

SM

- Sensibilizzazione del “wanting”
  - Le evidenze viste sinora supportano l’idea principale della teoria della salienza o sensibilizzazione motivazionale
  - Tuttavia, per esser sicuri che il desiderio viscerale per un *reward* (come per la droga) nasca dalla sensibilizzazione e dalla percezione di un CS del *reward*, devono essere escluse spiegazioni alternative
  - Bisogna cioè escludere che la compulsione sia determinata dal fatto che:
    - il CS alteri aspetti edonici del *reward*
    - il CS crei aspettative cognitive del *reward*
    - il CS inneschi abitudini
    - il CS funzioni come un *reward* condizionato

1

SM

The Journal of Neuroscience, November 1, 2000, 20(21):8122-8130

**Intra-Accumbens Amphetamine Increases the Conditioned Incentive Salience of Sucrose Reward: Enhancement of Reward “Wanting” without Enhanced “Liking” or Response Reinforcement**

Cindy L. Wyvell and Kent C. Berridge  
 Department of Psychology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan 48109

- Il lavoro di Wyvell & Berridge (2000): il razionale
  - Gli autori combinano l’iniezione di anfetamina nel NAcc per produrre un rilascio amplificato di DA, come avviene nella sensibilizzazione, con un paradigma del tipo PIT (Pavlovian Instrumental Transfer)
  - Questo gli consente di valutare l’impatto di un CS nel generare desiderio viscerale per un reward (US) in una condizione analoga alla sensibilizzazione

