

Il sistema della ricompensa
endogena, la motivazione e
la neurobiologia della
dipendenza da farmaci

Motivazione

La forza che induce un individuo a mettere in atto un determinato comportamento diretto a uno scopo. Per motivazione si intende quindi uno stato interno dell'individuo che attiva, dirige e mantiene nel tempo il suo comportamento verso una meta.

Senza motivazione, non potremmo far fronte a nessuna 'sfida' che la vita ci propone.

I due tipi di meccanismi motivazionali.

La motivazione si riferisce a quegli aspetti del comportamento che sono in rapporto con i nostri bisogni e desideri. La motivazione può aver origine dalla necessità di soddisfare **bisogni di base fisiologici**, quali **mangiare, bere, accoppiarsi**, o dal desiderio di ottenere un oggetto, conseguire un obiettivo, perseguire un ideale.

È possibile quindi distinguere tra **motivazioni fisiologiche, innate**, che vengono in genere attivate da alterazioni di condizioni fisiche interne, ed **elementi motivazionali acquisiti** con l'esperienza individuale e sociale.

Questi due elementi interagiscono continuamente: uno stato motivazionale fisiologico, per es. la fame che porta alla ricerca di cibo, potrebbe interagire con un altro stato motivazionale, per es. il portare aiuto a un amico, nell'attivare e dirigere il comportamento di un individuo.

Lo studio della motivazione dal punto di vista biologico si è limitato, fino a tempi recenti, all'analisi di stati motivazionali fisiologici quali la fame o la sete, mentre lo studio neurobiologico degli stati motivazionali acquisiti è appena agli inizi.

Gli stati motivazionali fisiologici organizzano i singoli comportamenti in sequenze coerenti orientate allo scopo e aumentano lo stato generale di allerta. L'ipotalamo svolge un ruolo particolarmente rilevante negli stati motivazionali fisiologici volti a mantenere stabili le condizioni dell'organismo (omeostasi).

Oltre che dalla presenza di deficit fisiologici, il comportamento motivato emerge da processi che richiedono la valutazione delle azioni utili allo scopo, la valutazione delle loro possibili conseguenze o del ricordo delle loro conseguenze, se già messe in atto, degli stati motivazionali fisiologici e degli stati motivazionali acquisiti, e delle necessità percepite in altri individui.

Tali processi richiedono le funzioni esecutive della corteccia prefrontale e la combinazione di diversi sistemi, in particolare di quelli che consentono a un individuo di assegnare un valore a cose, persone, eventi.

Tali sistemi includono strutture sottocorticali, quali il *nucleus accumbens*, l'amigdala, l'ippocampo, l'ipotalamo, e strutture corticali quali la corteccia orbitofrontale (COF), la corteccia cingolata (entrambe aree prefrontali) e il polo anteriore dei lobi temporali.

Il sistema dopaminergico modula molte tra queste regioni ed è quindi incluso nel cosiddetto sistema della ricompensa endogena (SRE)

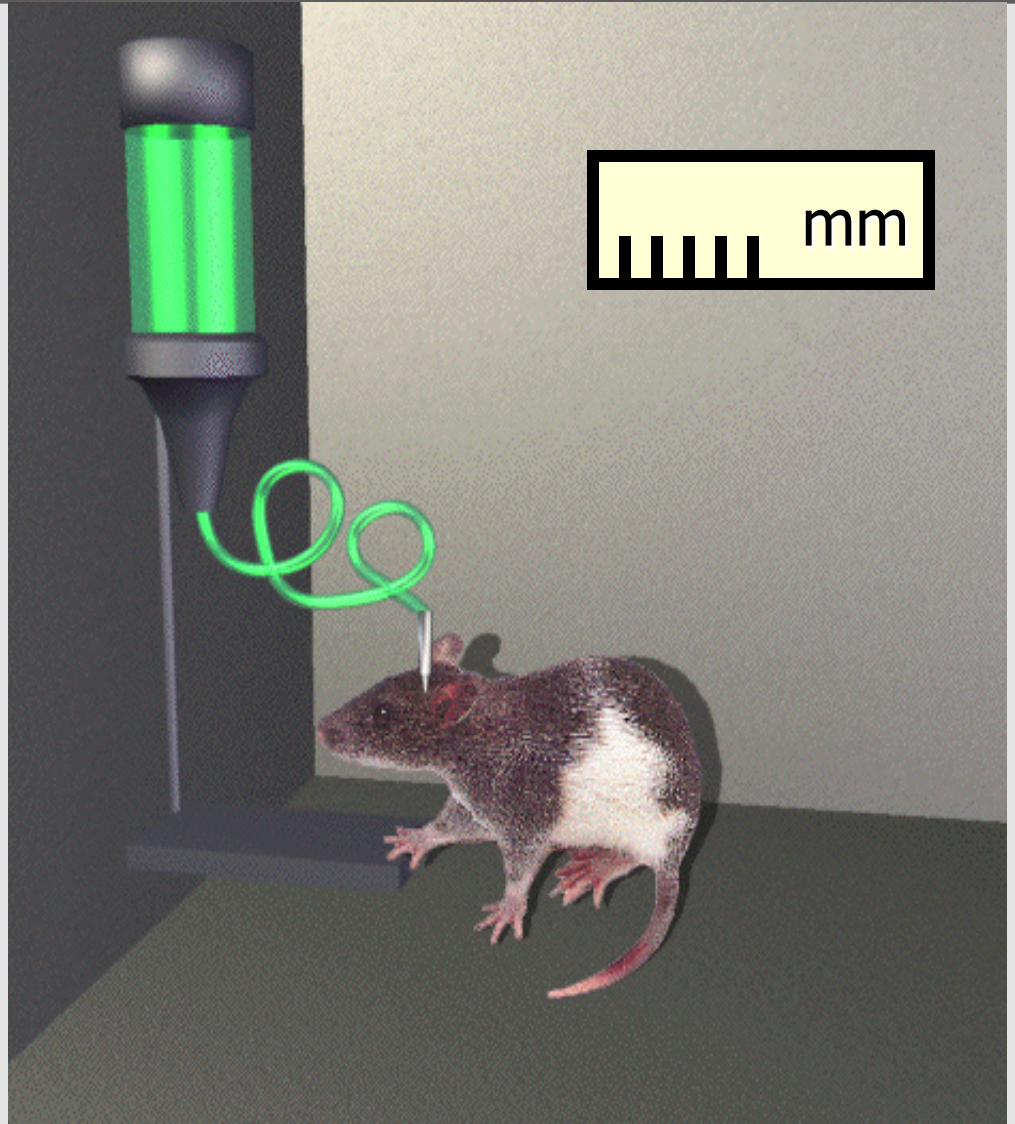
The reward system

Prima di tutto:
come facciamo a sapere
dell'esistenza nel cervello di un
sistema della "ricompensa"?

reward system

*Premendo la leva,
il ratto si auto-
somministra minuscole
scariche elettriche che
attivano una specifica
area di cervello*

(“rinforzo positivo”)

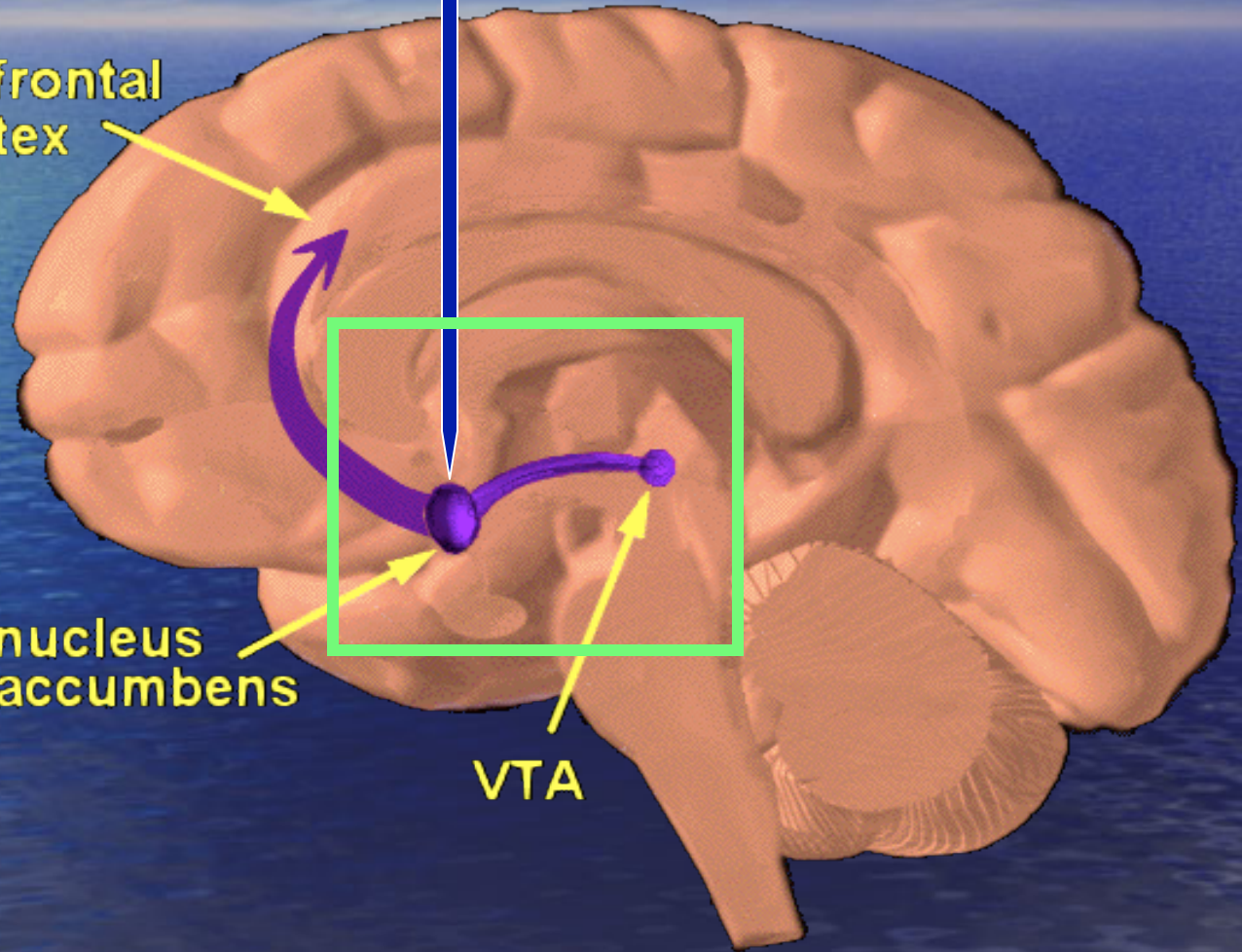
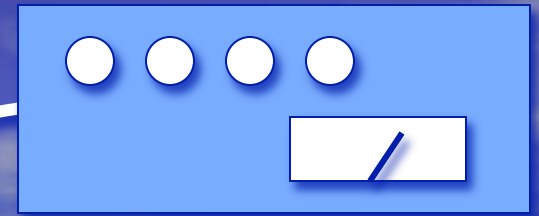


