



1

SM ALIENZA MOTIVAZIONALE

- Teoria della salienza o sensibilizzazione motivazionale
 - Questa teoria, nota come “INCENTIVE SALIENCE” o “INCENTIVE SENSITIZATION” è stata proposta da Robinson & Berridge (1993, 2000, 2003; si veda anche Berridge & Robinson 1995, 1998), e offre una prospettiva differente per quanto riguarda lo sviluppo di dipendenza dalla droga
 - Gli autori notano che la teoria edonica (ricerca di piacere o evitamento del malessere), così come quella dell’apprendimento anomalo (abitudine o edonia condizionata), non sembrano in grado di spiegare in modo convincente la dipendenza

2



SM

- Si conosceva già alcuni aspetti critici
 - la ricompensa può funzionare come rinforzo riducendo la pulsione, e quindi riducendo anche la motivazione, ma:
- Olds e Miller (1954) scoprirono che i ratti erano molto motivati ad auto-stimolarsi elettricamente i centri del piacere nel cervello (Ipotalamo laterale e Nucleo Accumbens)
- la motivazione ad auto-stimolarsi non dipendeva da nessuna pulsione per ridurre una deviazione da uno stato di omeostasi

3



SM

1970, Patient B-19

- 24 anni, omosessuale, trascorsi di droga, epilessia e depressione
- Cura? Dr. Robert G. Heath @ Tulane University in New Orleans applica l'elettrostimolazione del circuito del piacere
 - Libero di azionarlo
 - "On one occasion he stimulated his septal region 1,200 times" during a three-hour period, Heath wrote, "on another occasion 1,500 times, and on a third occasion 900 times. He protested each time the unit was taken from him."
 - Provava eccitamento anche per le donne

4

SM

- MA non ha mai usato aggettivi come "fantastic", "amazing", "wonderful" per riferirsi a come si sentiva azionando gli elettrodi
 - In effetti, sembrava che l'esperienza non gli piacesse affatto
- Quindi perché continuava incessantemente a premere il pulsante o protestava quando era tolto?

5

SM

- NON PIACEVA MA LO VOLEVA
- Pensatela dal punto di vista dei geni: è importante che il sesso o il cibo piaccia?
 - È più fondamentale che vogliamo fare sesso o vogliamo procacciare cibo

6

SM

Desiderio vs piacere

- 1 Non c'è dubbio che di solito il desiderio (viscerale o consapevole) correla con il piacere
- 2 Abbiamo già visto il lavoro di Lamb et al. (1991), in cui gli autori hanno dimostrato che le persone sono disposte a lavorare per dosi di morfina così basse da non produrre effetti piacevoli
- 3 Vediamo quello di Winkelman et al. (2005)
- 4 E i risultati di alcuni esperimenti farmacologici condotti sui ratti da Berridge & Robinson (1998)

7

SM

- Un ulteriore lavoro di Winkelman et al. (2005) condotto sugli esseri umani dimostra che il desiderio di bere può essere manipolato senza che le persone ne siano consapevoli e senza che ci sia un cambiamento nel loro stato di attivazione emotiva

Unconscious Affective Reactions to Masked Happy Versus Angry Faces Influence Consumption Behavior and Judgments of Value

Piotr Winkelman
University of California–San Diego
 Kent C. Berridge
University of Michigan
 Julia L. Wilbarger
University of Wisconsin–Madison

8

SM

- I partecipanti devono eseguire un compito di classificazione di genere in merito a delle facce
- Prima della faccia target è presentata una faccia prime:
 - un gruppo vede un'espressione positiva
 - un un altro neutra
 - un altro negativa
- Alla fine del compito i soggetti sono invitati a versarsi da bere, e bere se lo desiderano, e a valutare il loro stato emotivo

Happy, Neutral or Angry (subliminal-16 msec) → Neutral Mask (visible-400 msec)

Gender Classification Task (8 trials)

Drink and Mood Task (counterbalanced)

9

SM

Le persone assetate si versano più liquido e ne consumano di più dopo un prime positivo

Consumption Behavior

| Condition | Pour (ml) | Drink (ml) |
|-----------|-----------|------------|
| Positive | ~40 | ~20 |
| Neutral | ~60 | ~30 |
| Negative | ~75 | ~45 |

Subjective Experience

| Condition | Mood (Positive) | Arousal (Moderate) |
|-----------|-----------------|--------------------|
| Positive | ~2.0 | ~0.5 |
| Neutral | ~2.5 | ~0.5 |
| Negative | ~1.8 | ~0.5 |

Le persone però non riportano cambiamenti di stato emotivo

10

SM

Il lavoro di Winkelman et al. (2005): conclusioni

- Si può aumentare il livello di attivazione di strutture del sistema limbico/ricompensa senza che la persona ne sia consapevole, e questa maggior attivazione si traduce in un aumento di desiderio di bere
- Si aumenta quindi il desiderio viscerale inconscio, senza che la persona abbia un desiderio consapevole di consumare una maggior quantità di bevanda
 - L'aumento nel consumo della sostanza non è nemmeno prodotto da uno stato emotivo alterato

11

SM

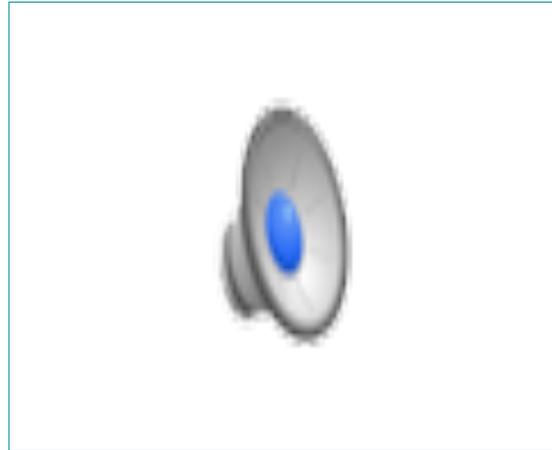


- Lo studio di Berridge & Robinson (1998): obiettivi e metodo
 - Verificare se la dopamina è il neurotrasmettitore del piacere o del desiderio
 - Attraverso la somministrazione di 6-OHDA (idrossidopamina) distruggono nei ratti il sistema dopaminergico del NAcc e del Corpo Striato (Caudato + Putamen)
 - Questo genera totale afagia (i ratti non provano più desiderio per gli alimenti), e quindi assenza di motivazione per il cibo
 - Ma a cosa è dovuta questa mancanza di desiderio per il cibo?
 - Se la DA è il neurotrasmettitore del piacere allora la mancanza di fame deve essere accompagnata da uno stato di anedonia, cioè insensibilità al gusto
 - Se invece la DA media solo il desiderio, allora pur in assenza di motivazione deve rimanere intatta la risposta edonica (piacere/spiacere)

