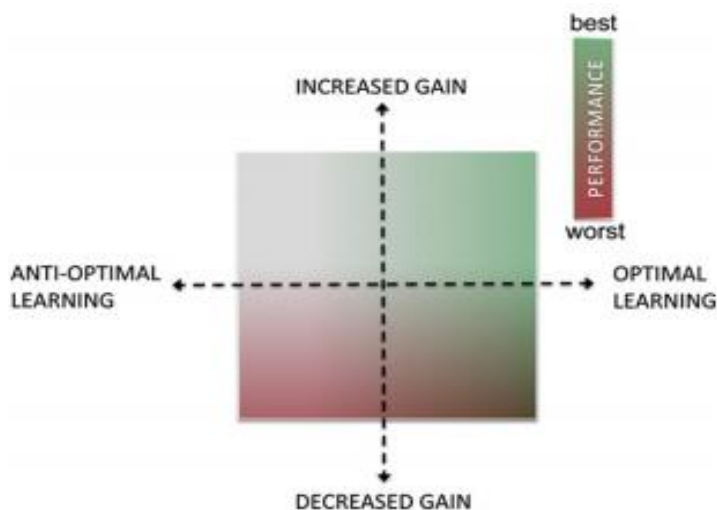


Fig.5.1: mappa concettuale della prestazione su doppio asse di apprendimento/pesi sinaptici e risultati/guadagno del sistema. Per valori normali o per incrementi di valori di dopamina e pesi sinaptici ottimizzati si ha una buona performance (verde). Al contrario, per pesi sinaptici non buoni o di scarso valore combinati con un basso valore di guadagno causato dal decremento di dopamina si verificano anomalie comportamentali (rosso).

Anomalie e deficit nell'apprendimento, diventano particolarmente evidenti durante l'esecuzione di compiti difficili; evidenze sperimentali mostrano che le disfunzionalità caratteristiche della malattia del Parkinson emergono quasi subito.

L'aver a disposizione un modello computazionale ispirato ai meccanismi biologici e modulatori del circuito dei gangli della base, con le differenti funzioni svolte dalle tre vie, concede la possibilità di indagare gli esiti dei possibili trattamenti cui saranno sottoposti i pazienti. In particolar modo, è stato simulato solo il comportamento dello striato dorsale, quale principale responsabile dell'automazione dell'apprendimento e della quotidianità delle azioni, che fornisce risposte rapide ed efficienti senza un particolare controllo da parte della corteccia. Inoltre, tale struttura risente in maniera significativa, dell'assenza della dopamina (DA): sarà dunque, l'elemento cardine dal quale dipenderà l'alterazione comportamentale presente nei soggetti affetti dal morbo di Parkinson. In seguito sarà simulato l'effetto dell'addestramento in situazioni diverse. In tal modo sarà possibile confrontare i risultati ottenuti all'inizio (ovvero quando non si ha avuto tempo di esercitarsi) e alla fine dell'apprendimento, con evidente sviluppo della plasticità sinaptica. L'addestramento sarà ripetuto variando tre parametri importanti:

- i) Il valore iniziale delle sinapsi dello striato (assunte all'inizio tutte uguali);
- ii) Il valore di dopamina;
- iii) L'entità del rumore sovrapposto, definito dalla deviazione standard σ_i .

Introdurre diversi valori di DA sbilanciano l'equilibrio della via diretta e indiretta: per alti valori di dopamina si ha la prevalenza della via diretta, quindi l'attivazione dei recettori D1 nei neuroni spinali medi (MSNs) e contemporaneamente quella dei recettori D2 che procedono all'inibizione della via indiretta. Vale il viceversa, nel momento in cui si hanno bassi valori di dopamina.

Naturalmente, se l'attività neuronale è alta, cioè sopra-soglia, la risposta alla dopamina sarà migliore con conseguente incremento dell'attività svolta. Uno dei principali deficit causati dal Parkinson, è la bradicinesia la quale si manifesta come un rallentamento dei movimenti (anche

quelli più semplici). I principali fattori, da cui essa dipende, sono strettamente correlati ai bassi valori di dopamina che, in sequenza, determinano un comportamento anormale della plasticità sinaptica nei pazienti malati. Ricordando che il compito motorio richiesto è seguito da premi o punizioni, per ogni addestramento eseguito saranno riportate tre curve (fig. 5.2), con il compito di mostrare in termini quantitativi ricompense, punizioni o risposte non date. Per sintetizzare l'effetto dell'addestramento e lo stato di bradicinesia, sarà invece utilizzato il finger tapping test, ovvero l'esecuzione di semplici movimenti volti a valutare l'evoluzione dell'alterazione del movimento in assenza di rumore. È possibile sintetizzare la situazione del paziente, attraverso un grafico i cui assi sono il valore della dopamina (in ascissa) e la frequenza di tapping (in ordinata).