il circuito della “ricompensa”

prefrontal
cortex

nucleus
accumbens

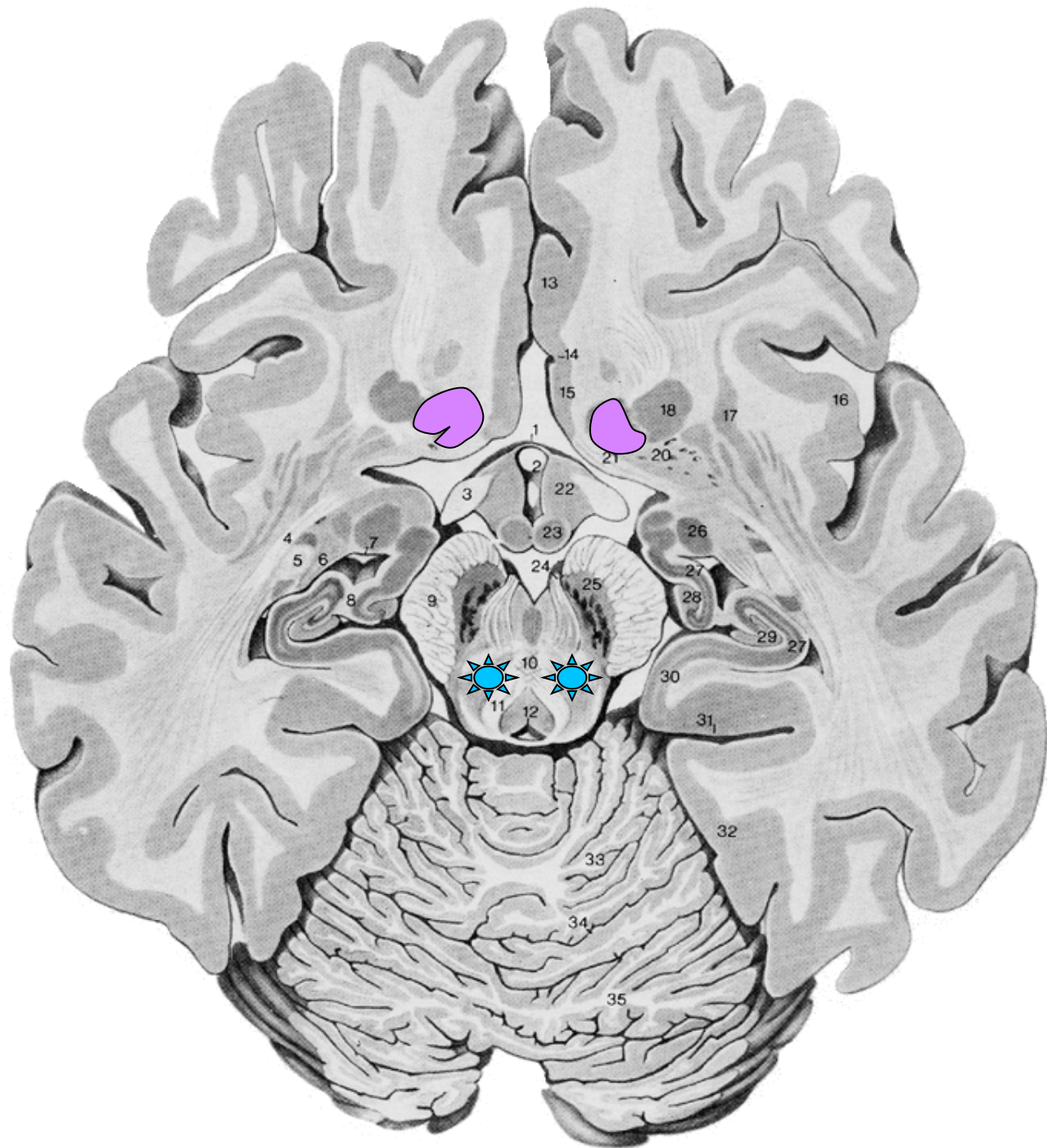
VTA

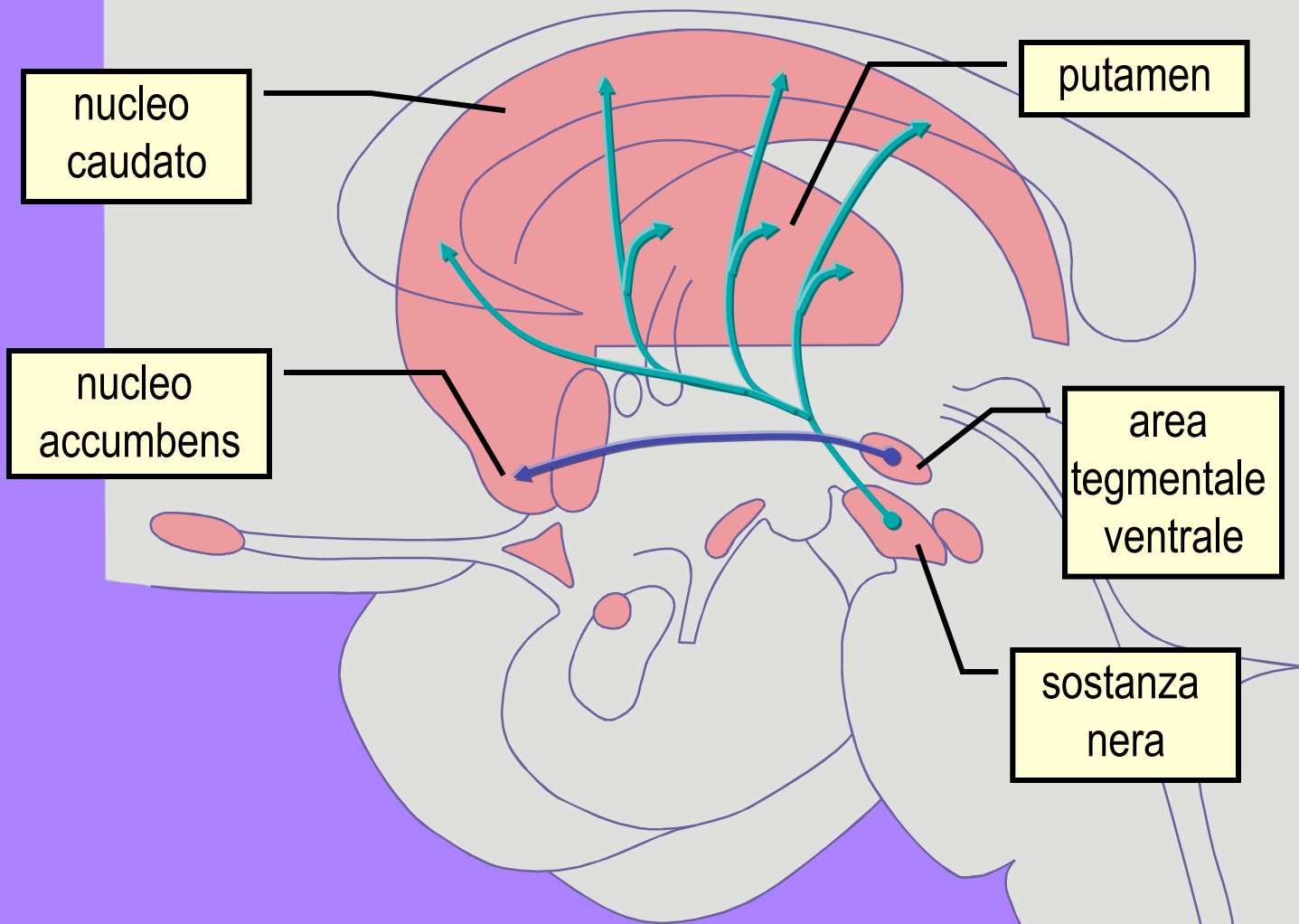


*Nucleus
Accumbens
(NAc)*

&

*Ventral
Tegmental
Area (VTA)*





sistema dopaminergico

il circuito della “ricompensa”