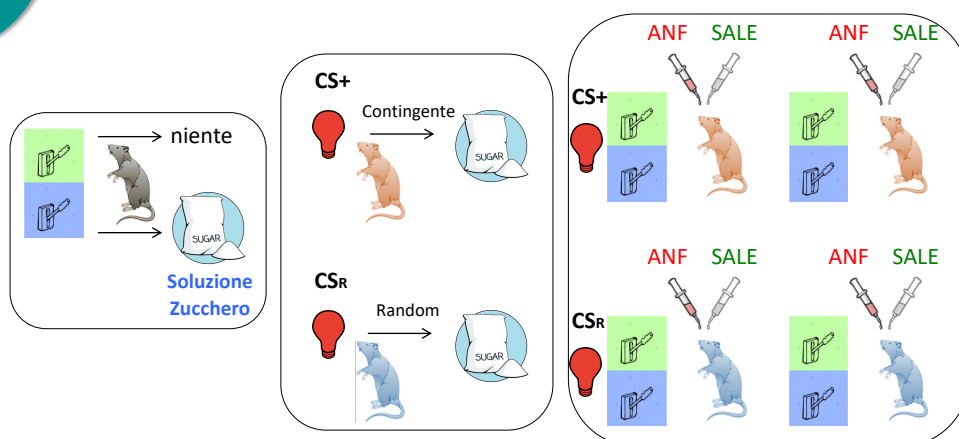
2

# SM

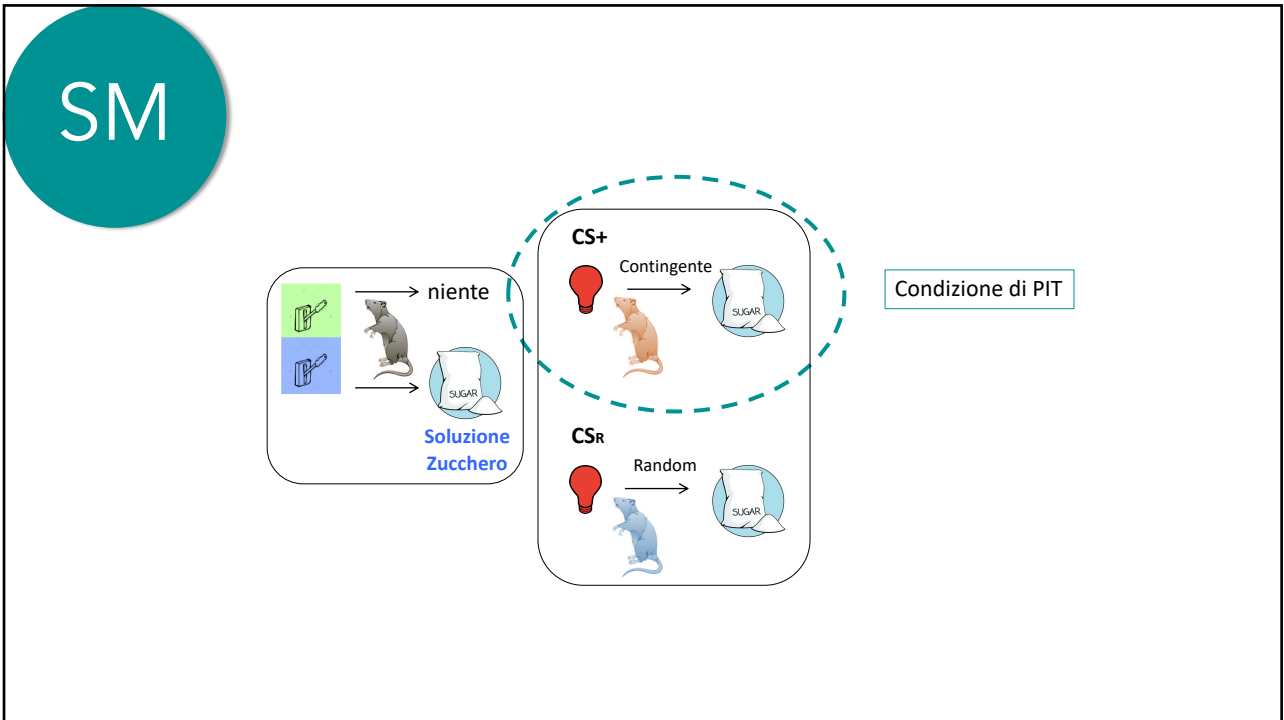
- Il lavoro di Wyvell & Berridge (2000): il paradigma
  - Prima fase: condizionamento strumentale, con due leve
    - solo la pressione di una porta allo zucchero
  - Seconda fase: condizionamento pavloviano per due gruppi di ratti
    - per un gruppo una luce (CS+) precede sistematicamente lo zucchero (condizionamento), per l'altro gruppo la luce (CSR) viene data in modo random, e quindi non è predittiva dello zucchero (no condizionamento)
  - Terza fase: test in estinzione con paradigma PIT (Pavlovian Instrumental Transfer)
    - ai ratti, in momenti diversi, viene iniettata l'anfetamina o una salina di controllo