12

SM

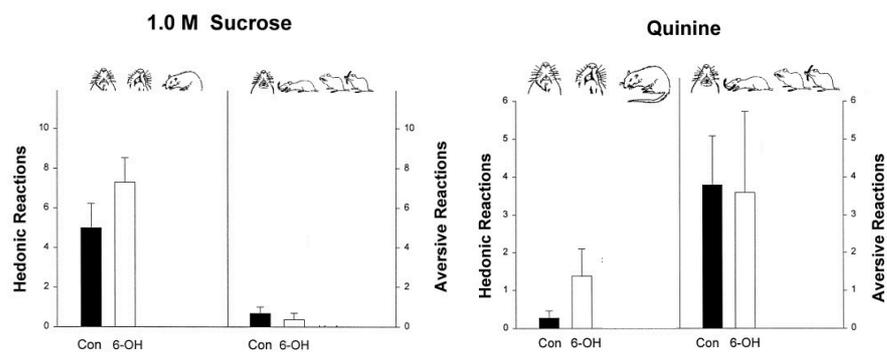
- Somministrano ai ratti due sostanze, una soluzione di zucchero (dolce) e una di chinina (amara), e verificano se i ratti mostrano piacere e disgusto per le due sostanze
- Per avere una misura della piacevolezza usano i "pattern di reattività al gusto", che sono risposte motorie simili in molte specie animali, come l'uomo e il ratto



13

SM

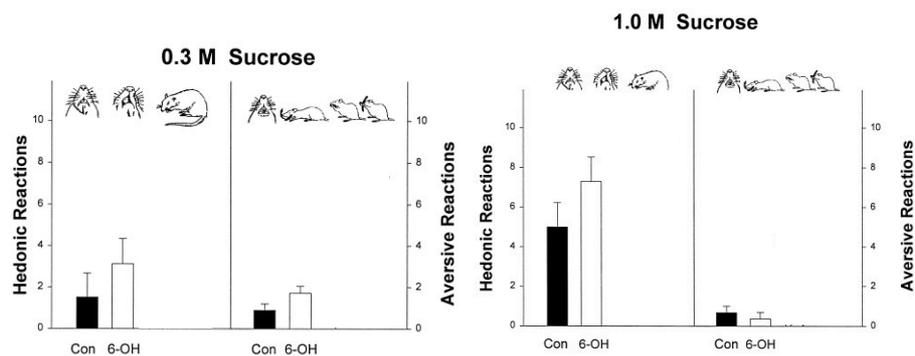
- Lo studio di Berridge & Robinson (1998): risultati
 - Anche i 6-OHDA discriminano tra dolce e amaro



14

SM

- Lo studio di Berridge & Robinson (1998): risultati
 - Anche i 6-OHDA apprezzano la dolcezza



15

SM

- Lo studio di Berridge & Robinson (1998): conclusioni
 - I ratti che hanno subito la distruzione del sistema DA mostrano reazioni edoniche appropriate agli stimoli
 - La DA non è quindi implicata negli stati edonici di piacere/disgusto
 - Questo risultato dimostra soprattutto che il sistema neurale del desiderio è distinto da quello del piacere. Infatti i ratti non desiderano il cibo, ma sanno apprezzarlo (piacere) se lo provano
- Piacere e desiderio, soprattutto se viscerale, non sono la stessa cosa
- sebbene i due stati cerebrali spesso correlano (vogliamo quello che ci piace), i due processi sono indipendenti.
- Questo significa che si può desiderare qualcosa che razionalmente diciamo di non volere o che dichiariamo non ci piaccia

16

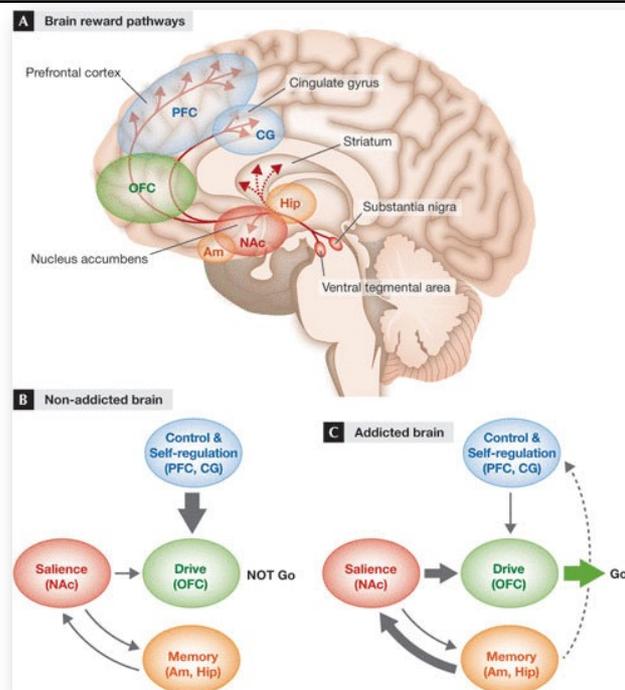
SM

- Quale può essere quindi la ragione per cui alcune persone ricercano in modo compulsivo la droga?
- Individuano quindi due meccanismi che combinandosi assieme danno luogo alla dipendenza:
 - Uno neurale, di sensibilizzazione
 - Uno psicologico, di condizionamento Pavloviano

Sensibilizzazione + Condizionamento S-S

17

SM



18



[...] *Invece le sensazioni piacevoli possono protrarsi lungamente senza produrre alcun effetto deprimente, anzi stimolando tutto il sistema a una maggiore attività. Si arriva perciò a concludere che la maggior parte degli esseri viventi, se non tutti, si sono sviluppati per selezione naturale in modo tale che si valgono delle sensazioni piacevoli come loro guida abituale. Abbiamo un esempio in noi stessi, nel piacere che deriva dall'attività, talvolta anche da grandi fatiche fisiche e psichiche, nel piacere che deriva dai pasti quotidiani, e in particolare dalla vita sociale e dall'amore verso la famiglia. [...]*

19

CRAVING VS WANTING

20

DSM-5
 Criterio A4, "Craving, o forte desiderio o spinta all'uso di xx"

ICD-11

"These experiences are often accompanied by a subjective sensation of urge or craving to use xxx. "

Alcohol dependence is a disorder of regulation of alcohol use arising from repeated or continuous use of alcohol. The characteristic feature is a strong internal drive to use alcohol, which is manifested by impaired ability to control use, increasing priority given to use over other activities and persistence of use despite harm or negative consequences. These experiences are often accompanied by a subjective sensation of urge or craving to use alcohol. Physiological features of dependence may also be present, including tolerance to the effects of alcohol, withdrawal symptoms following cessation or reduction in use of alcohol, or repeated use of alcohol or pharmacologically similar substances to prevent or alleviate withdrawal symptoms. The features of dependence are usually evident over a period of at least 12 months but the diagnosis may be made if alcohol use is continuous (daily or almost daily) for at least 3 months.



21

invigorate ongoing actions. We should note here that craving, in the context of this review, refers to the conscious subjective state of desire for rewards, often directly measured in human studies, while "craving", in quotations marks, refers to inferred implicit conditioned motivation. Importantly, conditioned motivational states need not reach conscious awareness to affect behavior or physiology (Childress et al., 2008).