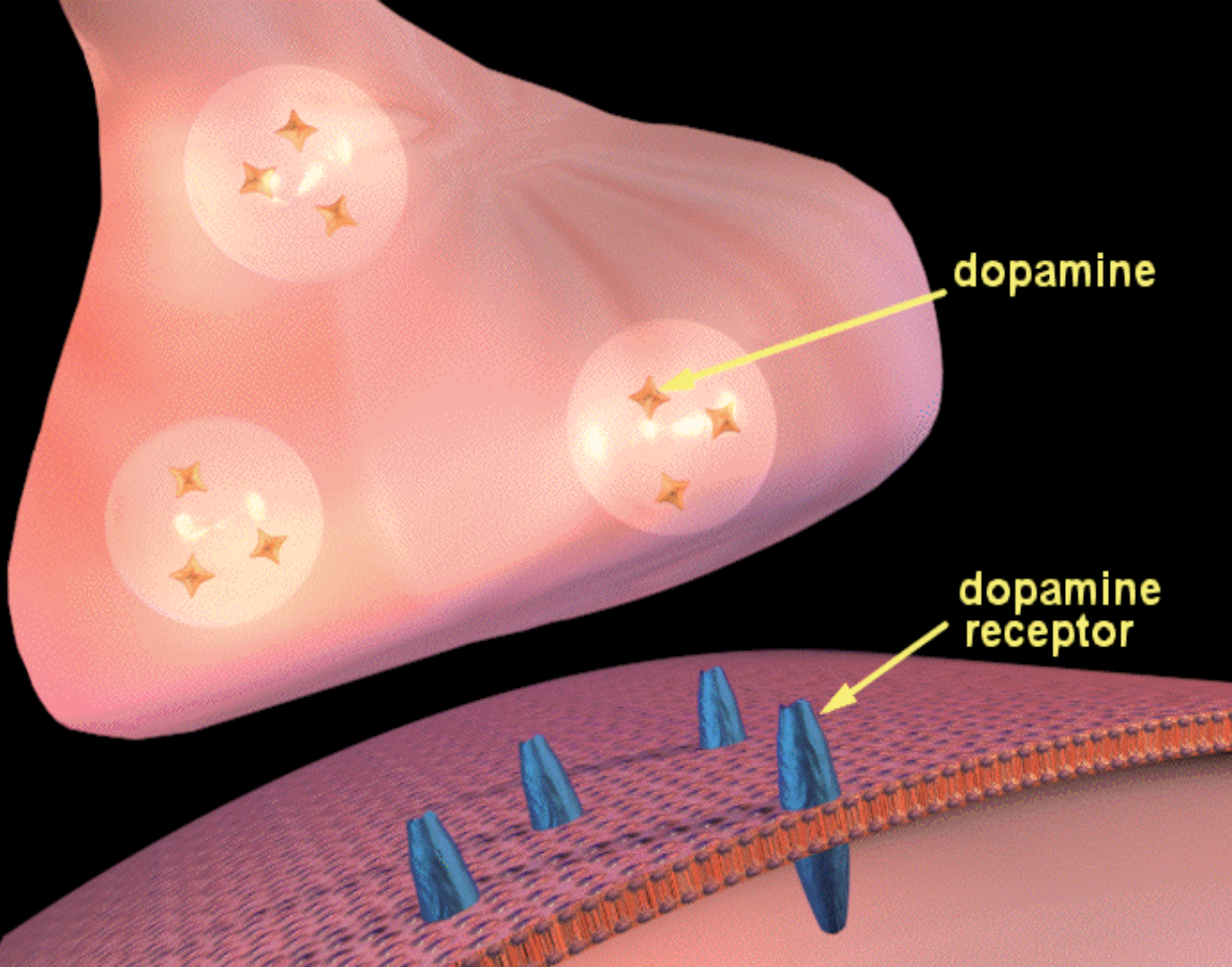
alla corteccia
frontale

Neurone
dopaminergico

accumbens

VTA

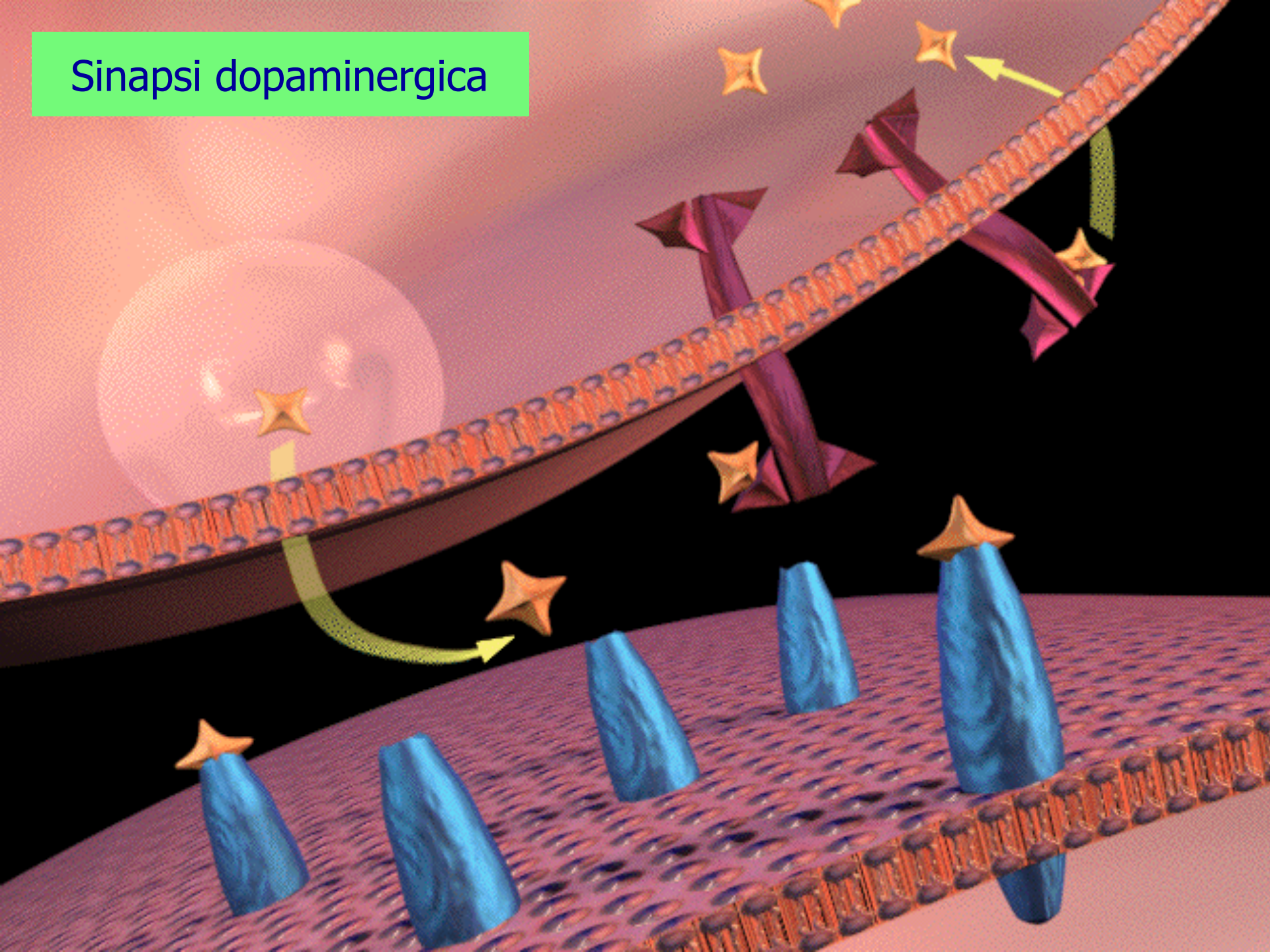


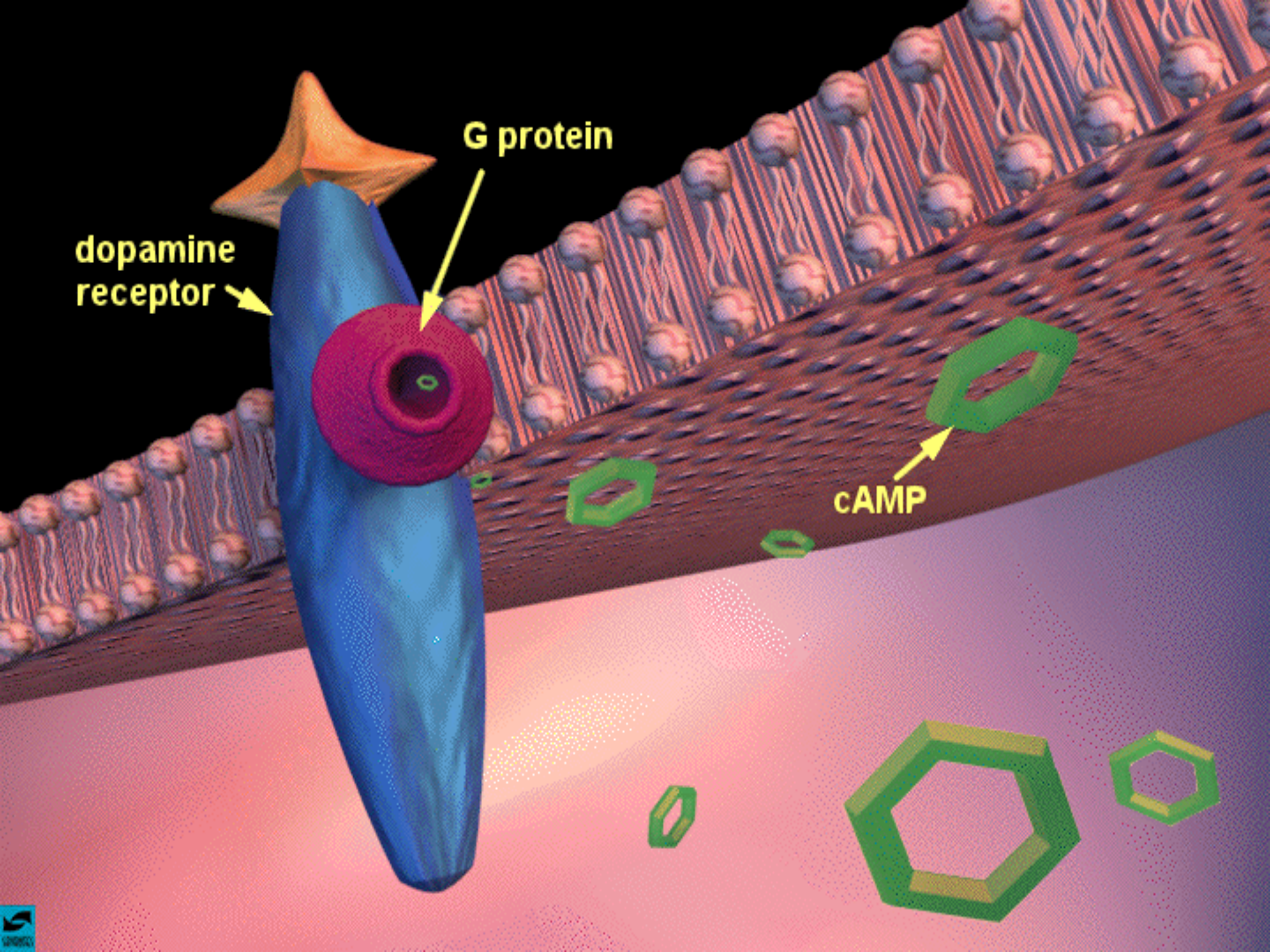


dopamine

dopamine
receptor

Sinapsi dopaminergica



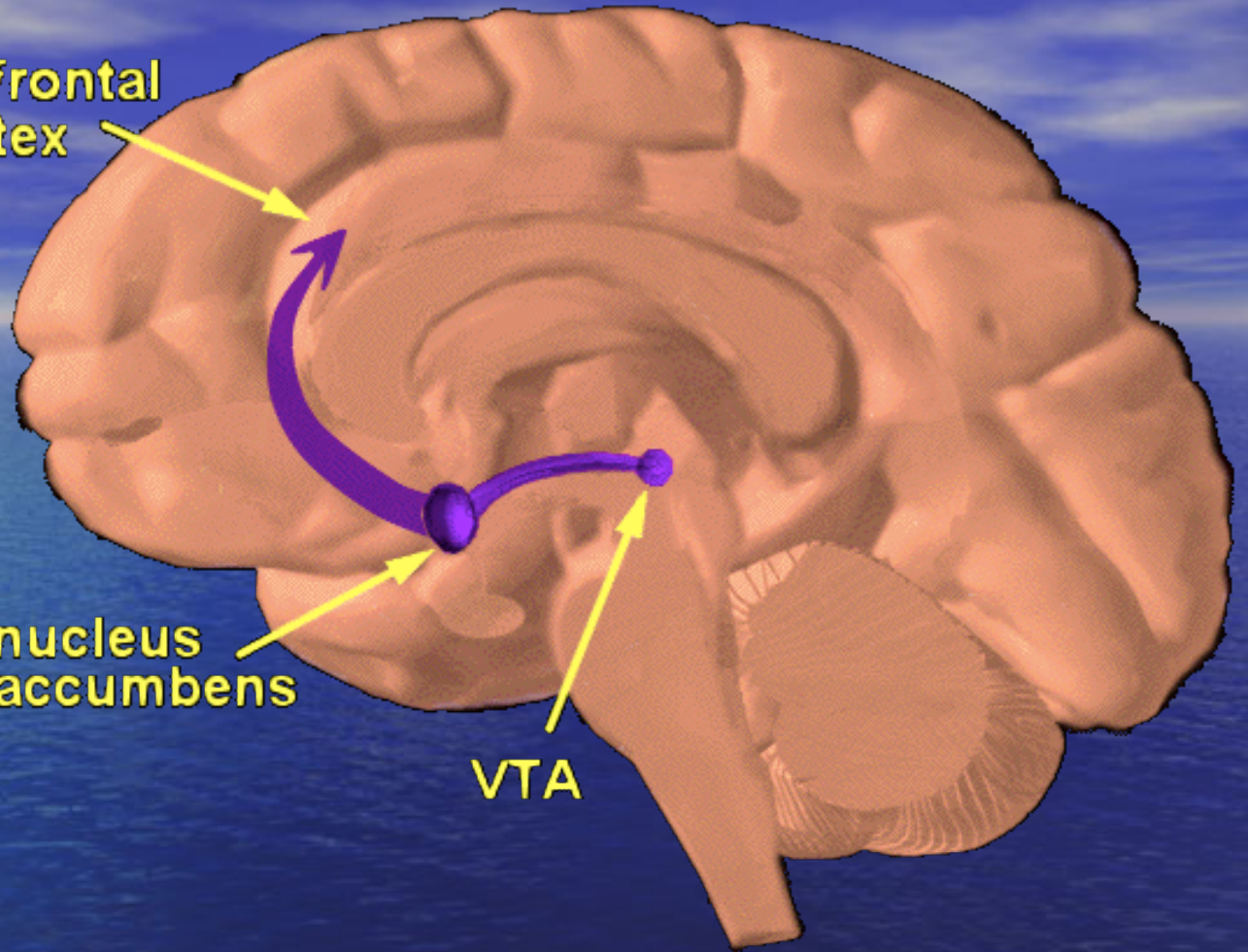


prefrontal
cortex

nucleus
accumbens

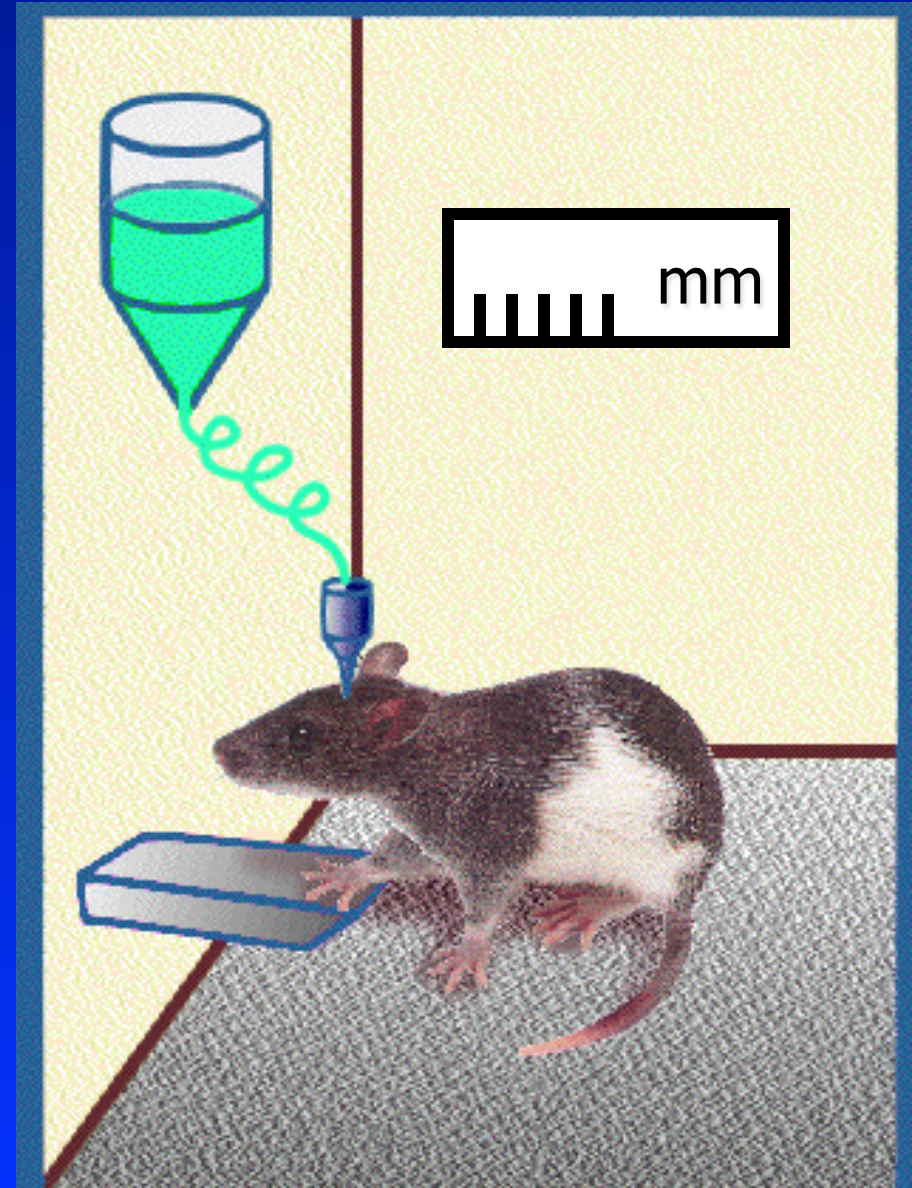
VTA

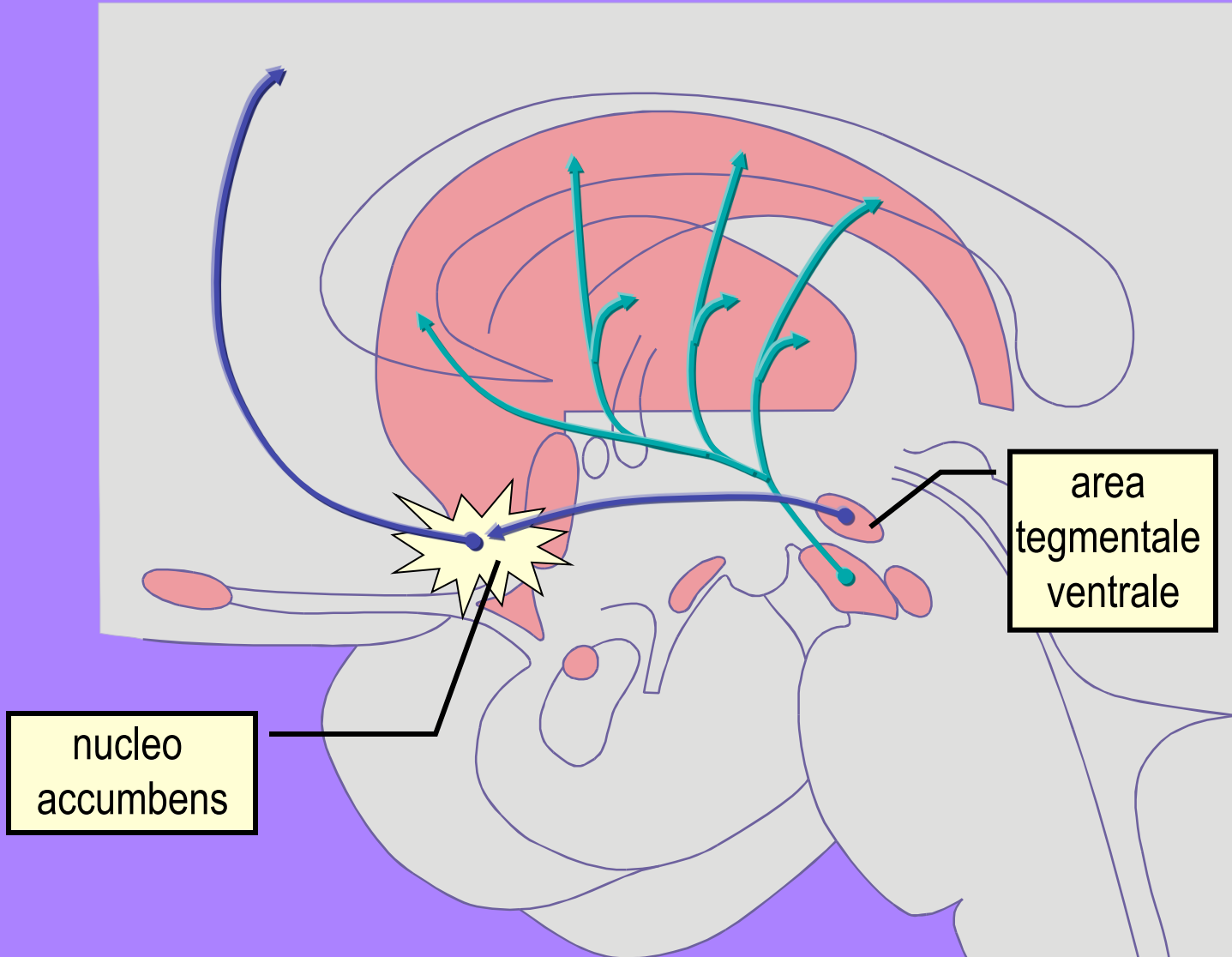
oggi sappiamo che la stimolazione
provoca un aumento della quantità
di dopamina rilasciata dai neuroni
dell'area VTA nell'accumbens



Autosomministrazione di dopamina

- Il ratto si autosomministrerà dopamina...
- Ma solo se questa viene iniettata in VTA o accumbens
- Non si ottiene lo stesso effetto con altri neurotrasmettitori





reward circuit

L'importanza della dopamina

- In seguito all'autostimolazione, una maggiore quantità di dopamina viene rilasciata nel circuito
- Se il rilascio di dopamina viene impedito (o con un farmaco o lesionando il circuito) il ratto non preme la barra
- Dunque ora conosciamo (alcune delle) strutture anatomiche e le sostanze chimiche implicate nel sistema della ricompensa

Le ricompense “naturali”

- Cibo
- Bevande
- Sesso
- Cure parentali
- Ecc.

Ricompensa endogena ed esogena. Le motivazioni fisiologiche attivano comportamenti che sono naturalmente fonte di piacere e il loro oggetto (per es., cibo, calore, sesso) agisce come 'ricompensa naturale' per il soggetto, ossia ha un 'valore naturale'.