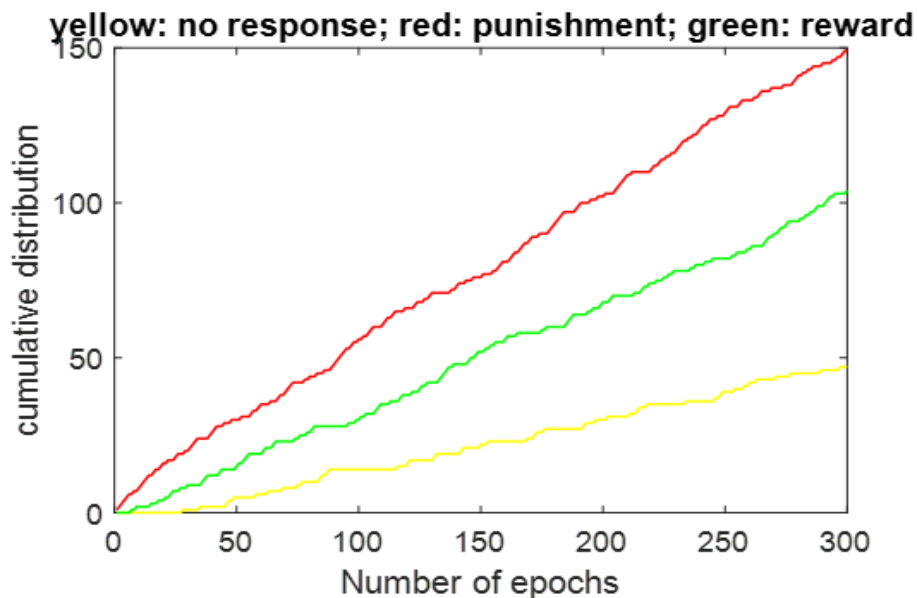


Fig.5.2 In questo grafico viene riportata la simulazione per valori di $D=1.2$, valore sinaptico di 0.5 , $noise=0.4$. La curva rossa riporta le punizioni che per questo specifico caso sono 149, in verde abbiamo 104 ricompense e in giallo le risposte non fornite che risultano essere 47, per un totale di 300 epoche.

Per valori alti di dopamina ($D= 1.2$) e poco rumore ($\text{noise}=0.2$) si osserva come il numero di ricompense sia maggiore delle punizioni (fig. 5.3) , il soggetto alla fine, riesce a apprendere ad eseguire correttamente il compito motorio assegnatogli (fig.5.4).

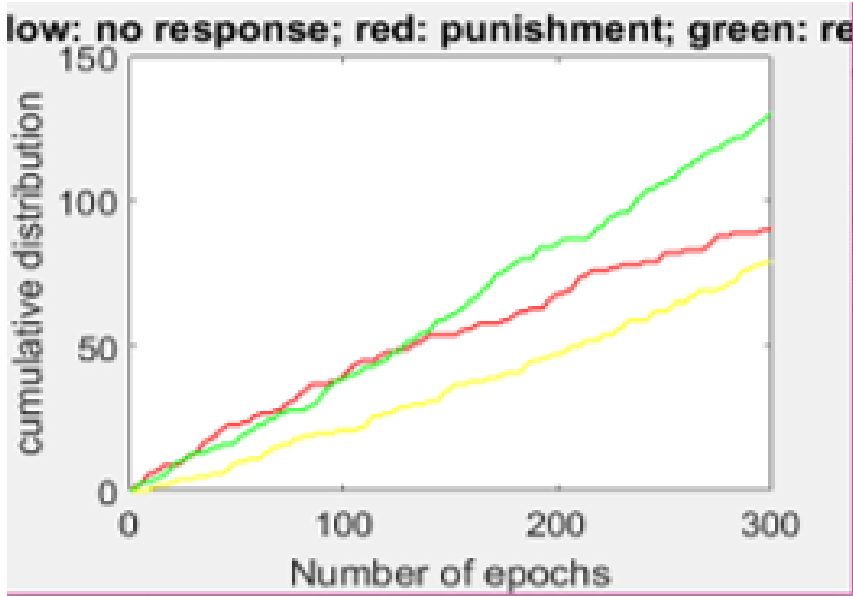


Fig. 5.3 Nel grafico è mostrato il numero di ricompense 130, punizioni 91 e risposte non date 79 con valori di $D=1.2$, $\text{noise}=0.2$ e peso sinaptico 0.5.