22

FATE UN GOOGLE SEARCH

23



Psychopharmacology (1998) 138:159–166 © Springer-Verlag 1998

ORIGINAL INVESTIGATION

Peter J. Pierre · Paul Vezina

D₁ dopamine receptor blockade prevents the facilitation of amphetamine self-administration induced by prior exposure to the drug

- Sensibilizzazione del “wanting”
 - Il lavoro di Pierre & Vezina (1998): obiettivi
 - Dimostrare
 - che la sensibilizzazione alla cocaina si traduce in una disponibilità a lavorare per dosi successive molto piccole
 - che la sensibilizzazione è bloccata da un antagonista (Ant) dei recettori della DA (visto che è un eccessivo rilascio della DA a causare sensibilizzazione)
 - che gli effetti della sensibilizzazione variano tra gli individui, e sono più evidenti negli individui predisposti agli effetti psicomotori indotti dalla presenza di nuovi stimoli

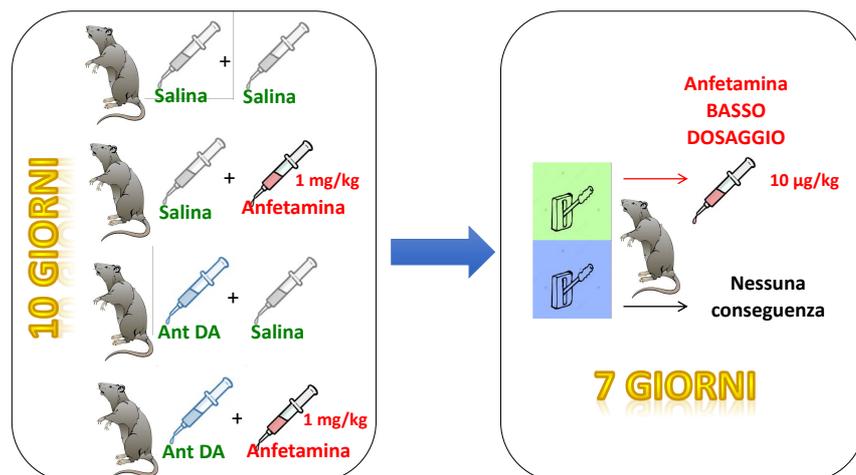
24

SM

- Il lavoro di Pierre & Vezina (1998): paradigma
 - Valutazione predisposizione effetti di sensibilizzazione (attività locomotoria indotta da stimoli nuovi)
 - Somministrazione per 10gg consecutivi di due iniezioni giornaliere separate da 30 min, in quattro gruppi di ratti
 - Gruppo Salina > Salina
 - Gruppo Salina > Anfetamina (1.5 mg/kg)
 - Gruppo Ant DA > Salina
 - Gruppo Ant DA > Anfetamina (1.5 mg/kg)
 - Test di auto infusione bassa dose anfetamina (10 µg/kg) tramite pressione leva (condizionamento strumentale)
 - Presente anche una leva di controllo la cui pressione non porta a nulla

25

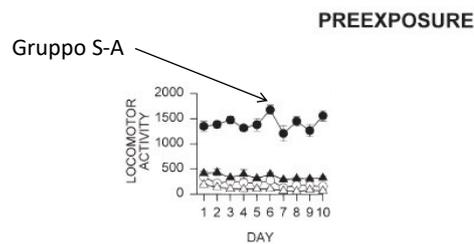
SM



26

SM

- Il lavoro di Pierre & Vezina (1998): risultati
 - Durante la fase di somministrazione (pre-esposizione) della sostanza solo i ratti nella condizione salina+anfetamina (S-A) mostrano una attività motoria aumentata (effetto di sensibilizzazione psicomotorio)
 - Effetto psicomotorio della anfetamina



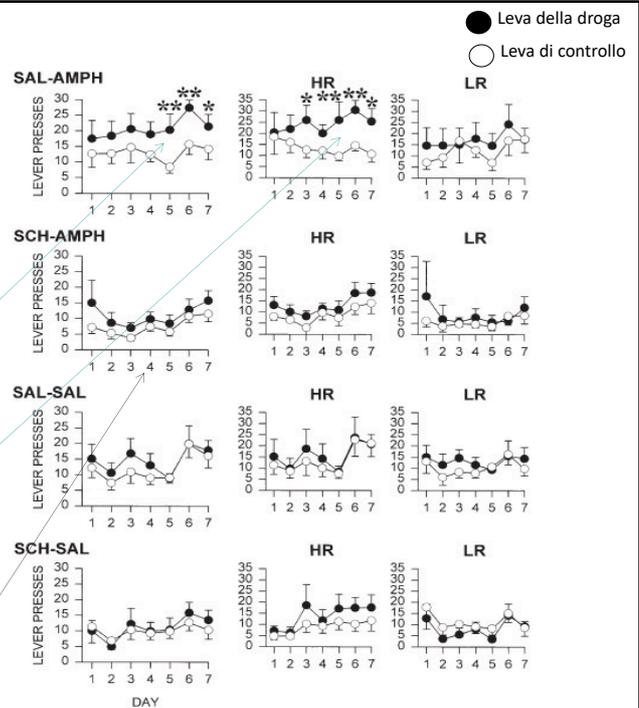
27

SM

Durante la fase di auto-somministrazione solo i ratti che sono stati sensibilizzati dall'anfetamina sono disposti a lavorare per una dose infinitesimale di droga

In realtà, l'effetto emerge solo per i ratti (HR) che avevano una risposta psicomotoria elevata a stimoli nuovi (alto livello di arousal) - mostrano segni di sensibilizzazione all'anfetamina

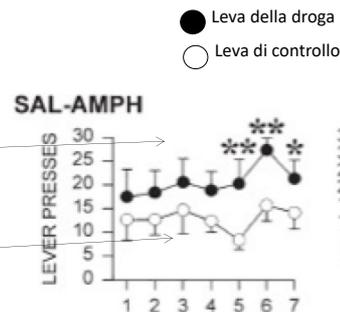
L'antagonista SCH blocca l'effetto dell'anfetamina e quindi la sensibilizzazione. I ratti non premono la leva per la dose minima di droga, non sviluppano *wanting* viscerale



28

SM

Si noti che gli effetti della sensibilizzazione prodotta dalla droga non sono aspecifici, perché i ratti premono solo la leva che gli fornisce la dose, seppur piccolissima, di droga, e non l'altra leva di controllo che non porta a nulla



29

SM

- Il lavoro di Pierre & Vezina (1998): conclusioni
 - L'esposizione all'anfetamina produce una sensibilizzazione che si manifesta come disponibilità dei ratti a lavorare per la droga
 - La sensibilizzazione è evidente perché i ratti sono disposti a lavorare per una piccola dose per la quale i ratti non esposti alla anfetamina (i.e. non sensibilizzati) non lavorano (non premono la leva più della leva che non porta all'iniezione)
 - La sensibilizzazione è più accentuata nei ratti che mostrano una predisposizione a effetti psicomotori

30

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:
 1. il CS alteri aspetti edonici del *reward*
 2. il CS crei aspettative cognitive del *reward*
 3. il CS inneschi abitudini
 4. il CS funzioni come un *reward* condizionato