3

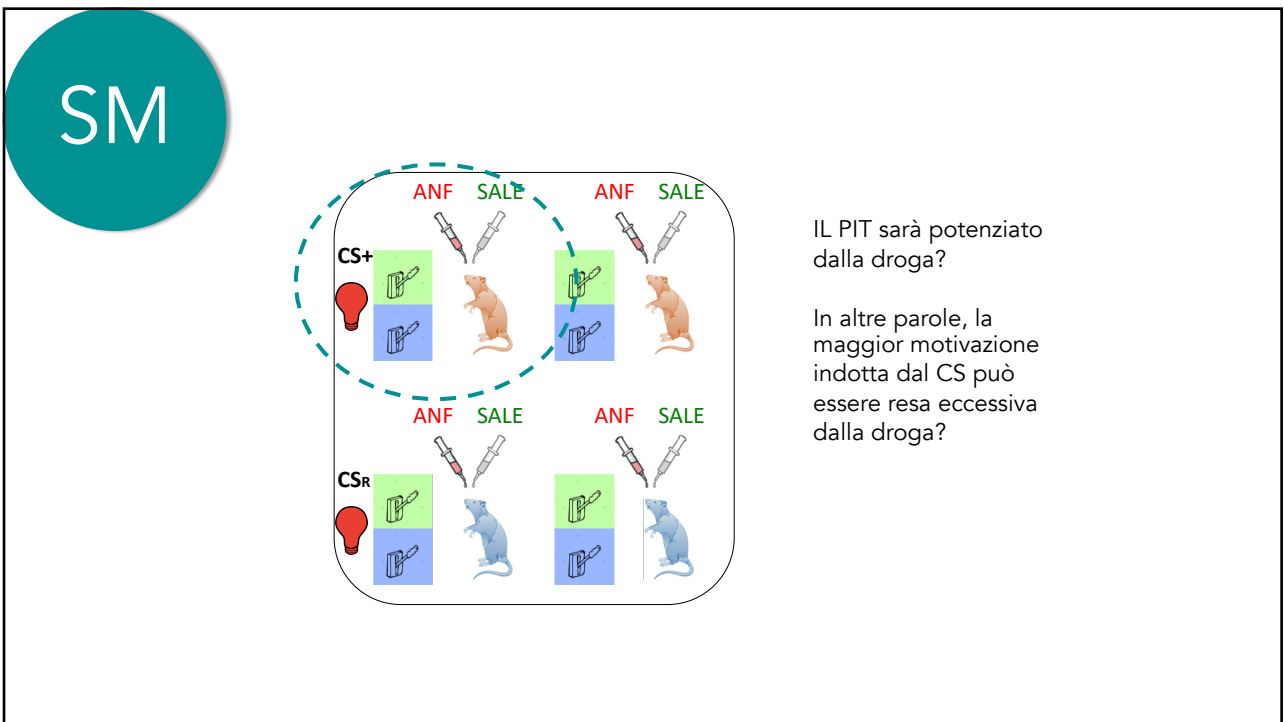
# SM



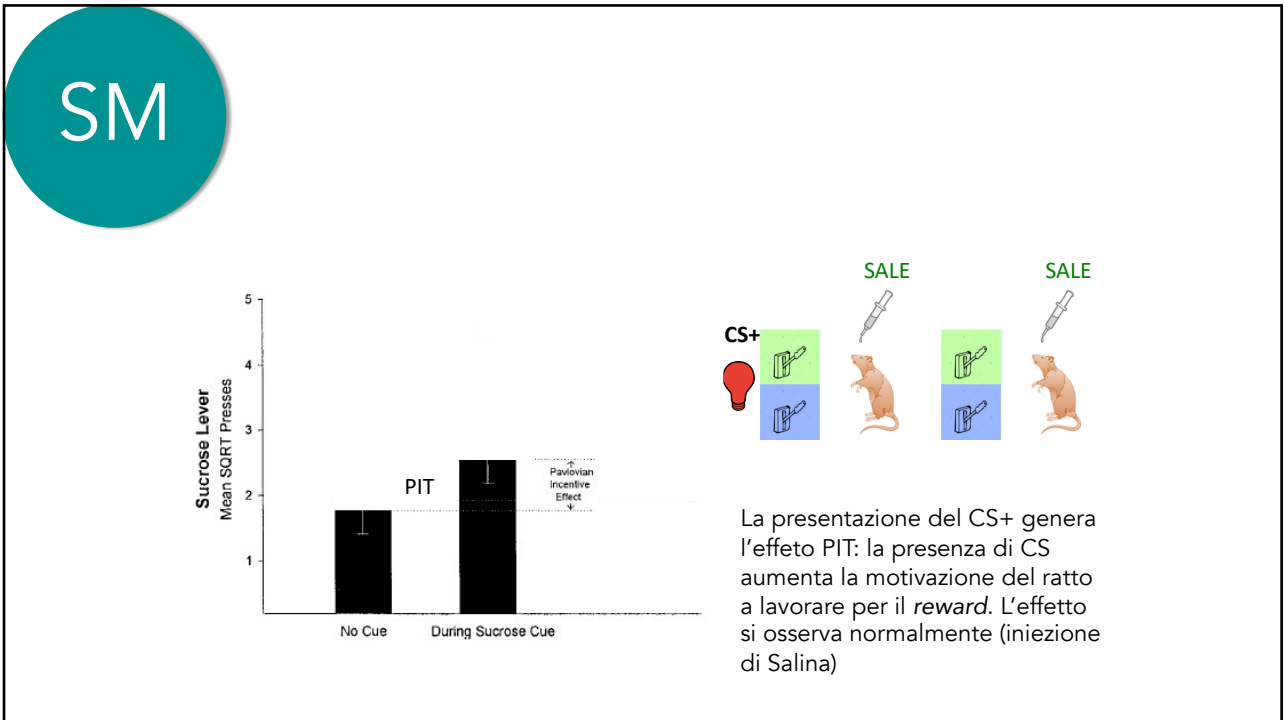
4



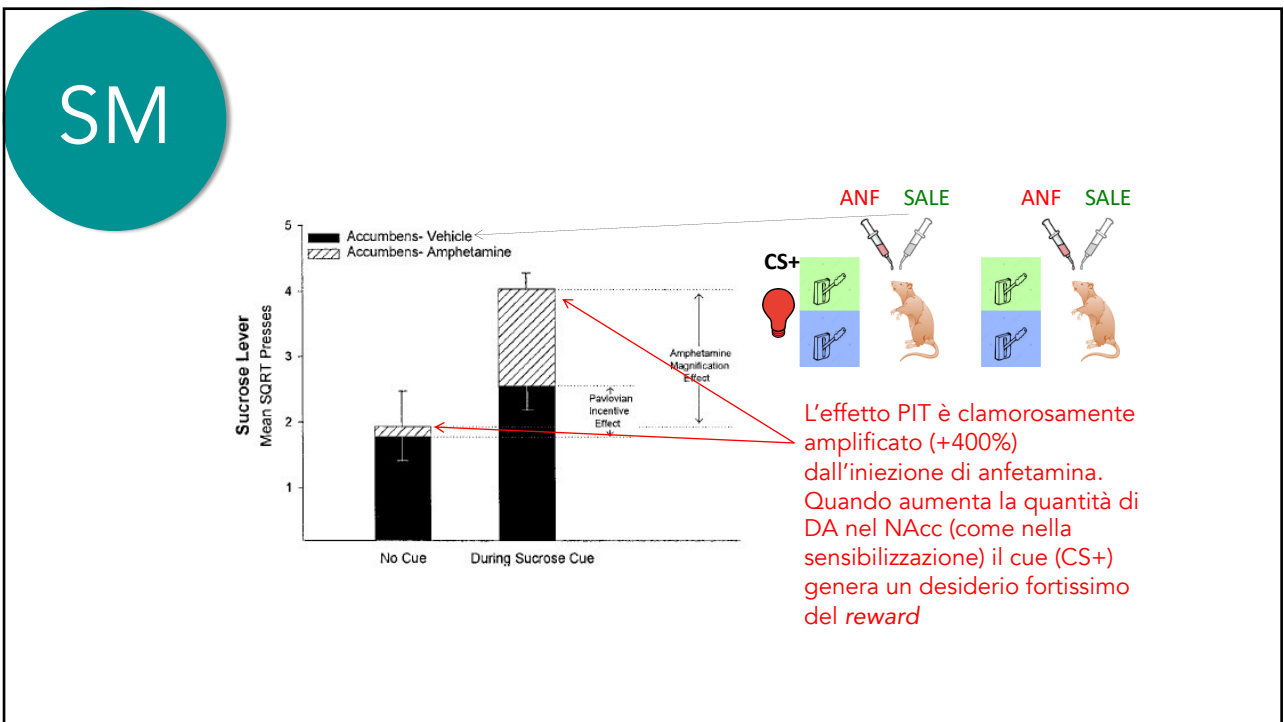
5



6



7



8

SM

**A** Sucrose Lever

Mean SQRT Presses in 2.5 Min

Dose of Accumbens Amphetamine ( $\mu\text{g}$ )

NB: tralasciare le condizioni No Cues

L'effetto di *wanting* è specifico per il gruppo CS+. Vale a dire che solo il CS che era predittivo, e aveva quindi prodotto condizionamento classico, è in grado di generare il desiderio (qui rappresentato dalla pressione della leva) per il suo US (zucchero) associato

ANF

CS+

ANF

CSR

9

SM

**A** Sucrose Lever

**B** Control Lever

Mean SQRT Presses in 2.5 Min

Dose of Accumbens Amphetamine ( $\mu\text{g}$ )

NB: tralasciare le condizioni No Cues

Nessun effetto (generico) dell'anfetamina visto che non viene modulata la pressione della leva di controllo

ANF

CS+

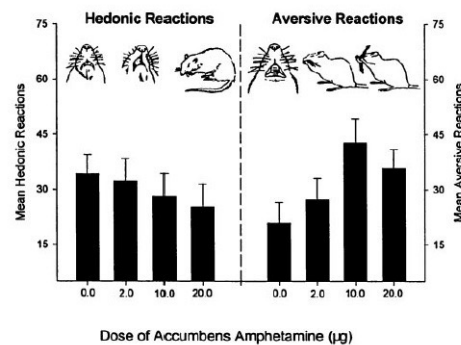
ANF

CSR

10

SM

I risultati appena visti possono essere spiegati dal fatto che la droga rendeva più piacevole lo zucchero?