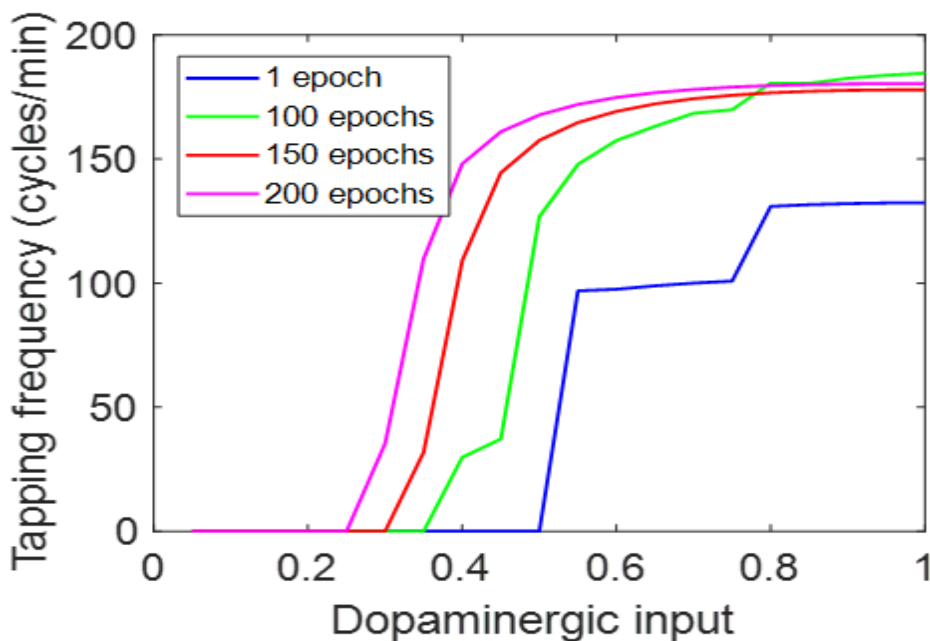


Fig.5.4 Il grafico mostra l'addestramento del paziente e in particolar modo, il suo miglioramento dopo 200 epoche. Questo risultato è coerente con l'alto valore di dopamina somministrato e il poco rumore di fondo.

Viceversa, per bassi valori di dopamina ($D=0.5$) e rumore sostenuto ($\text{noise}=0.4$) il paziente non riesce ad allenarsi in maniera corretta (fig. 5.5) e l'esito fornito dal grafico mostrerà chiaramente tale andamento. È evidente che all'epoca iniziale l'andamento non assomiglia neanche ad una curva; questa anomalia rispecchia il fatto che il soggetto non riuscendo a compiere correttamente il compito motorio fornisce dei dati completamente casuali. Successivamente, il paziente prova ad allenarsi ma a causa del forte rumore di fondo, alla fine si deprime (viene maggiormente punito che ricompensato) fornendo esito negativo (fig.5.6).

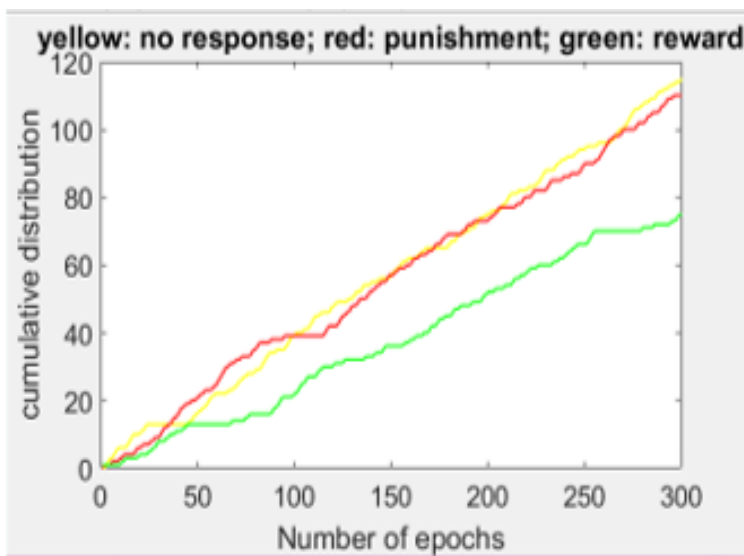


Fig. 5.5 Il grafico mostra il numero di ricompense 120, punizioni 143 e risposte non date 37 per valori di $D=0.5$, pesi sinaptici di 0.5 e $\text{noise}=0.4$. In questo caso specifico il numero di punizioni è maggiore del numero di ricompense, dunque l'addestramento del paziente si rivelerà peggiorativo.