31

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

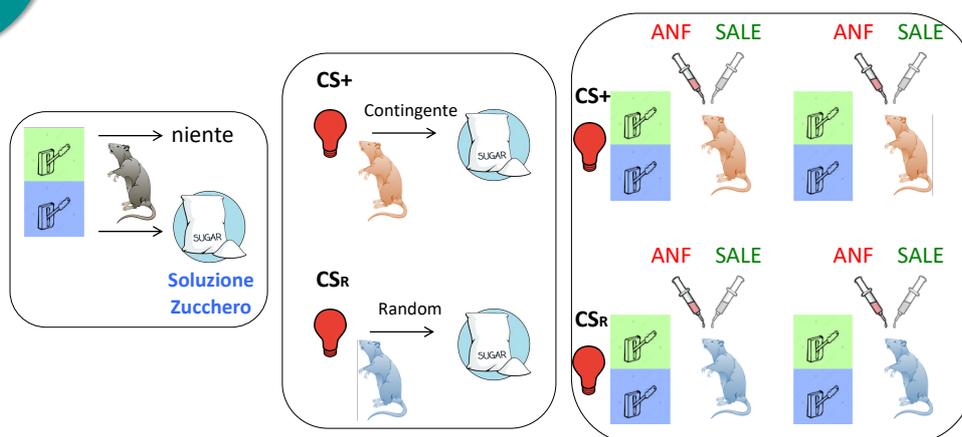
32

SM

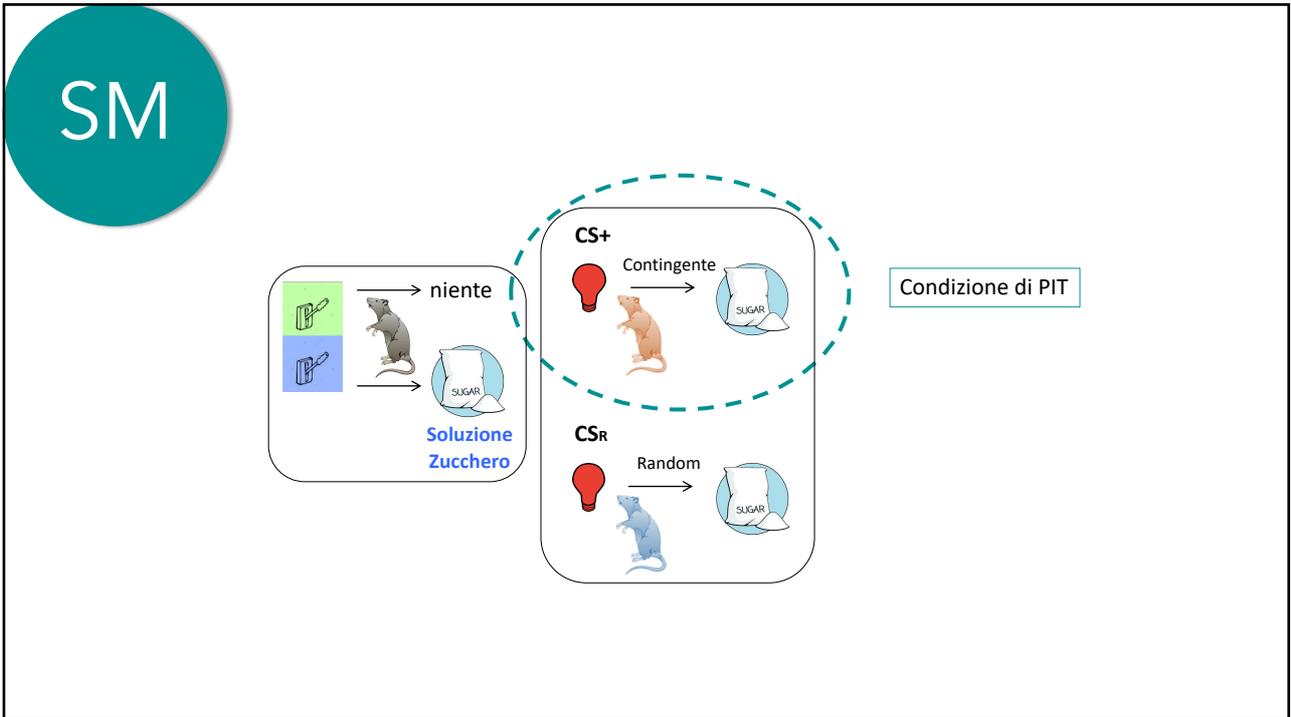
- Il lavoro di Wyvell & Berridge (2000): il paradigma
 - Prima fase: condizionamento strumentale, con due leve
 - solo la pressione di una porta allo zucchero
 - Seconda fase: condizionamento pavloviano per due gruppi di ratti
 - per un gruppo una luce (CS+) precede sistematicamente lo zucchero (condizionamento), per l'altro gruppo la luce (CS_R) 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