La risposta è NO:  
dissociazione tra *wanting* e *liking*

11

SM

- Il lavoro di Wyvell & Berridge (2000): conclusioni
  - La microiniezione di anfetamina nel NAcc aumenta la capacità di un *cue* Pavloviano di potenziare il lavoro che l'animale è disposto a fare per ottenere il *reward*
  - Questo effetto è specifico per il CS+, predittivo del *reward*, ed è specifico per la leva associata al *reward*
  - Quindi, dopo l'aumento del livello di DA nel NAcc, simile a quello prodotto dalla sensibilizzazione, un CS del *reward* è in grado di innescare nel ratto un desiderio viscerale di ottenerlo, come evidenziato dalla pressione ossessiva della leva

12

SM

- Il lavoro di Wyvell & Berridge (2000): conclusioni
  - I risultati non possono essere spiegati
    - Da alterazioni edoniche elicitate dal CS e prodotte dall'anfetamina (vedi Exp 2), visto che l'anfetamina non altera neppure la reazione al *reward* (lo zucchero)
    - Dal fatto che l'anfetamina altera le proprietà del *reward*, dato che il test è effettuato in estinzione
    - Da potenziamento di abitudini, visto che il CS+ diventa tale durante il condizionamento pavloviano
    - Dal fatto che il CS+ funziona come un *reward* condizionato, dato che è presentato prima della risposta

13

SM

## IN PILLOLE

- Individuano due meccanismi che combinandosi assieme danno luogo alla dipendenza:
  - Uno neurale, di sensibilizzazione
  - Uno psicologico, di condizionamento Pavloviano
- Le sostanze che creano dipendenza condividono la capacità di produrre adattamenti a lungo termine (plasticità maladattiva) in alcuni sistemi neurali. *In sostanza le droghe possono cambiare il cervello!*
- I sistemi cerebrali soggetti ad alterazione sono quelli normalmente coinvolti nei processi che controllano la salienza motivazione (cioè capacità di indurre motivazione) dei *reward* naturali
- Nella dipendenza questi circuiti neurali vanno incontro ad adattamenti critici che li rendono super rispondenti alle droghe, ma anche agli stimoli collegati alle droghe

14

## SM

## IN PILLOLE

- I sistemi sensibilizzati NON mediano l'aspetto edonico del reward, ma solo quello legato al desiderio o motivazione, detto "wanting"
- Una volta che il sistema di salienza motivazionale ("wanting") è ipersensibilizzato, risponde in modo esagerato ad alcuni stimoli ambientali collegati alla droga, che così assumono una forza motivazionale spropositata, dando luogo alla ricerca compulsiva (super motivazione) e quindi alla dipendenza

15

## SM

## IN PILLOLE

- I circuiti (NAcc) che regolano la risposta di desiderio hanno una risposta forte (simile agli effetti della sensibilizzazione) anche quando c'è uno stato di attivazione fisiologica normale, come ad esempio la fame o la sete
  - **Questi stati di attivazione fisiologica sensibilizzano il circuito motivazionale solo in modo temporaneo, rendendo saliente il reward e CS legati al reward**
    - E' soprattutto quando ho fame che l'insegna della pizzeria mi fa nascere il desiderio di pizza