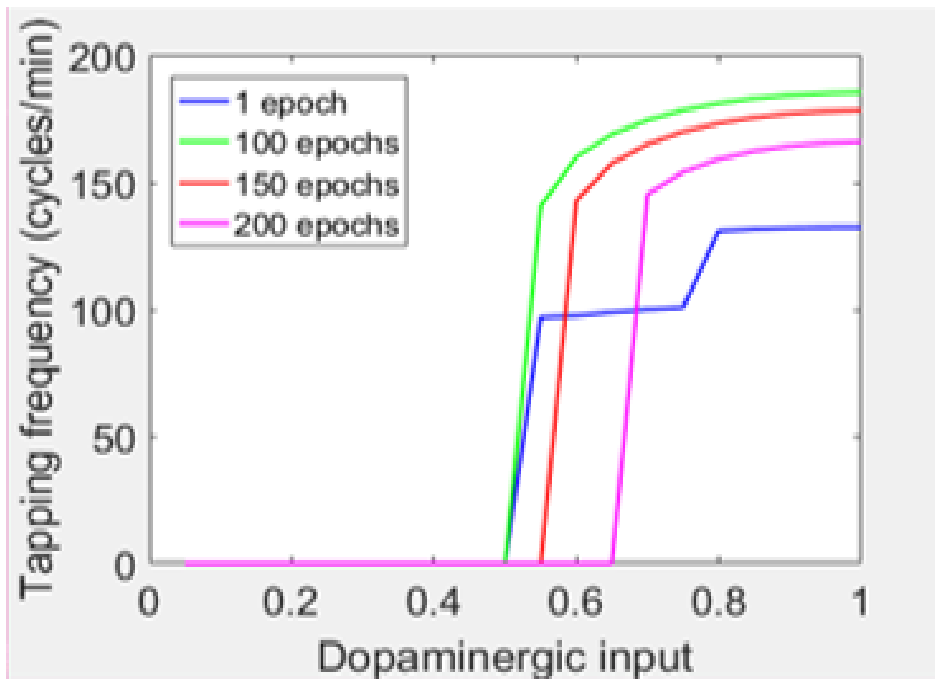


Fig.5.6 Il grafico mostra inizialmente (dopo 100 epoche) una corretta esecuzione del compito motorio seguito da un rapido peggioramento dovuto al basso valore di dopamina ($D=0.5$) somministrato e di conseguenza un numero di punizioni maggiore del numero di ricompense.

Le infusioni di dopamina possono aiutare il paziente durante l'esecuzione del compito ma non sono sufficienti in presenza di eccessivo rumore. Se si osserva infatti la fig. 5.7, in cui i valori di dopamina somministrati sono elevati ($D=1.2$) ma si ha sempre un rumore di fondo elevato ($\text{noise}=0.4$), si nota facilmente che l'andamento è molto più strano e cosa più importante che il soggetto non è riuscito ad allenarsi correttamente. Troviamo delle curve completamente segmentate e alla fine dell'apprendimento (200 epoche) il soggetto appare come disimparato, eseguendo l'esercizio in modo addirittura peggiore rispetto all'epoca 1 (fig. 5.8).

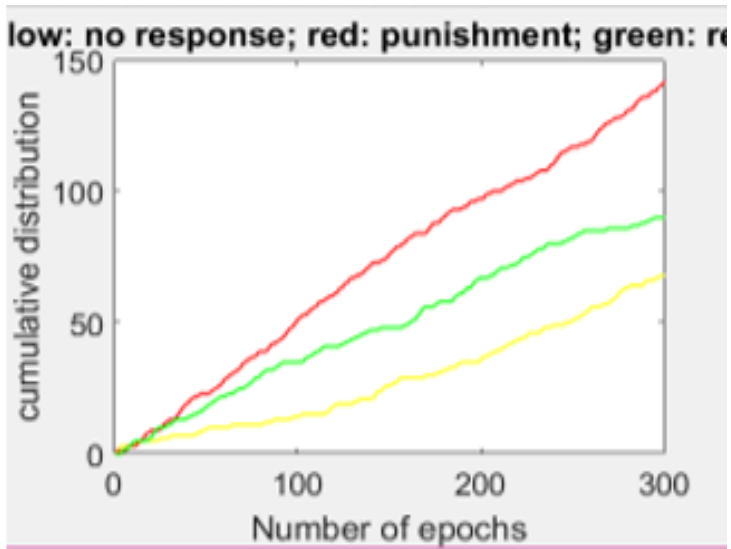


Fig. 5.7 Il grafico mostra il numero di ricompense 90, punizioni 142 e risposte non date 68 per valori di $D=1.2$, pesi sinaptici di 0.5 e $\text{noise}=0.4$. Nonostante sia stato somministrato un alto valore di dopamina, il numero di punizioni supera quello delle ricompense.