33

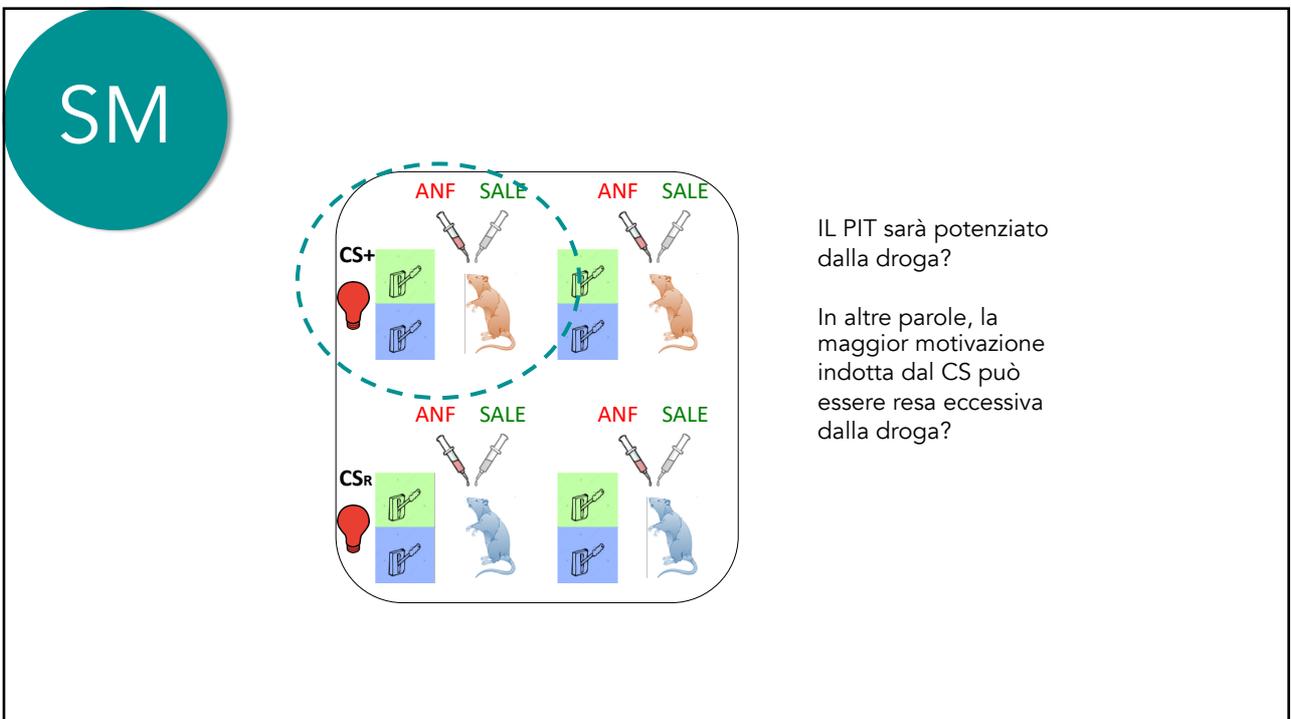
SM



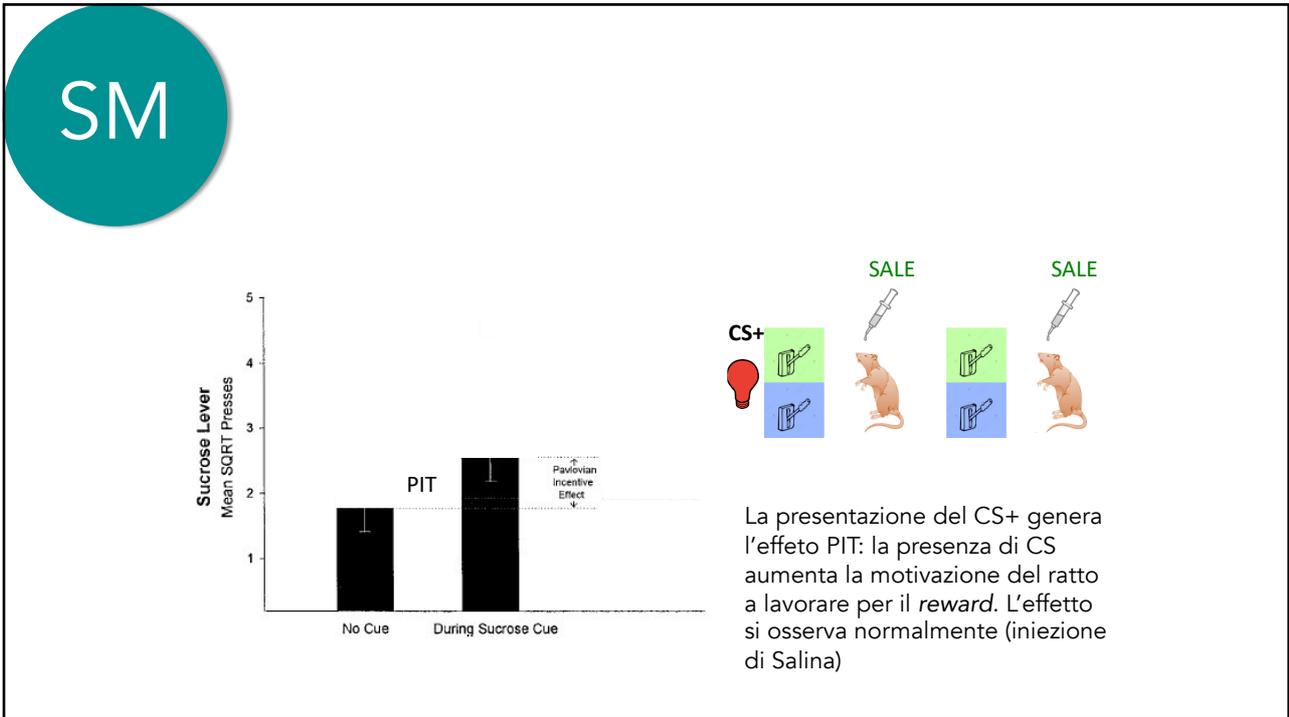
34



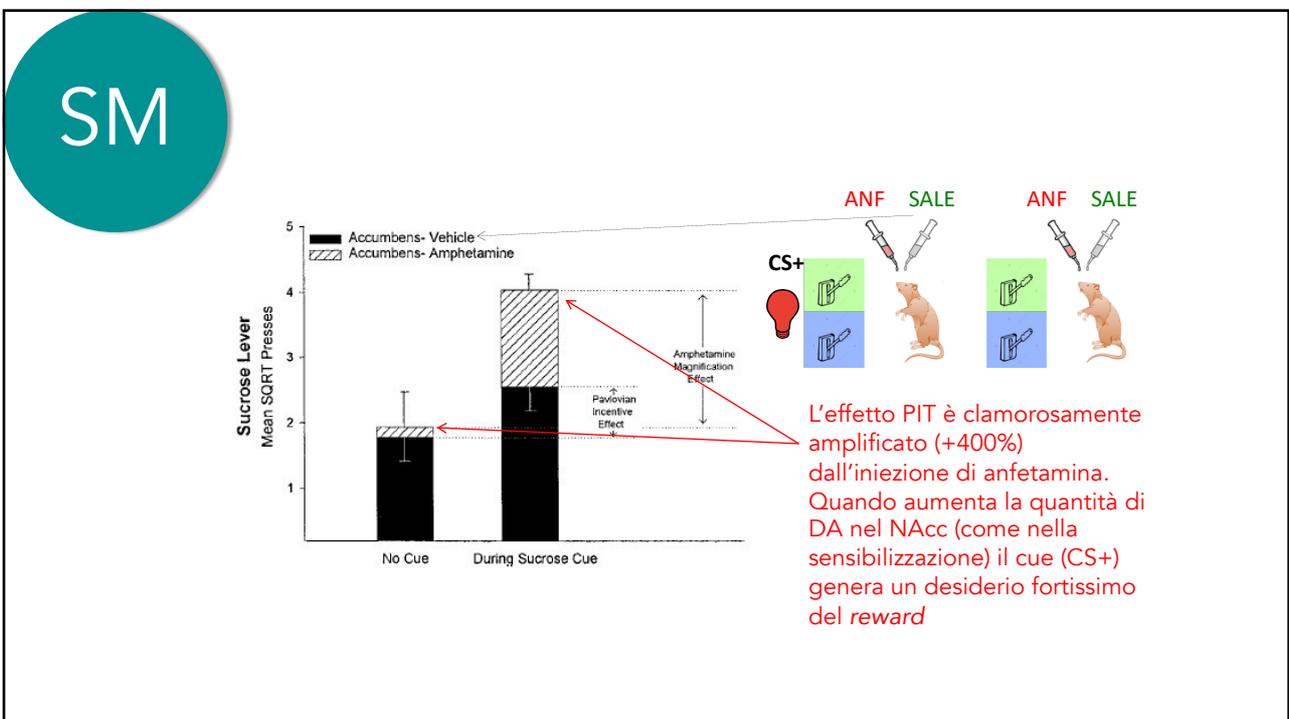
35



36



37



38

SM

A Sucrose Lever

Mean SQRT Presses in 2.5 Min

Dose of Accumbens Amphetamine (μg)

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

39

SM

A Sucrose Lever

B Control Lever

Mean SQRT Presses in 2.5 Min

Dose of Accumbens Amphetamine (μg)

NB: tralasciare le condizioni No Cues

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

ANF

CS+

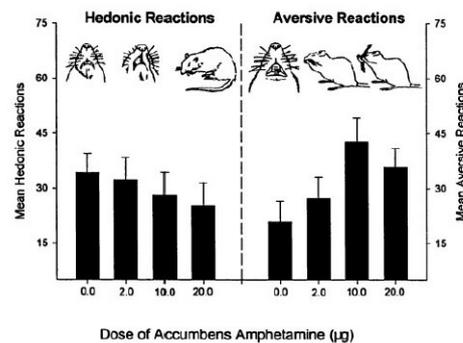
ANF

CSR

40

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*

41

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

42



SM

- Il lavoro di Wyvell & Berridge (2000): conclusioni
 - I risultati non possono essere spiegati
 1. 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)
 2. Dal fatto che l'anfetamina alteri le proprietà del *reward*, dato che il test è effettuato in estinzione
 3. Da potenziamento di abitudini, visto che il CS+ diventa tale durante il condizionamento pavloviano
 4. Dal fatto che il CS+ funzioni come un *reward* condizionato, dato che è presentato prima della risposta