16



SM

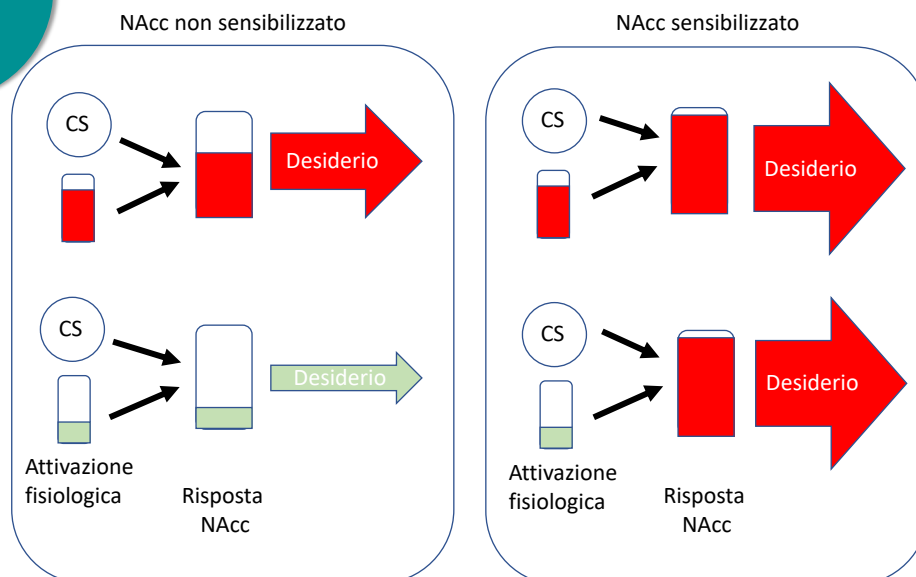
## IN PILLOLE

- L'effetto delle droghe è quello di **sensibilizzare in modo permanente** i circuiti della motivazione o desiderio
  - Questo comporta che CS ambientali possono innescare un desiderio incontrollato anche quando non c'è uno squilibrio fisiologico da ripristinare (cioè non ci sono sintomi da astinenza)
    - Si ricordi che questo avviene in misura minore anche in condizioni normali, quando il profumo della pasticceria ci fa venir voglia di dolci anche se abbiamo appena mangiato

17

SM

## IN PILLOLE



18

SM

## IN PILLOLE

## Sensibilizzazione da droghe

- E' prodotta da anfetamine, cocaina, oppiacei (eroina, morfina), alcol, nicotina
- E' maggiore se la droga è assunta rapidamente, in modo intermittente, e in dosi progressive
- **La sensibilizzazione è molto persistente!!!**
  - Può durare mesi o anche anni, e questo può spiegare perché le ricadute avvengono anche dopo molti mesi di disintossicazione
- E modulata da fattori genetici, ambientali, e da stress

19

SM

## IN PILLOLE

## Sensibilizzazione da droghe

- Le droghe che producono dipendenza sensibilizzano principalmente due risposte:
  - **Psicomotoria** (si ricordi lo studio di Anagnostaras & Robinson, 1996)
  - **Il desiderio viscerale** (Salienza motivazionale)
- Le droghe possono anche produrre effetti di cross-sensibilizzazione
  - Per esempio, la cocaina può sensibilizzare all'alcol
  - La droga può rendere ipersensibili allo stress, ma anche viceversa

20

SM

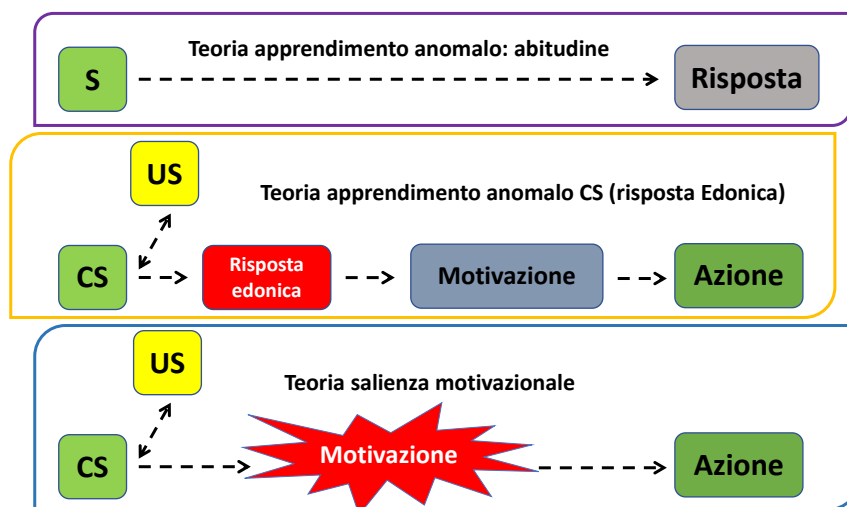
## IN PILLOLE

## Sensibilizzazione psicomotoria

- Tra gli effetti psicomotori che possono essere sensibilizzati dalle droga troviamo
  - Aumento dello stato di attivazione (arousal)
  - Attenzione
  - Attività motoria (agitazione)
  - Locomozione e esplorazione
  - Approccio
  - Movimenti stereotipati

21

## Dipendenza: teorie a confronto



22