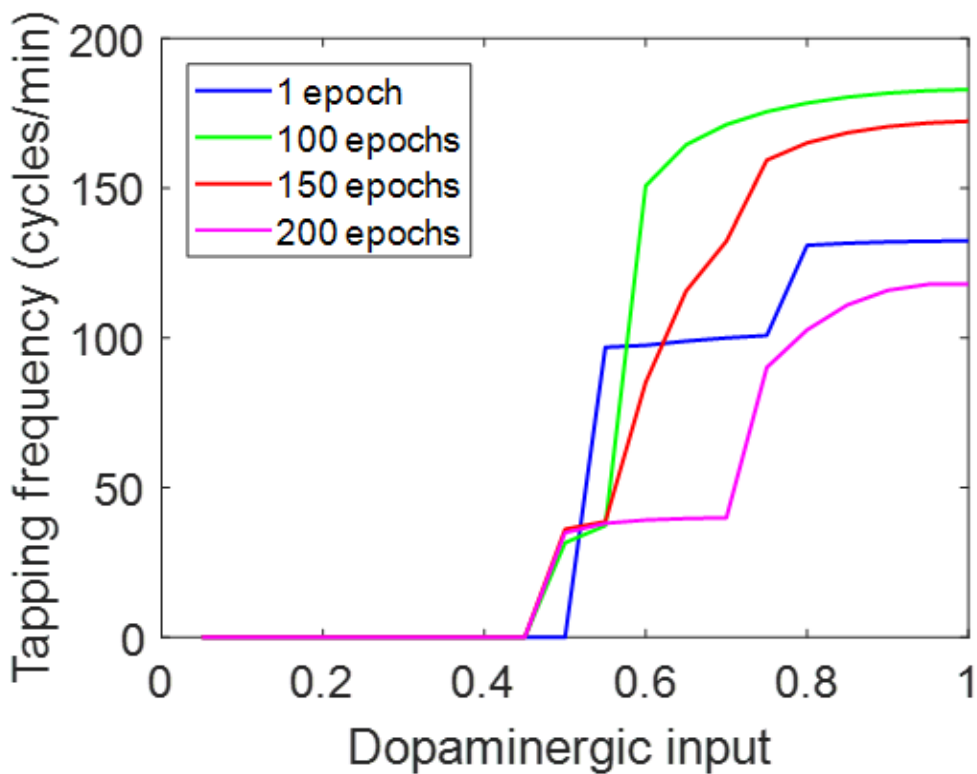


Fig. 5.8 Il grafico mostra il peggioramento dell'esecuzione del compito motorio e curve del tutto segmentate a causa del forte rumore di fondo. In particolare, dopo 200 epoche sembra che il paziente abbia disimparato il movimento (la curva rosa è sotto la curva blu).

La performance dell'individuo non dipende esclusivamente da fattori quali rumore e livello di dopamina, ma anche dal peso sinaptico iniziale. Si può osservare, infatti, che per valori sinaptici di 0.5 il soggetto riesce nel suo apprendimento se la dopamina è alta e il rumore scarso (al contrario l'esecuzione motoria è un fallimento), mentre per valori sinaptici pari a 1 il paziente non riesce ad allenarsi né per alti valori di dopamina e rumore di fondo basso (fig. 5.9 a, fig. 5.9 b), né per bassi valori di dopamina e alto rumore di fondo (fig. 5.10 a, fig. 5.10 b) .

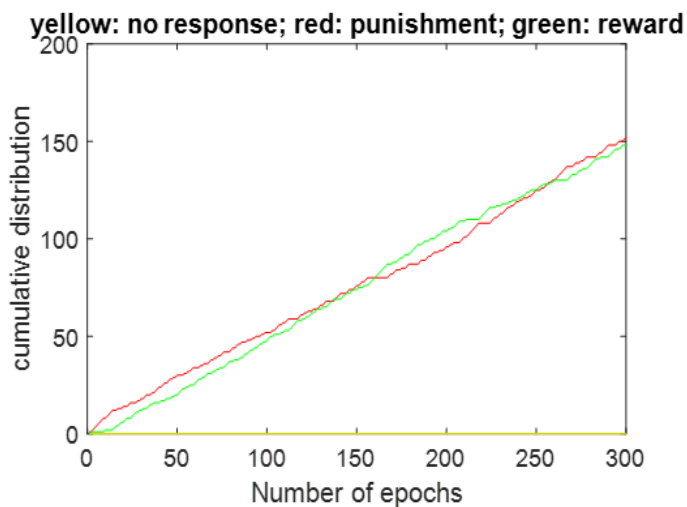


Fig. 5.9 a Il grafico mostra il numero di ricompense, punizioni e risposte non date per $D=1.2$ e $\text{noise}=0.2$ con pesi sinaptici=1. Il numero di punizioni contiene quello delle ricompense.