Per es., le ricompense naturali stimolano il rilascio di una maggiore quantità di dopamina nel *nucleus accumbens*; ottenere un aumento di rilascio di dopamina (ricompensa endogena) può motivare l'animale a mettere in atto un determinato comportamento, esattamente come se la ricompensa del comportamento fosse il cibo.

L'esperienza modifica le risposte dell'SRE. Stimoli associati a una ricompensa naturale, come il cibo, in protocolli di condizionamento operante acquisiscono le stesse proprietà di stimolare il rilascio di dopamina. È come se la motivazione a procurarsi la ricompensa esogena, il cibo, si trasferisse allo stimolo, che acquista quindi valore in grado di motivare il soggetto.

Condizionamento associativo e risposta dei neuroni dopaminergici

Passano dalla risposta alla ricompensa alla risposta allo stimolo associato alla ricompensa (risposta anticipatoria)

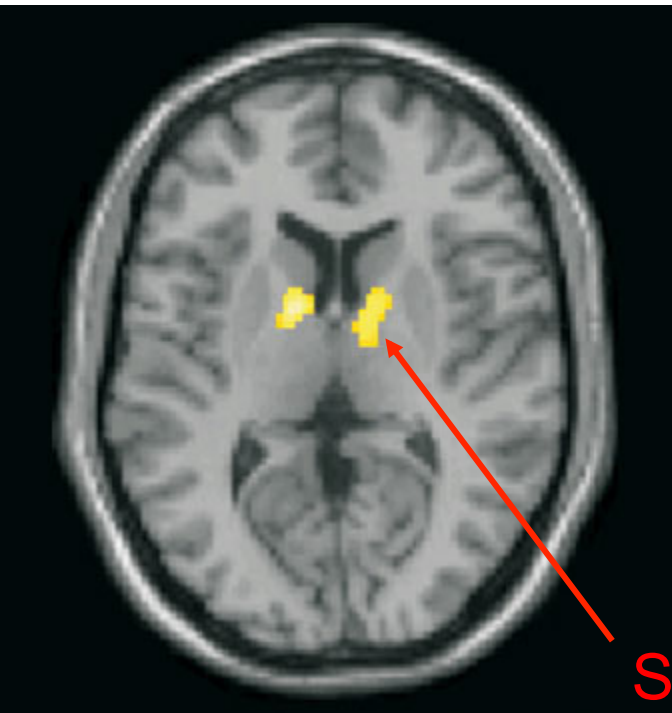
L'animale trasferisce il comportamento appetitivo dallo stimolo incondizionato allo stimolo condizionato

Specificità individuale degli stati motivazionali acquisiti.

Stimoli diversi possono avere un diverso valore per individui diversi. La COF sembra particolarmente coinvolta nel rappresentare il valore degli stimoli; essa è anche sensibile a rinforzi astratti quali il vincere o il perdere denaro o feedback verbali positivi o negativi.

Danni alla COF nell'uomo danneggiano l'apprendimento dell'associazione stimolo-rinforzo e impediscono la modifica della scelta comportamentale quando la contingenza cambia (lo stimolo da positivo diventa negativo).

Quindi, mentre gli stati motivazionali semplici sono innati e universalmente presenti nei diversi individui, gli stati motivazionali acquisiti differiscono tra individuo e individuo, in quanto frutto anche dell'esperienza specifica di ciascuno di noi.

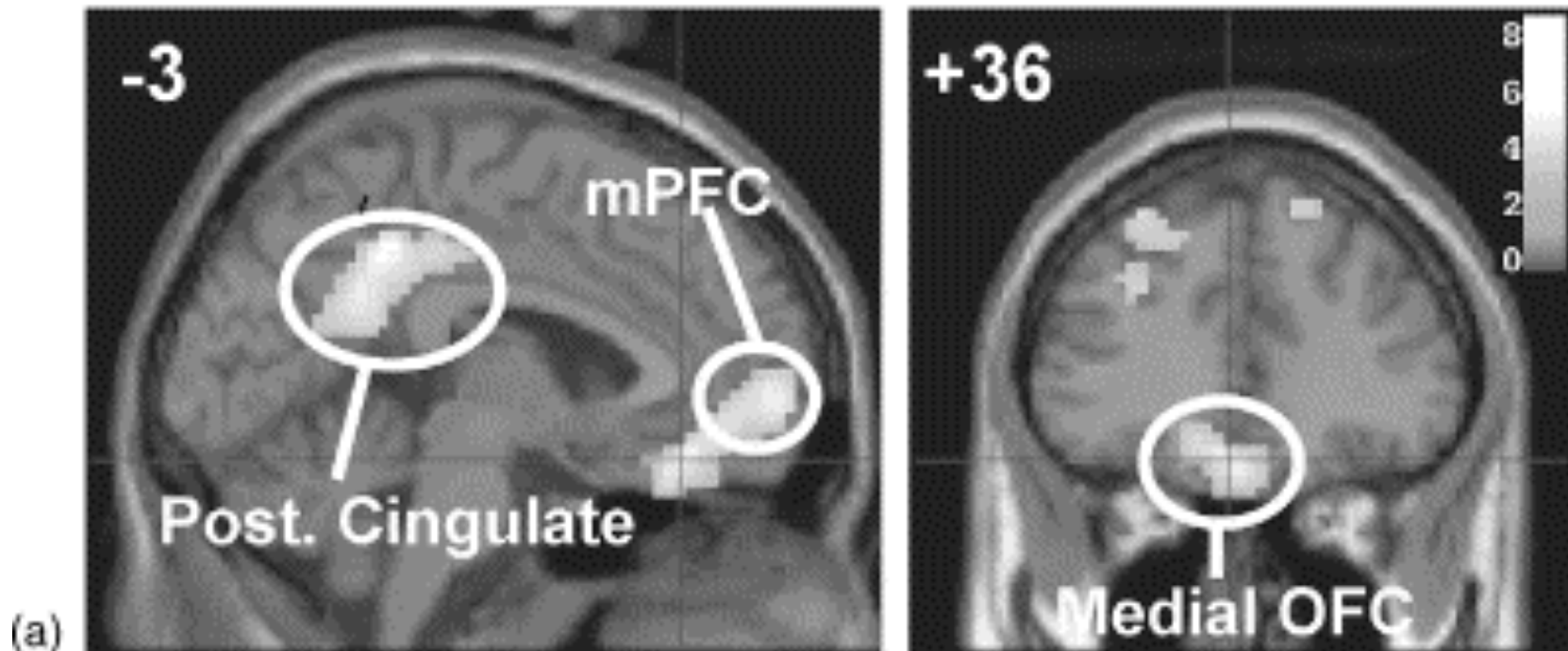


Striato ventrale

Eye gaze directed to the observer enhances pleasantness of a face. This is correlated with activity in the reward system.

When eye gaze is directed at a subject, the degree of attractiveness of individual faces correlates positively with brain activity in the ventral striatum.

(in yellow areas in which activity surpasses the threshold of $P = 0.05$).



Main effect of attractiveness. Responses in medial orbitofrontal cortex (OFC), medial prefrontal cortex (mPFC) and posterior cingulate cortex in the main effect of attractiveness shown on coronal and sagittal views.

No significant gender differences in the responses to the main effect of attractiveness were observed in regions of interest.

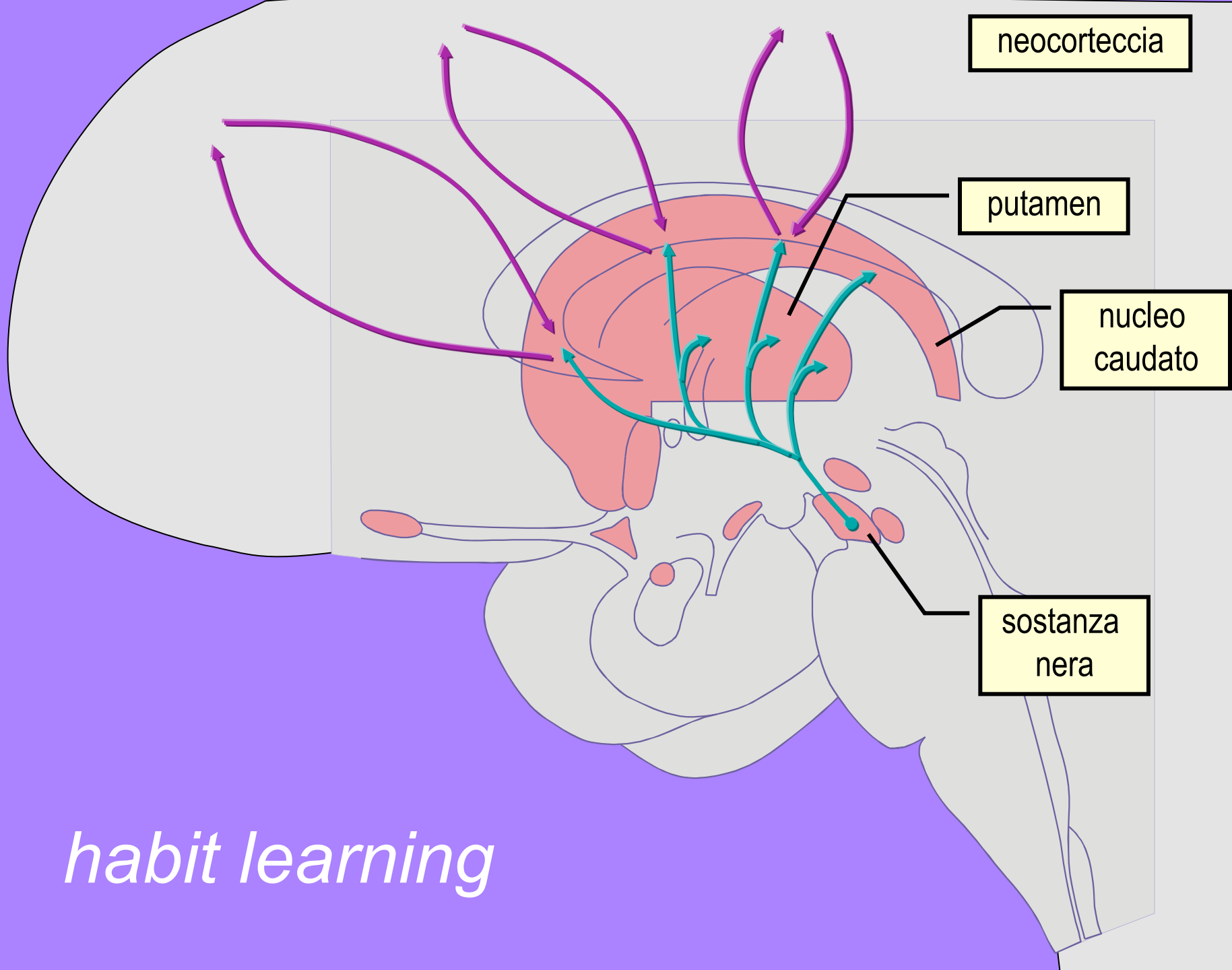
To determine whether any gender-specific responses occur to faces of the opposite sex, a gender comparison was performed for the effect of attractive faces of the opposite sex. A region of medial prefrontal cortex was found to show significantly greater responses to attractive faces of the opposite sex in male subjects than in female subjects

La corteccia prefrontale si configura come elemento cruciale del comportamento motivato, e infatti lesioni di questa struttura. danneggiano la motivazione: il comportamento diventa privo di scopo, caotico, i soggetti possono apparire apatici e incapaci di attribuire valore a cose, persone, eventi.