43



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

44

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

45

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

46

SM

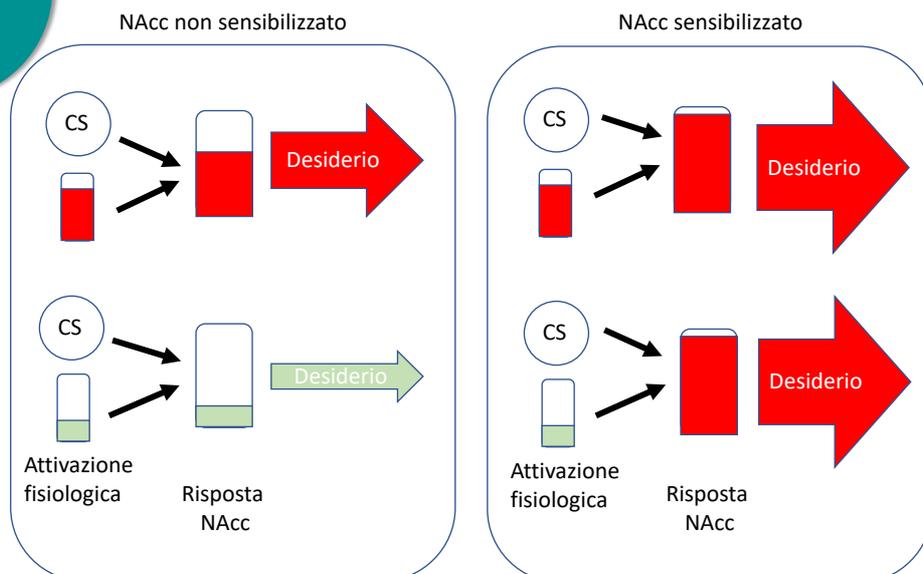
IN PILLOLE

- 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

47

SM

IN PILLOLE



48

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

49

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

50

SM

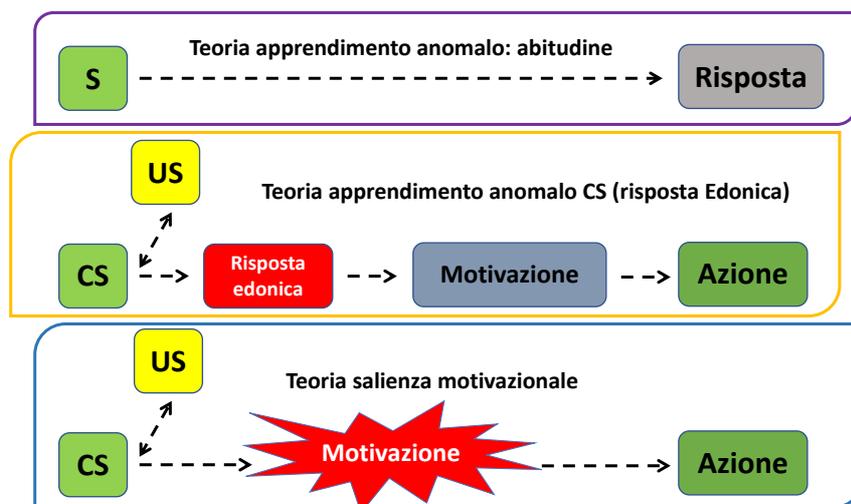
IN PILLOLE

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

51

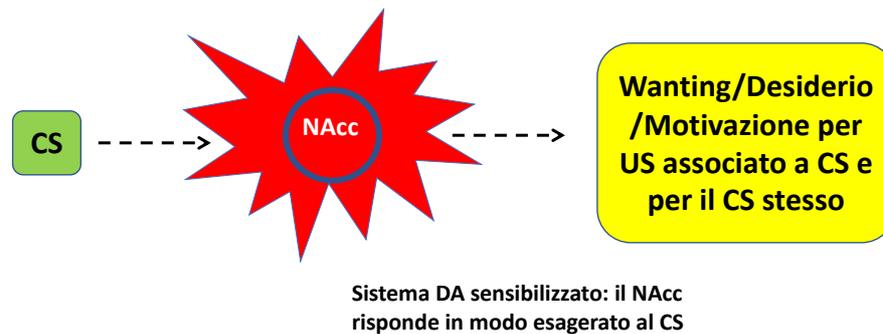
Dipendenza: teorie a confronto



52

SM

- Teoria della salienza motivazionale: riassunto



53

SM

Secondo la teoria della salienza motivazionale, i CS sono salienti anche da un punto di vista attentivo

- sono degli «attentional magnet»
- Infatti, siamo spesso interessati, cioè prestiamo attenzione, alle cose che ci interessano e che ci motivano
- Motivazione e attenzione sono due meccanismi strettamente collegati
 - Difficile infatti non prestare attenzione a qualcosa che è il motore della nostra motivazione

54



SM

- La teoria prevede quindi che CS associati ad un reward acquisiscano salienza attentiva, oltre che motivazionale
- La teoria prevede inoltre che, in condizioni normali (NAcc non sensibilizzato in modo cronico), la salienza motivazionale e attentiva di un CS cambi in funzione del valore motivazionale del reward

55



SM

Behavioral Neuroscience

© 2017 American Psychological Association
0735-7044/17/\$12.00 <http://dx.doi.org/10.1037/bne0000193>

The Saliency of a Reward Cue Can Outlast Reward Devaluation

Matteo De Tommaso, Tommaso Mastropasqua, and Massimo Turatto
University of Trento

- Un lavoro di De Tommaso, Mastropasqua e Turatto (2017) ha testato le previsioni della teoria della salienza motivazionale per quanto riguarda l'attenzione
 - Quando US ha valore (cioè c'è attivazione fisiologica) il CS dovrebbe catturare l'attenzione
 - Quando US è svalutato il CS dovrebbe perdere la sua salienza, perché viene aggiornata dallo stato di US

56

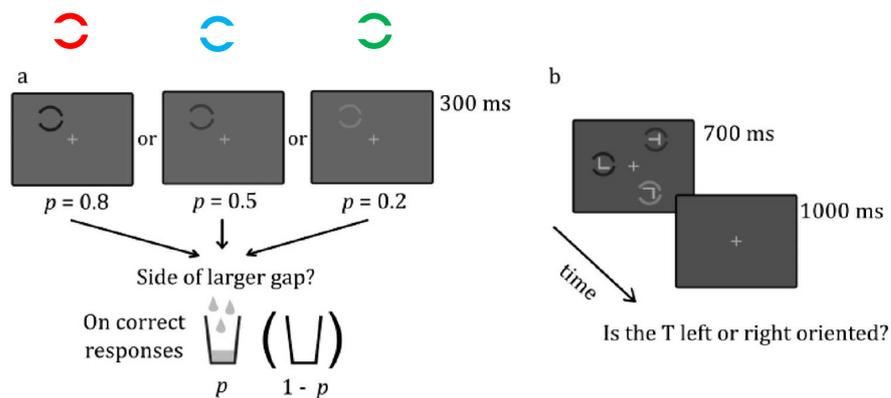
SM

• Il paradigma

- Fase di «condizionamento» in cui un CS viene accoppiato con US, senza però che ci sia la possibilità di consumare US
 - US, bevande per soggetti assetati
 - 3 CS di diverso colore predicono in modo diverso l'arrivo di US ($p=.2$, $p=.5$, $p=.8$)
 - Il partecipante deve fare una discriminazione del CS
- Fase di test attentivo, in cui si valuta se i diversi CS usati hanno guadagnato una salienza attentiva
 - Compito di ricerca visiva nel quale target e distrattori appaiono dentro a 3 stimoli che prima erano i CS