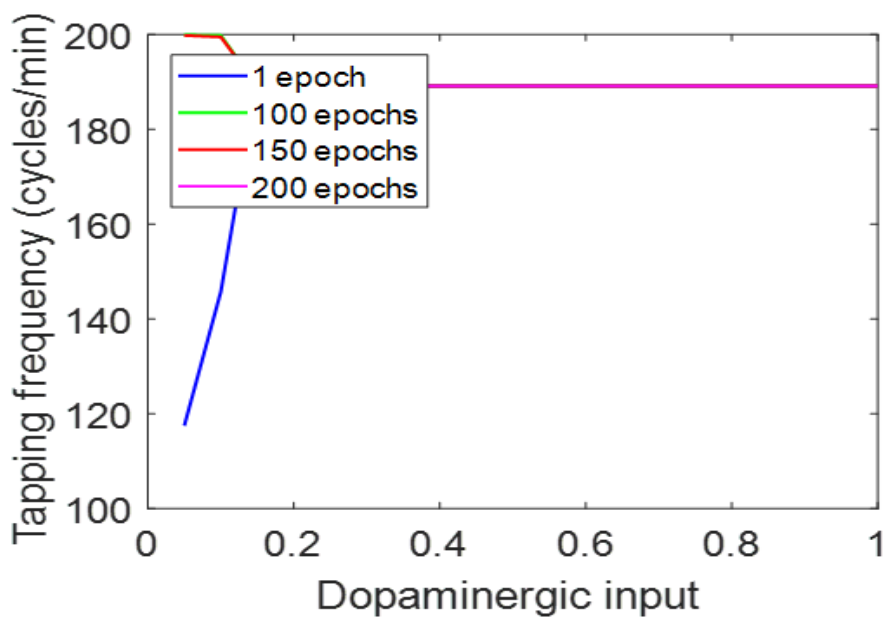


Fig. 5.9 b

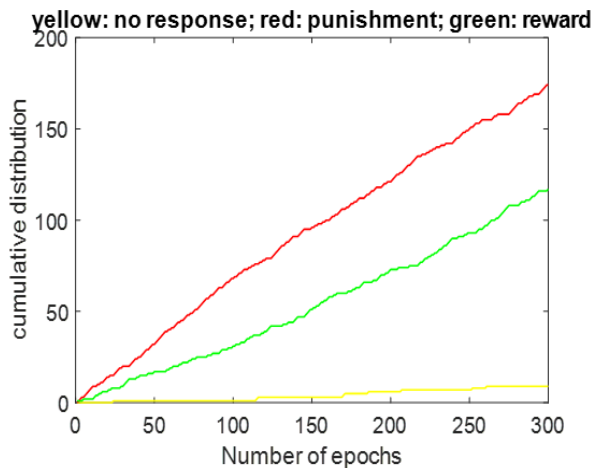


Fig. 5.10 a Il grafico mostra il numero di ricompense, punizioni e risposte non date per valori di $D=1.0$ e $\text{noise}=0.4$ con pesi sinaptici pari a 1.

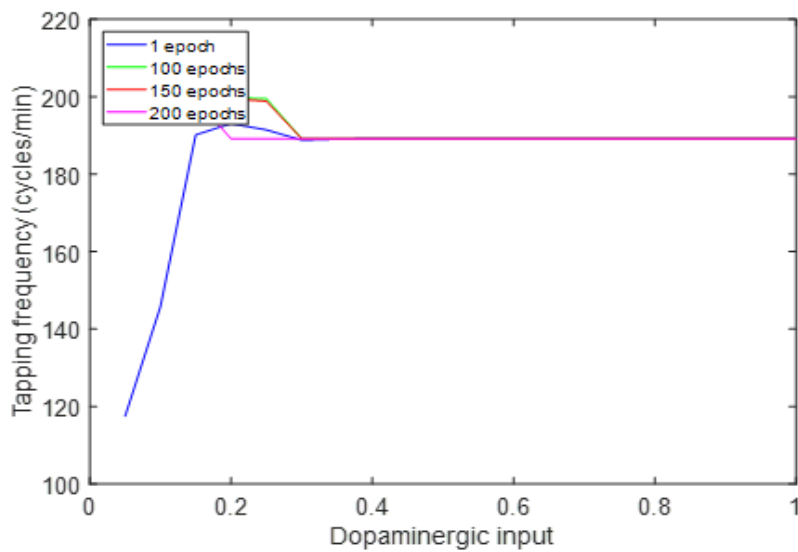


Fig. 5.10 b

Nei pazienti la discinesia può verificarsi anche per alti valori di dopamina. Tale discinesia si può manifestare attraverso la ripetizione dei medesimi movimenti, soprattutto durante il finger tapping test, oppure attraverso la sovrapposizione dei due movimenti tentati.

Sono state monitorate (Aberrant learning in Parkinson's disease: A neurocomputational study on bradykinesia) le attività motorie anche durante la medicazione, ovvero quando venivano somministrate al paziente infusioni di levodopa. Lo scopo era di analizzare se l'apprendimento

evolveva in modo positivo oppure se si compromettevano le risposte, in funzione del tempo trascorso dall'infusione. Si vide che all'inizio, cioè quando la medicazione era al massimo della sua efficienza, l'allenamento subiva grandi incrementi sia da un punto di vista di frequenza di tapping (risolvendo il problema della bradicinesia) ma anche a livello di durata di questi effetti benefici. Il numero di ricompense era maggiore rispetto alle punizioni, la parte del Go sfruttata si rafforzava a discapito della via del NoGo. Grazie alla levodopa si evidenziò il disequilibrio tra via diretta e indiretta con la sopraffazione della prima sulla seconda. Contrariamente, però, se l'allenamento veniva realizzato dopo qualche ora dall'infusione, nonché quando l'effetto della levodopa svaniva, si osservava un completo ribaltamento della situazione con il manifestarsi una ulteriore bradicinesia e un peggioramento delle disfunzioni sinaptiche (fig. 5.11, Ursino e Baston, Eur. J. Neurosci, 2018).