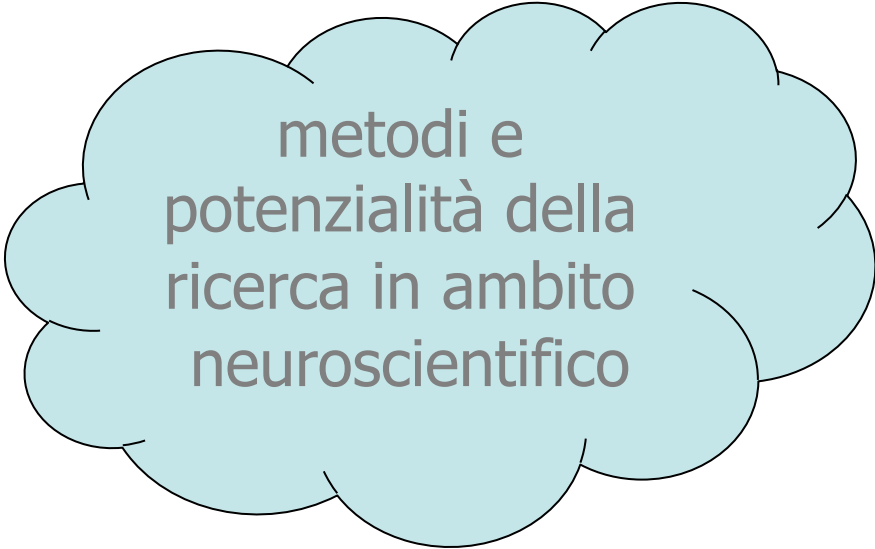
Nell'uomo, la sua maturazione (e quella delle funzioni da essa dipendenti, inclusa la capacità di controllo sugli stati motivazionali), si completa soltanto intorno ai 18 anni.

Il sistema della
“ricompensa” ...

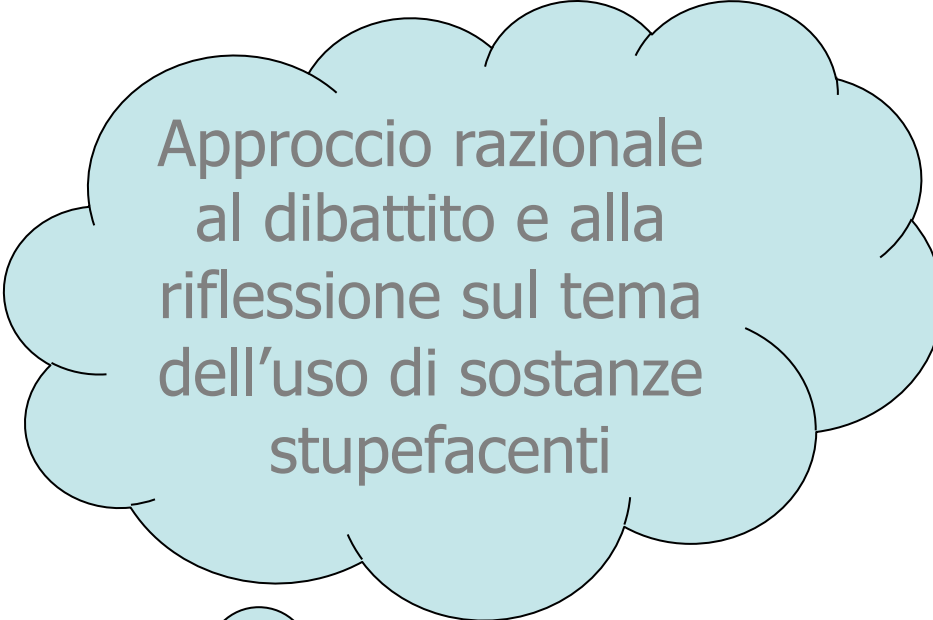
... e il fenomeno della
dipendenza



habit learning



metodi e
potenzialità della
ricerca in ambito
neuroscientifico



Approccio razionale
al dibattito e alla
riflessione sul tema
dell'uso di sostanze
stupefacenti




**meccanismi di
azione delle
droghe nel
cervello**

spunti per una riflessione

- Definizione medico-clinica di tossicodipendenza
(dal sito web della Società Italiana di Farmacologia)
 - «l'uso compulsivo di sostanze dovuto alla necessità di evitare i disturbi psicofisici dell'astinenza ed associato ad una serie di alterazioni patologiche derivanti dall'esposizione cronica ad alte dosi delle sostanze stesse e dei loro contaminanti»

un'altra dicotomia!



dipendenza
"psicologica"



dipendenza
"fisica"

Autosomministrazione di farmaci

somministrazione
"intracerebrale" di una
piccola quantità dello
stesso farmaco.

il principio attivo agisce
solo nell'area interessata
dall'iniezione

somministrazione "sistemica"
di una soluzione contenente
un farmaco come la cocaina.

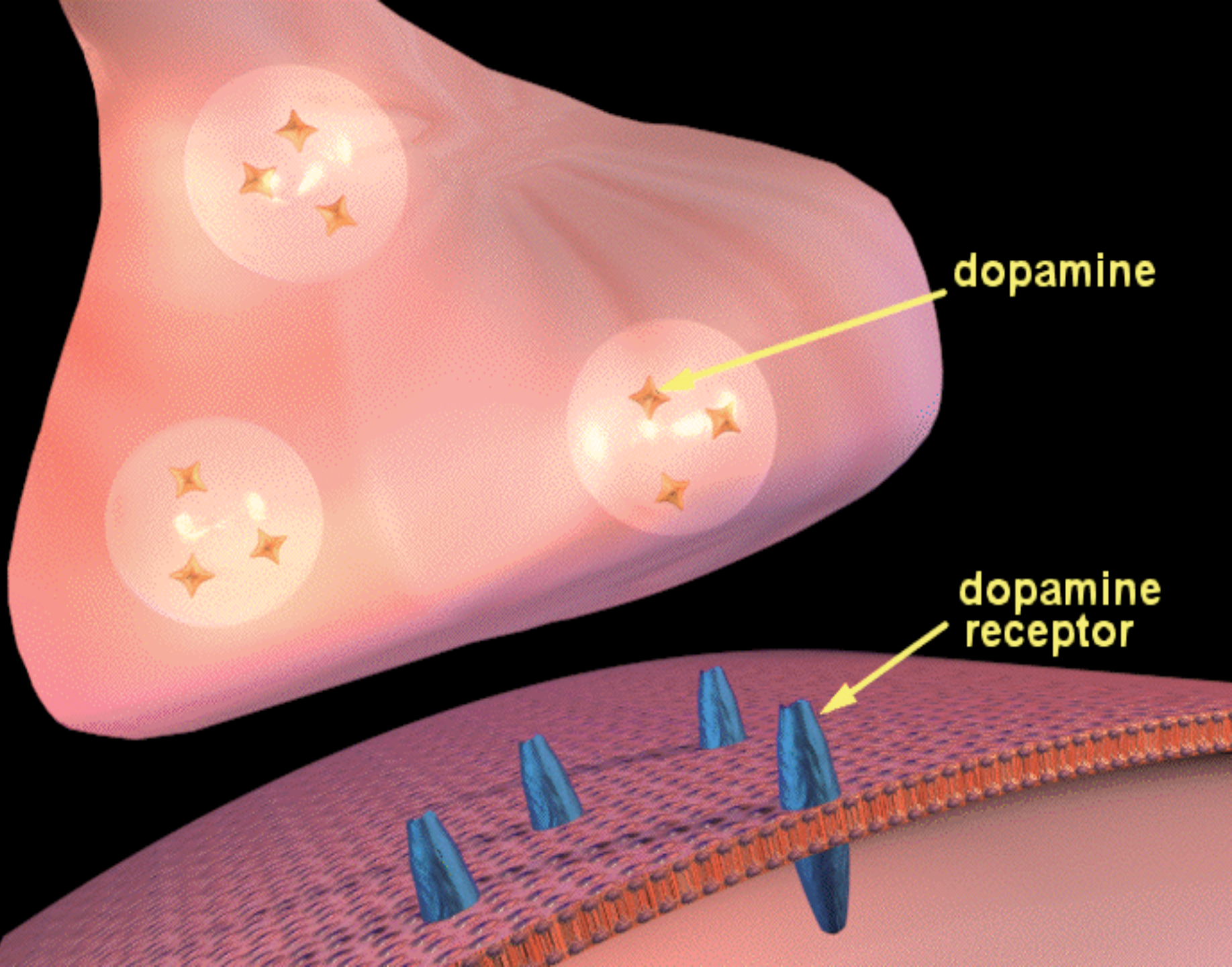
il principio attivo diffonde
nell'intero cervello attraverso
la circolazione ematica

classi delle sostanze di abuso

- Nicotina
- Etanolo
- Stimolanti
 - Cocaina
 - Anfetamine e altre droghe di sintesi
- Oppioidi
 - Eroina
 - Morfina
- Cannabinoidi

