

## **Sviluppo di un modello neurocomputazionale dei Gangli della Base, per lo studio dell'impatto delle emozioni sulla memoria**

**Tutor: Prof.ssa Giovanna Calandra Buonaura**

**Co-tutor: Prof. Mauro Ursino**

La capacità di aggiornare il proprio comportamento è un aspetto fondamentale dell'adattamento sociale, che risulta alterato nella malattia di Parkinson. I compiti di apprendimento inverso (Reversal Learning), in cui il soggetto viene ricompensato per aver selezionato uno stimolo fino al raggiungimento di un certo livello di prestazione, dopodiché la contingenza della ricompensa si inverte, sono spesso utilizzati per valutare questa capacità di modificare il comportamento. Non è tuttavia ancora chiaro come questa flessibilità comportamentale sia modificata dalle emozioni e dalla valenza delle azioni eseguite, e come tali effetti impattino in soggetti normali (controllo) e parkinsoniani.

I modelli neurocomputazionali, ispirati alle neuroscienze, possono svolgere un ruolo assai importante nell'analizzare tali fenomeni, mettendo in evidenza i meccanismi neurali coinvolti e fornendo indicazioni quantitative per la valutazione dei singoli pazienti.

In tale ambito, la presente attività si inserisce, all'interno del progetto PRIN2022 "The effect of emotions on associative memory in Parkinson disease: from behavioral to computational approach" (responsabile Prof. Pietro Cortelli)

La prima parte del progetto riguarderà la modifica di un modello neurocomputazionale dei gangli della base, sviluppato dal Prof. Ursino negli anni precedenti (1-3), con lo scopo di studiare l'effetto delle emozioni e della valenza del contesto sulla scelta delle azioni. Diversi lavori recenti (4-6) suggeriscono che la valenza di un'azione, e l'impatto emotivo del contesto in cui l'azione si svolge, possono modulare la concentrazione di alcuni neurotrasmettitori (in particolare il valore tonico della dopamina e la norepinefrina) influenzando in tal modo il funzionamento dei gangli della base. Tali effetti saranno inseriti nel modello, cercando di simulare inizialmente alcuni risultati di letteratura riguardanti test di apprendimento inverso (reversal learning) sia deterministico che probabilistico (7-9). Le simulazioni riguarderanno sia soggetti sani, sia pazienti Parkinsoniani con Levodopa ON o OFF.

Dopo questa preliminare validazione, il modello sarà usato per simulare i risultati di test effettuati (su soggetti sani e pazienti ON e OFF) presso le unità di Bologna (Prof. Cortelli, Prof.ssa Calandra Buonaura) e l'unità di Genova (Prof.ssa Pelosin). A tale scopo, saranno anche messe a punto tecniche di stima automatica dei parametri del modello, per ottimizzare i risultati su singoli soggetti tenendo conto della variabilità individuale.

Le attività precedenti (modifiche al modello, simulazione e stima dei parametri), saranno prevalentemente svolte presso il Dipartimento di Ingegneria dell'Energia Elettrica e dell'Informazione "Guglielmo Marconi" - DEI - con il contributo del Prof. Ursino, e pertanto la sede di attività dell'assegnista è prevista in tale Dipartimento. Sarà utilizzato il software Matlab, disponibile presso l'Università di Bologna.

Ovviamente, l'attività sarà condotta in stretta collaborazione in con gli altri centri partecipanti al summenzionato progetto PRIN2022, ovvero con il Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie (DIBINEM) dell'Università di Bologna, l'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, e il Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-infantili (DINOEMI) dell'Università di Genova, che forniranno i dati originali da esaminare e metteranno a punto il set-up sperimentale.

## **Piano di attività**

Il piano di attività sarà articolato nei seguenti passi:

- I. Revisione della letteratura per identificare gli avanzamenti più recenti nell'ambito del ruolo dell'emozione e della valenza sui gangli della base e sulla flessibilità comportamentale.
- II. Modifica del modello neurocomputazionale dei gangli della base, sviluppato in anni precedenti.
- III. Simulazioni preliminare del modello in ambiente Matlab per riprodurre dati di letteratura.
- IV. Colloqui frequenti e scambi di informazione sull'attività sperimentale svolta nei centri clinici di Bologna e Genova.
- V. Simulazione di dati ottenuti dalle Unità di Bologna e Genova, attraverso nuovi test di reversal learning condotti ad hoc, su soggetti di controllo e Parkinsonini con levodopa ON e OFF.
- VI. Sviluppo di tecniche automatiche di identificazione dei parametri, per individualizzare il modello su singoli soggetti. Data la complessità di questo aspetto, si ritiene di poter fornire risultati preliminari ma comunque indicativi.
- VII. Partecipazione a congressi internazionali per la presentazione dei risultati.
- VIII. Pubblicazioni su riviste internazionali con impact factor.

## **Bibliografia essenziale**

1. C. Baston, M. Ursino, A Biologically Inspired Computational Model of Basal Ganglia in Action Selection. *Comput. Intell. Neurosci.* **2015**, 187417 (2015).
2. M. Ursino, *et al.*, Mathematical modeling and parameter estimation of levodopa motor response in patients with parkinson disease. *PLoS ONE* **15**, e0229729 (2020).
3. M. Schirru, F. Véronneau-Veilleux, F. Nekka, M. Ursino, Phasic Dopamine Changes and Hebbian Mechanisms during Probabilistic Reversal Learning in Striatal Circuits: A Computational Study. *Int J Mol Sci* **23**, 3452 (2022).
4. Y. Niv, N. D. Daw, D. Joel, P. Dayan, Tonic dopamine: opportunity costs and the control of response vigor. *Psychopharmacology (Berl)* **191**, 507–520 (2007).
5. F. Rigoli, *et al.*, Dopamine Increases a Value-Independent Gambling Propensity. *Neuropsychopharmacology* **41**, 2658–2667 (2016).
6. B. T. Saunders, J. M. Richard, E. B. Margolis, P. H. Janak, Dopamine neurons create Pavlovian conditioned stimuli with circuit-defined motivational properties. *Nat Neurosci* **21**, 1072–1083 (2018).
7. R. Cools, R. A. Barker, B. J. Sahakian, T. W. Robbins, Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb Cortex* **11**, 1136–1143 (2001).
8. R. Cools, L. Altamirano, M. D'Esposito, Reversal learning in Parkinson's disease depends on medication status and outcome valence. *Neuropsychologia* **44**, 1663–1673 (2006).
9. R. Cools, *et al.*, Striatal dopamine predicts outcome-specific reversal learning and its sensitivity to dopaminergic drug administration. *J Neurosci* **29**, 1538–1543 (2009).