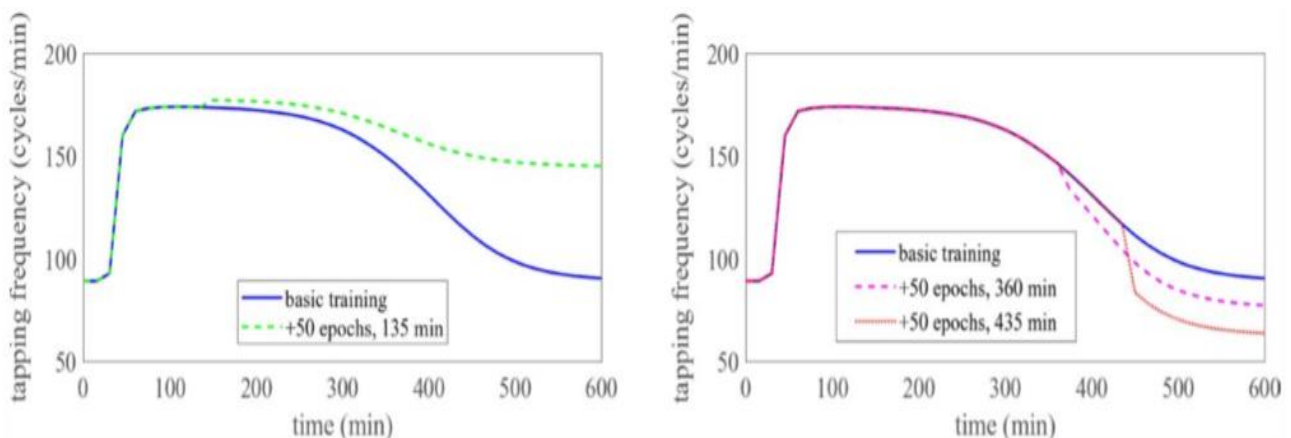


Fig. 5.11 Nei due grafici sono mostrati gli andamenti dei pazienti, a cui è stata somministrata levodopa, in funzione del tempo e della frequenza di tapping. In particolare, la curva blu nel grafico a sinistra, esprime l'esecuzione del compito motorio senza un preventivo addestramento. La curva verde evidenzia che, dopo 50 epoche di addestramento (cioè quando l'effetto della levodopa è ancora massimo), il paziente svolge correttamente il compito motorio assegnatogli ma soprattutto lo esegue bene nel tempo. Se invece il paziente è stato allenato per 50 epoche quando l'effetto della levodopa era ormai svanito, quest'ultimo eseguirà l'azione motoria in maniera peggiore rispetto l'andamento base (cioè rispetto l'andamento mostrato dalla curva blu, la quale indica la performance del paziente sotto somministrazione di levodopa ma senza alcun addestramento).

A causa dei bassi valori di dopamina, i neuroni del Go non riuscivano ad eccitarsi anche dopo una ricompensa, in modo completo, con la diretta conseguenza di non potenziare le sinapsi. Ogni eventuale ricompensa aveva un minimo effetto sulla via del Go, mentre le punizioni guidavano fortemente sia la via del Go che quella del NoGo. Quest'ultimo aspetto fa comprendere che il problema più grave, anche se spesso sottovalutato, è svolgere dei task durante la fase in cui la medicazione inizia a svanire. Durante questo tempo, infatti, il paziente può peggiorare le sue sinapsi fino a quando non riceverà una nuova medicazione.

6.CONCLUSIONE

Nel lavoro proposto è stato utilizzato un modello neurocomputazionale che riproduce l'attività dei gangli della base, includendo le funzioni svolte dalle tre vie: diretta, indiretta e iperdiretta.

Disfunzioni riguardanti la plasticità sinaptica corticostriatale e bassi valori di dopamina causano una sostanziosa perdita di dopamina all'interno della substantia nigra, principale caratteristica del morbo di Parkinson. In particolare, è stata esaminata la bradicinesia nei soggetti malati, monitorata mediante l'utilizzo dell'alternate finger tapping test. Questo compito consisteva nel far eseguire al paziente un semplice movimento ripetuto ed in base ai risultati ottenuti si controllava lo stato di avanzamento del deficit motorio. Il finger tapping test, è un metodo molto usato nella pratica clinica e fornisce dati importanti sul decorso della malattia e sul suo stato di avanzamento.L'

apprendimento è stato simulato attraverso punizioni o ricompense ed è stato eseguito variando alcuni parametri come: valori di rumore di fondo, valore dei pesi sinaptici e livelli di dopamina. Per alti valori di dopamina e scarso rumore, si è osservato un maggior numero di ricompense: di conseguenza, l'andamento della frequenza di tapping in funzione dei livelli di dopamina, illustrato su un grafico dopo l'addestramento, ha mostrato chiaramente che, nel corso delle varie epoche, il soggetto si allenava in maniera corretta.