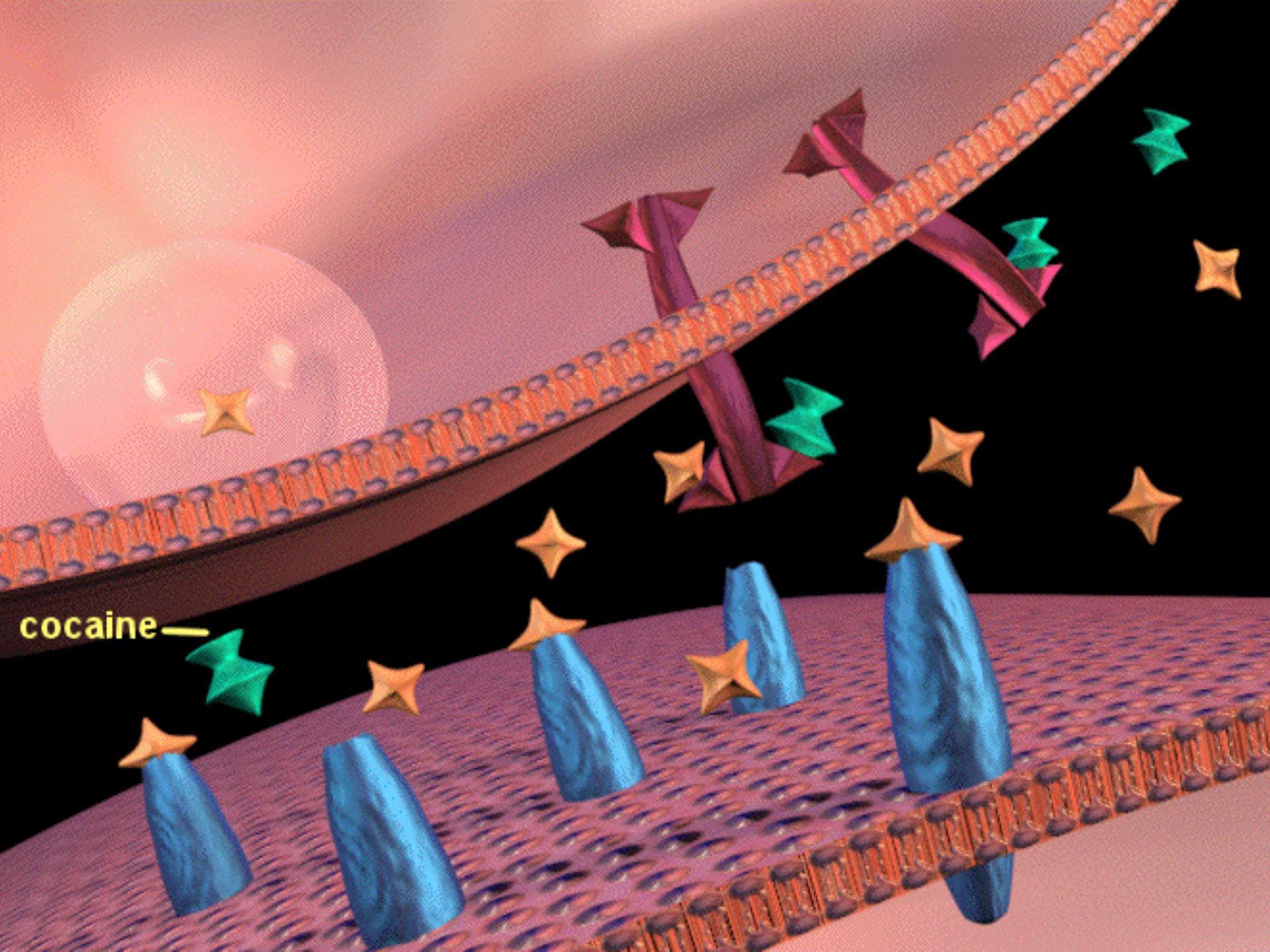
ruolo del sistema dopaminergico

- ◆ attraverso una varietà di meccanismi, tutte le cosiddette droghe provocano un'attivazione anomala del circuito della ricompensa, caratterizzata da un'eccesso di attività dopaminergica

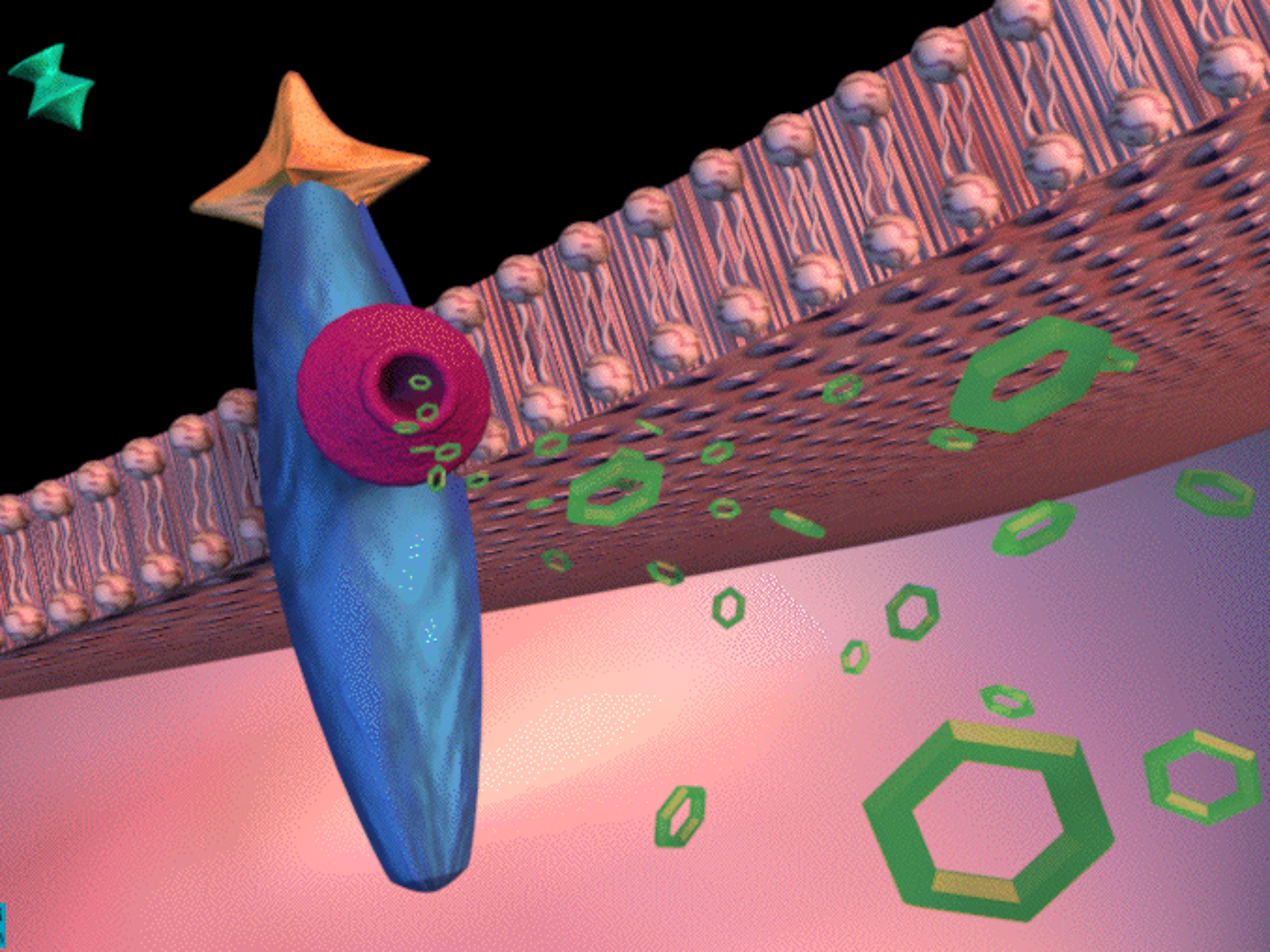


dopamine

dopamine
receptor



cocaine —



Le sostanze d'abuso diventano bisogni primari



dall'uso all'abuso

due tipi di “memoria”

plasticità
sinaptica
associativa

abitudini
(*habits*)

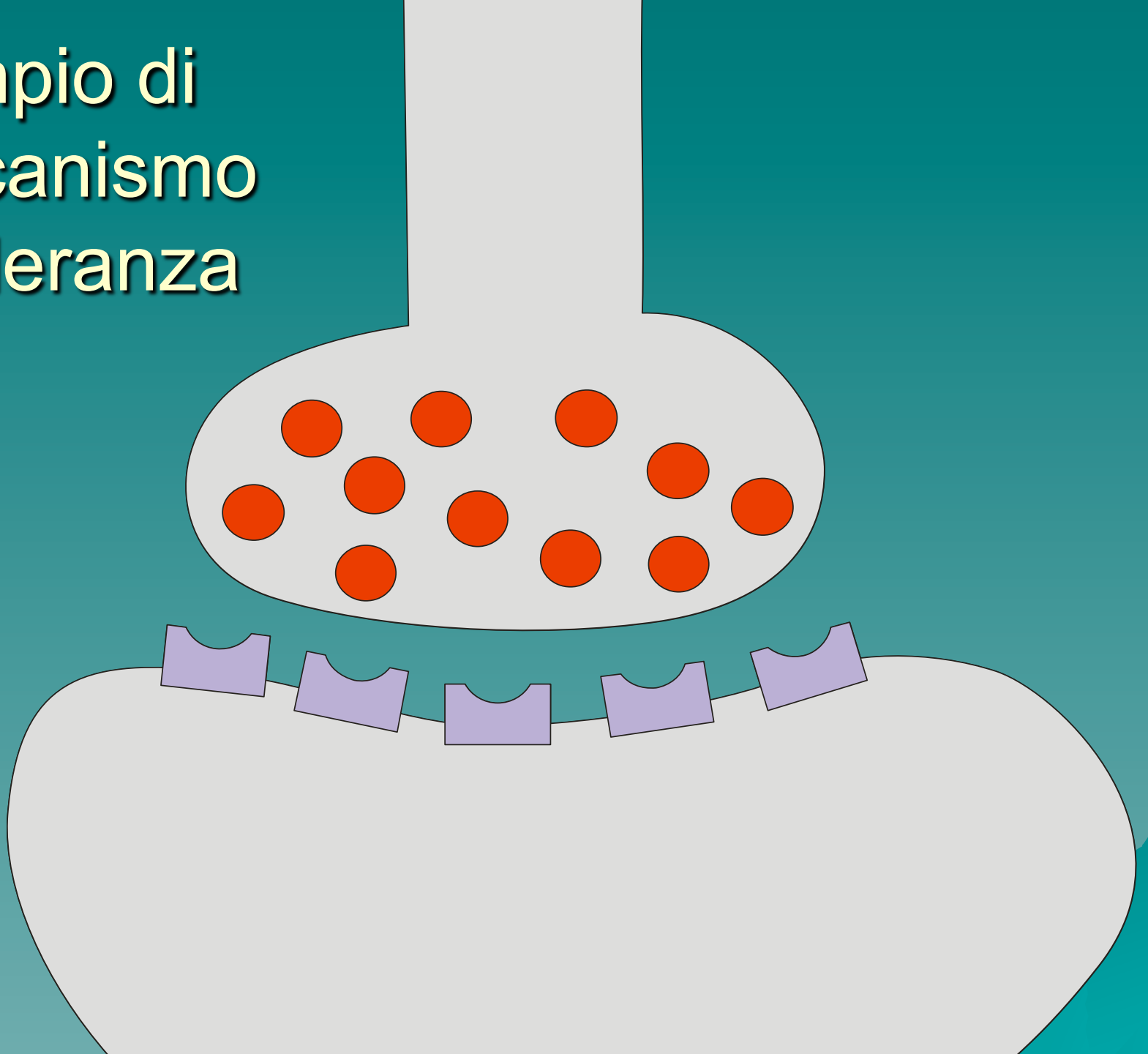
abituazione

adattamenti
non associativi

sensibilizzazione



esempio di
meccanismo
di tolleranza



tolleranza o assuefazione

- ◆ In seguito a esposizione prolungata, l'organismo non risponde più alla sostanza come all'inizio
- ◆ Per ottenere lo stesso effetto sono necessarie dosi maggiori della sostanza

sensibilizzazione

- ◆ La risposta dell'organismo cresce d'intensità con l'esposizione ripetuta

Molte sostanze possono dare luogo sia a tolleranza che a sensibilizzazione

dipendenza

- ◆ L'organismo reagisce alla presenza prolungata della sostanza *incorporandola* nei suoi meccanismi omeostatici
- ◆ L'improvvisa sottrazione della sostanza provoca uno scompenso in tali meccanismi che dà luogo a un insieme di sintomi:
 - **Sindrome di astinenza**

addiction

- ◆ Uno stato dell'organismo caratterizzato da comportamenti compulsivi, finalizzati all'assunzione di una certa sostanza
- ◆ La capacità di controllare tali comportamenti e di limitare l'assunzione della sostanza è diminuita o abolita anche a costo di...