57

SM



58

SM

- Esperimento 1
 - Condizionamento e test attento in situazione di sete
 - Maggiore il potere predittivo del CS e maggiore la sua salienza attentiva
- Esperimento 2
 - Condizionamento con sete, poi si beve e si passa al test attento
 - Svalutando il reward dovrebbe ridursi la salienza attentiva del CS
- Esperimento 3
 - Partecipanti dissetati prima dell'esperimento
 - Con reward svalutato nessun condizionamento e quindi nessuna salienza attentiva del CS al test
 - Si noti che in questo caso il semplice valore predittivo del CS non basterebbe per innescare un bias attentivo (e motivazionale)

59

SM

- Esperimento 1

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | → |  |  |  |
| condizionamento | | | Test attento | Svalutazione US |
- Esperimento 2

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | → |  |  |  |
| condizionamento | | | Svalutazione US | Test attento |
- Esperimento 3

| | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | → |  |  |
| Svalutazione US | condizionamento | | | Test attento |

60



- Esperimento 1
- Risultati

Come ci si poteva aspettare più il CS è predittivo e maggiormente cattura l'attenzione nel compito di visual search

Il rate di risposta nel condizionamento conferma che questo è avvenuto



Experiment 1

(a) Visual search RT (ms)

| Reward probability | Visual search RT (ms) |
|--------------------|-----------------------|
| 0.2 | ~820 |
| 0.5 | ~810 |
| 0.8 | ~780 |

(d) Response Rate (%)

| Reward probability | Response Rate (%) |
|--------------------|-------------------|
| 0.2 | ~45 |
| 0.5 | ~75 |
| 0.8 | ~95 |

(g) Conditioning RT (ms)

| Reward probability | Conditioning RT (ms) |
|--------------------|----------------------|
| 0.2 | ~660 |
| 0.5 | ~640 |
| 0.8 | ~580 |

61



- Esperimento 2
- Risultati

Sorpontentemente il CS continua a catturare anche dopo che il reward è stato svalutato!!!



Experiment 1

(a) Visual search RT (ms)

| Reward probability | Visual search RT (ms) |
|--------------------|-----------------------|
| 0.2 | ~820 |
| 0.5 | ~810 |
| 0.8 | ~780 |

Experiment 2

(b) Visual search RT (ms)

| Reward probability | Visual search RT (ms) |
|--------------------|-----------------------|
| 0.2 | ~840 |
| 0.5 | ~810 |
| 0.8 | ~780 |

(d) Response Rate (%)

| Reward probability | Response Rate (%) |
|--------------------|-------------------|
| 0.2 | ~45 |
| 0.5 | ~75 |
| 0.8 | ~95 |

(e) Response Rate (%)

| Reward probability | Response Rate (%) |
|--------------------|-------------------|
| 0.2 | ~35 |
| 0.5 | ~70 |
| 0.8 | ~95 |

(g) Conditioning RT (ms)

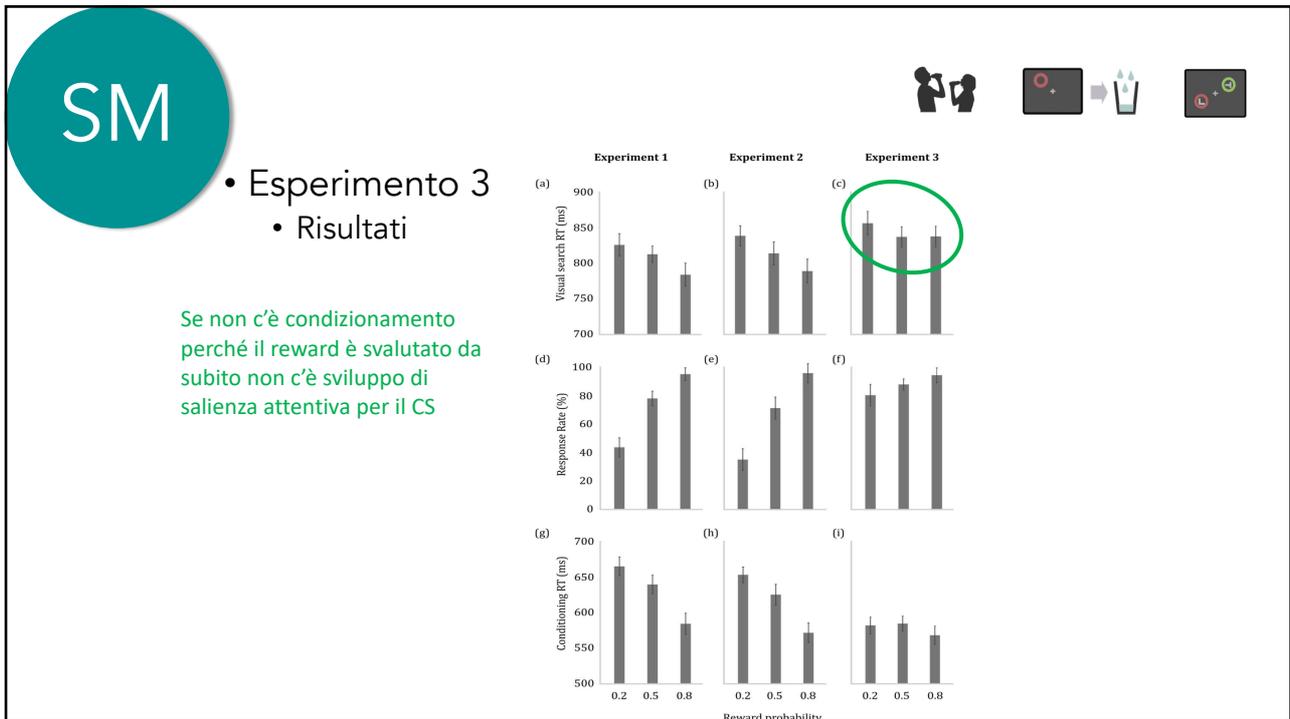
| Reward probability | Conditioning RT (ms) |
|--------------------|----------------------|
| 0.2 | ~660 |
| 0.5 | ~640 |
| 0.8 | ~580 |

(h) Conditioning RT (ms)