Al contrario, bassi valori di dopamina e rumore sostenuto hanno indotto un numero elevato di punizioni, le quali deprimevano il paziente, non facendolo allenare in modo consono. L'esito dunque è risultato negativo. L'infusione di levodopa, in quanto precursore della dopamina, è attualmente il trattamento più usato al fine di alleviare i sintomi del morbo di Parkinson.

Analizzando i dati ottenuti dai compiti motori richiesti, subito dopo l'infusione di levodopa e ad alcune ore dall'iniezione, si è ulteriormente evidenziato il ruolo dell'addestramento sinaptico.

Quando la levodopa è al top della sua efficacia, incrementa significativamente la frequenza di tapping (non si ha la manifestazione della bradicinesia) e permette al paziente di allenarsi senza problemi; il soggetto riceve più ricompense che punizioni e di conseguenza la via del Go viene rafforzata facendo emergere l'attività della via diretta. Lo stesso compito, analizzato dopo ore dall'infusione, determina invece risultati catastrofici; il paziente presenta un'ulteriore bradicinesia

ed un peggioramento della disfunzione sinaptica. Fino a quando l'individuo malato, non riceverà una nuova medicazione, le sue sinapsi continueranno a peggiorare..

Il modello neurocomputazionale è ispirato alla neuro-fisiologia dei gangli della base e, mediante equazioni matematiche semplici riesce a simulare l'interno circuito sinaptico. A tal proposito, esso è caratterizzato dalla regola di Hebb la quale prevede il potenziamento della via diretta o indiretta in base al valore delle attività presinaptica e postsinaptica: neuroni eccitati sopra-soglia riescono a rinforzare le rispettive, selezionando un'azione piuttosto che un'altra e tale effetto è fortemente influenzato da alterazioni dei valori di dopamina.

7.REFERENZE

Chiara Baston, Manuela Contin, Giovanna Calandra Buonaura, Pietro Cortelli and Mauro Ursino, (2016):

A mathematical model of levodopa medication effect on basal ganglia in parkinson's disease: an application to the alternate finger tapping task. *Frontiers in Human Neuroscience*.

Chiara Baston and Mauro Ursino, (2016):

A neurocomputational model of dopamine dependent finger tapping task. *IEEE 2nd international forum on research and technologies for society and industry leveraging a better tomorrow (RTSI)*.

Chiara Baston and Mauro Ursino, (2015):

A biologically inspired computational model of basal ganglia in action selection. *Hindawai publishing corporation computational intelligence and neuroscience*.

Beeler, J.A., (2011):

Preservation of function in parkinson's disease: what's learning got to do with it?. *Brain res, 1423, 96-113. Department of neurobiology, the university of Chicago, Chicago, IL, USA. Elsevier*.

Beeler, J.A., Frank, M.J., Mcdaid, J., Alexander, E., Turkson, S., Bernandez, M.S., Mcgehee, D.S., & Zhunag, X. (2012):

A role for dopamine-mediated learning in the pathophysiology and treatment of Parkinson's disease. *Cell Rep.,2, 1747-1761*

Calabresi, P. Mercuri, N.B., & Di Filippo, M., (2009):

Synaptic plasticity, dopamine and Parkinson's disease: One step ahead. *Brain, 132, 285-287*

Calabresi, P., Picconi, B., Parnetti, L., & Di Filippo, M., (2006):

A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance. *Lancet Neurol., 5, 974-983*

Jin, X., & Costa, R.M., (2010):

Start/stop signals emerge in nigrostriatal circuits during sequence learning. *Nature*, 466, 457-462

Mink, J.W., (1996):

The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog. Neurobiol.*, 50, 381-425

Moustafa, A.A., Cohen, M.X., Sherman, S.J., & Frank, M.J. (2008):

A role for dopamine in temporal decision making and reward maximization in parkinsonism. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*

Prescott, I.A., Dostrovsky, J.O., Moro, E., Hodaie, M., Lozano, A.M., & Hutchison, W.D. (2009):

Levodopa enhances synaptic plasticity in the substantia nigra pars reticulata of Parkinson's disease patients. *Brain*, 132, 309-318

Schroll, H., Vitay, J., & Hamker, F.H., (2004):

Dysfunctional and compensatory synaptic plasticity in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurosci.*, 39, 688-702

Wang, Z., Kai, L., Day, M., Ronesi, J., Yin, H.H., Ding J., Tkatch, T., Lovinger, D. M., & Surmeier D. J., (2006):

Dopaminergic control of corticostriatal long-term synaptic depression in medium spiny neurons is mediated by cholinergic interneurons. *Neuron*, 50, 443-452