tolleranza o
assuefazione



dipendenza

withdrawal
(s. astinenza)

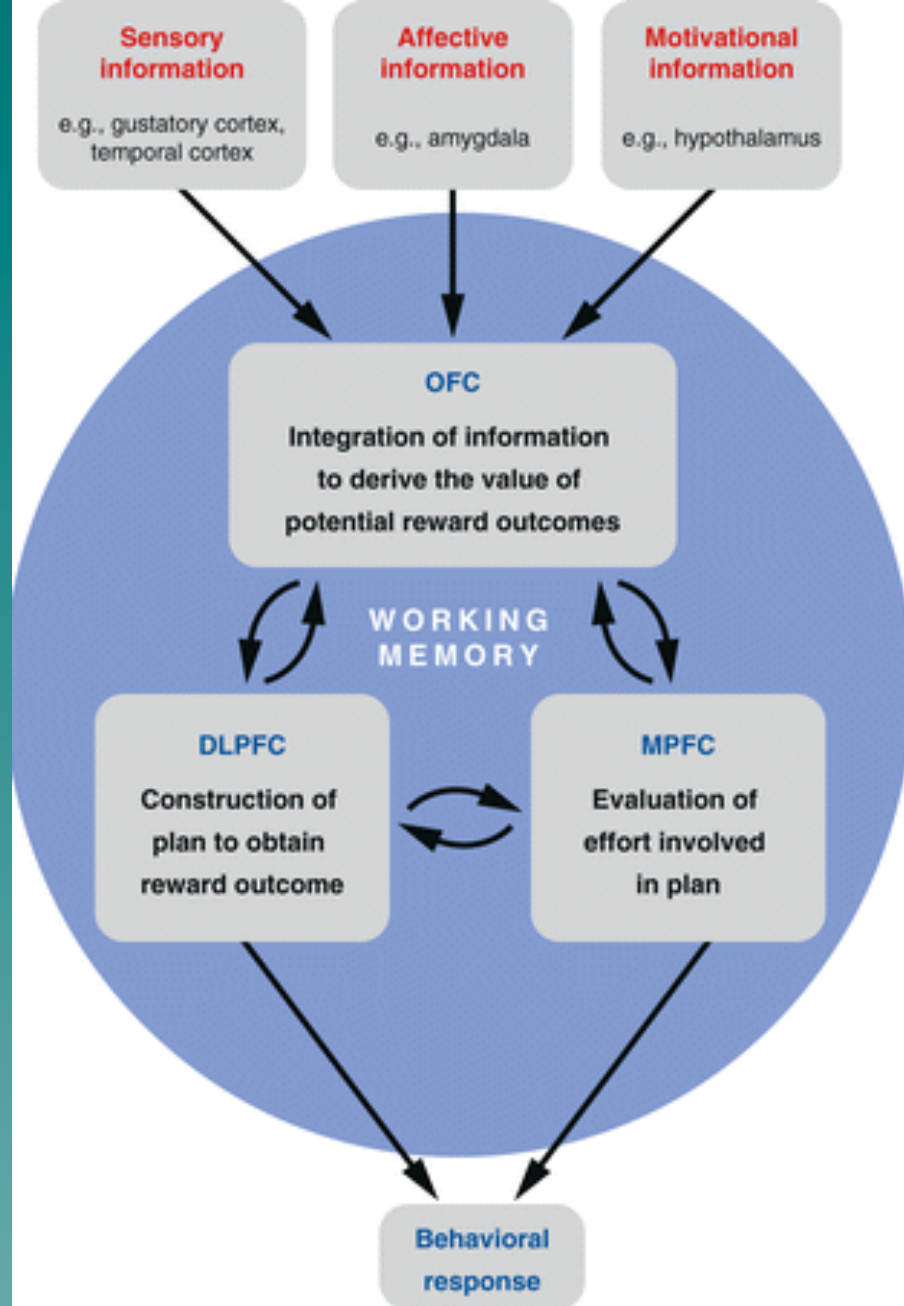
apprendimento
associativo



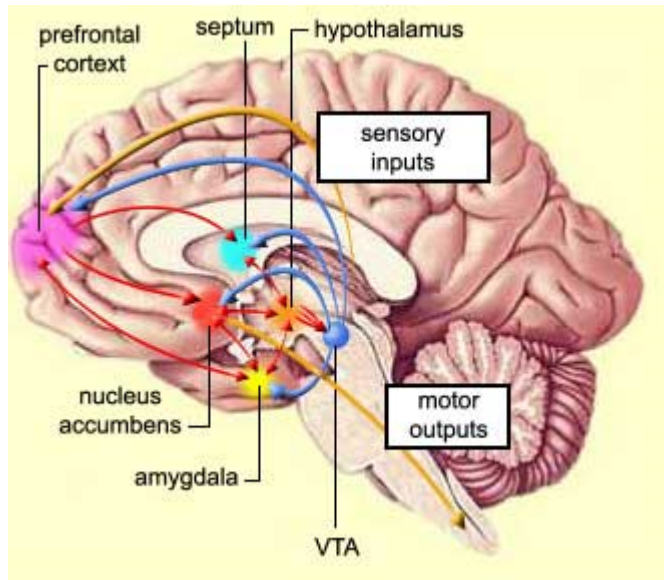
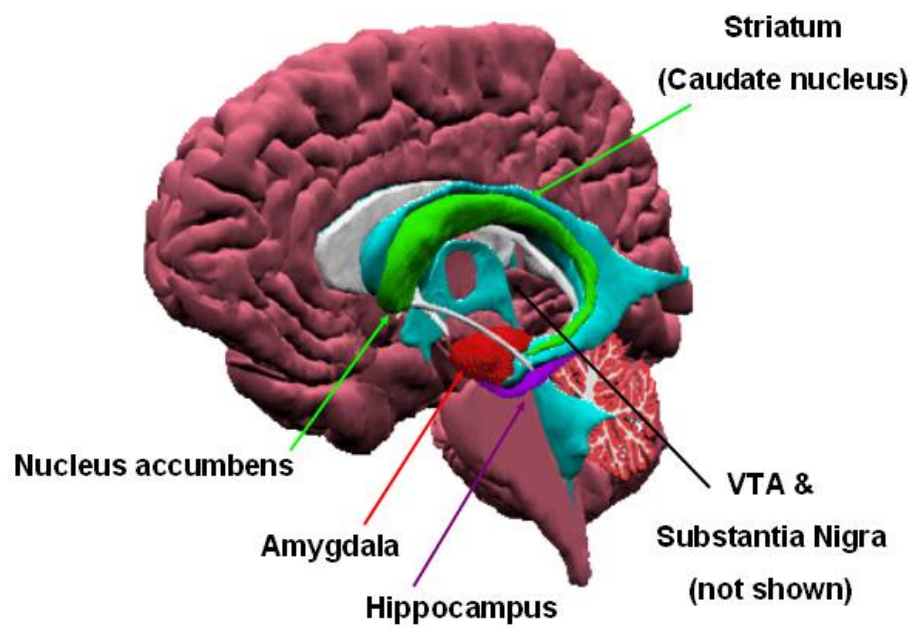
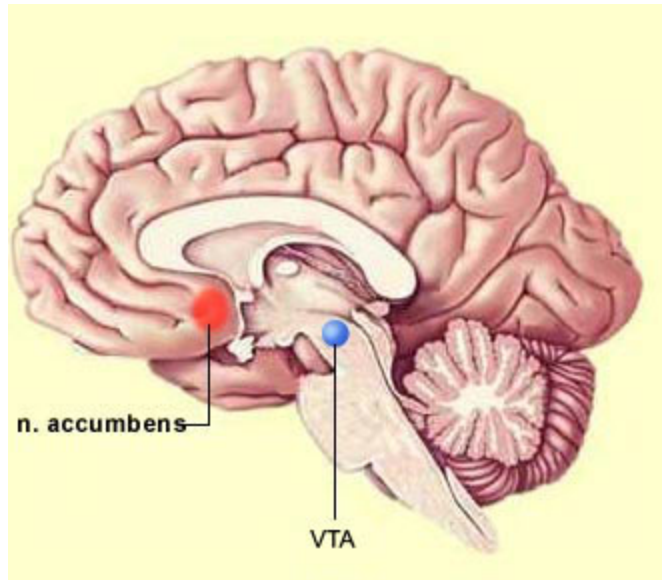
addiction

ricerca e uso
compulsivo

ricadute



Riassumendo



When the cortex has received and processed a sensory stimulus indicating a reward, it sends a signal announcing this reward to a particular part of the midbrain—the [ventral tegmental area \(VTA\)](#)—whose activity then increases. The VTA then releases [dopamine](#) not only into the nucleus accumbens, but also into the septum, [the amygdala](#), and the prefrontal cortex. The nucleus accumbens then activates the individual's motor functions, while the prefrontal cortex focuses his or her attention. These regions are connected by what is called the pleasure or reward bundle. In neuroanatomical terms, this bundle is part of the **medial forebrain bundle (MFB)**, whose activation leads to the repetition of the gratifying action to strengthen the associated pathways in the brain. First described by James Olds and Peter Milner in the early 1960s, the MFB is a bundle of axons that originates in the reticular formation, crosses the ventral tegmental area, passes through the lateral hypothalamus, and continues into the nucleus accumbens as well as the amygdala, the septum, and the prefrontal cortex. The MFB is composed of ascending and descending pathways, including most of the pathways that use monoamines as a neurotransmitter. The [mesocorticolimbic dopaminergic system](#) is one of its main components. Consequently, the reward circuit [and the punishment circuit](#) can be said to supply most of the necessary motivation for most of our behaviours.