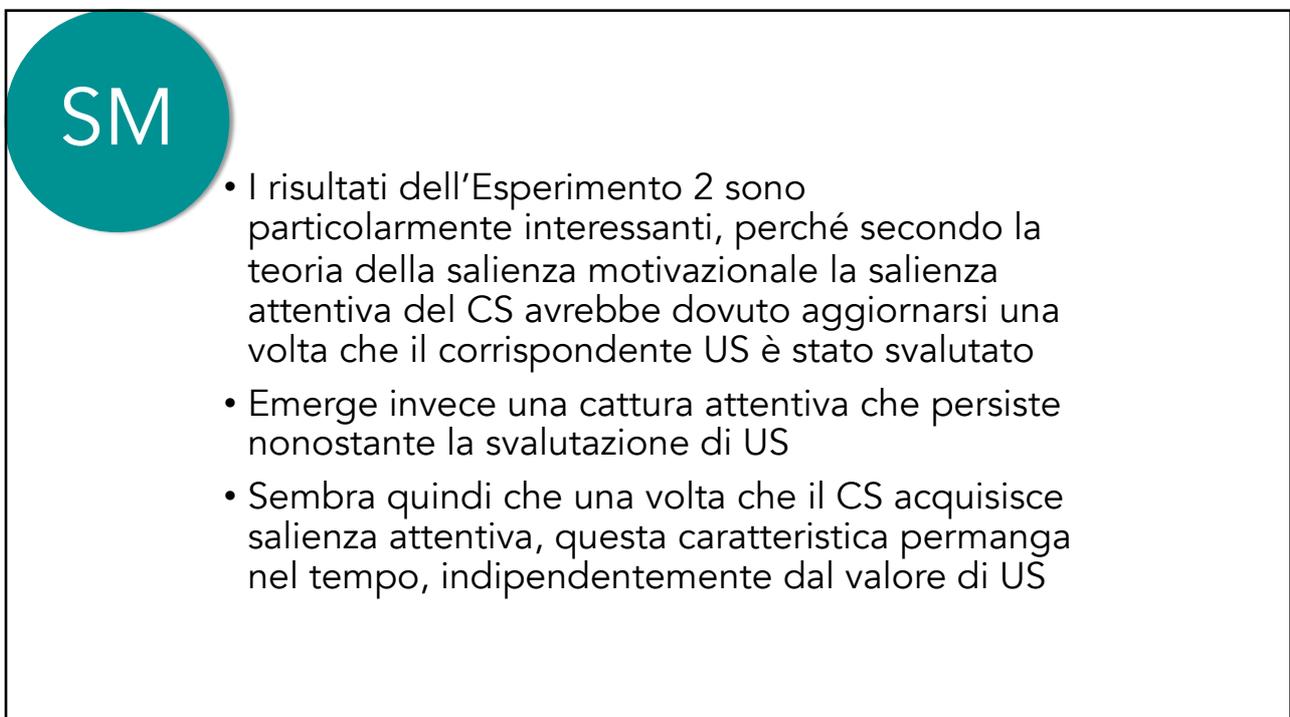
| Reward probability | Conditioning RT (ms) |
|--------------------|----------------------|
| 0.2 | ~650 |
| 0.5 | ~620 |
| 0.8 | ~570 |

62

31



63



64

SM

- Se è possibile conferire una salienza attentiva «persistente» ad un CS tramite un US come l'acqua, si può facilmente capire quando più permanente e definitiva possa essere la salienza attentiva e motivazionale che può acquisire un CS per un US come la droga, e specialmente una volta che il NAcc è anche sensibilizzato in modo cronico!!!

65

SM

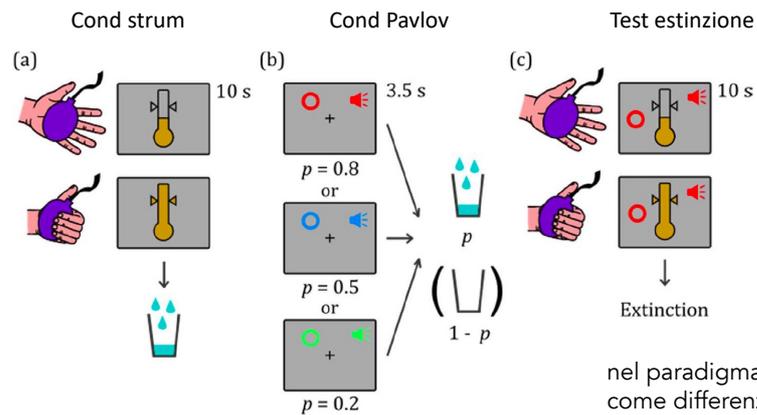
- In un altro lavoro di De Tommaso Mastropasqua & Turatto (2018) sono stati riportati risultati analoghi per quanto riguarda la salienza motivazionale di un CS svalutato



66

SM

- Il paradigma PIT



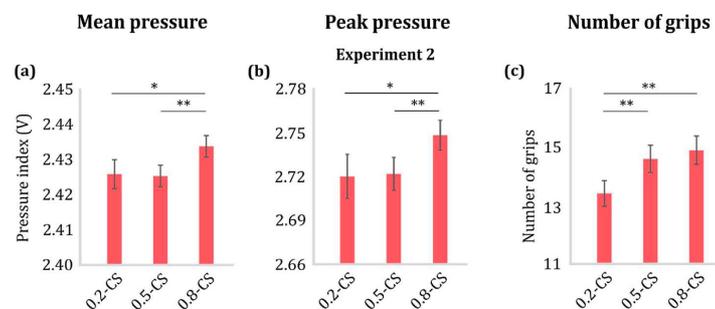
nel paradigma, l'effetto PIT non emerge come differenza nel rate di risposta in funzione della presenza o assenza del CS, ma come variazione del rate di risposta in funzione della predittività del CS

67

SM

- Risultati

- Esperimento in cui i partecipanti bevono prima del PIT
 - Nonostante US sia svalutato il CS spinge comunque a lavorare, cioè emerge PIT (proporzionale alla predittività di CS)



68

SM

- I risultati dei lavori di De Tommaso et al. (2017, 2018) mostrano che anche un reward naturale come l'acqua è in grado di conferire salienza attentiva e motivazionale a un CS+, e cosa cruciale, che questa salienza una volta acquisita tramite condizionamento tende a perdurare nonostante la svalutazione del reward associato
 - Lavori attualmente in corso stanno cercando di capire se e come sia possibile cancellare la salienza del CS una volta acquisita

69

SM

- Emerge quindi che gli stimoli dotati di salienza incentivante riflettono 3 caratteristiche:
 1. Modulano l'attenzione
 2. Sono desiderati di per sé
 3. Innescano o rafforzano azioni per l'ottenimento di una ricompensa

70

SM

Dipendenza e abituazione

- Abbiamo visto alcuni lavori che dimostrano in modo chiaro che l'assunzione sistematica di droga tende a produrre una sensibilizzazione cronica del NAcc
- Questo stato di risposta alterato è centrale per la teoria della salienza motivazionale per spiegare la dipendenza
- Tuttavia, non è solo la sensibilizzazione a giocare un ruolo nella dipendenza, ma anche il processo opposto, l'abituazione, è per altri motivi fondamentale

71

SM

- Con l'uso prolungato di droga si sviluppa una tolleranza o abituazione alla droga, tale che l'individuo è capace di assumere una dose che normalmente sarebbe fatale per uno che la assume la prima volta
- Nonostante la tolleranza un numero consistente di tossicodipendenti, quindi persone esperte, muore ogni anno per overdose

72



SM

- L'autopsia spesso rivela che la causa della morte è un edema polmonare causato da una depressione respiratoria provocata dalla droga
- Il problema è che spesso i tossicodipendenti muoiono per dosi che avrebbero dovuto tollerare senza difficoltà
- Per dare una spiegazione a questo fenomeno Siegel et al. (1982) hanno ipotizzato che queste morti siano da ricondurre ad un problema nel meccanismo di tolleranza (abituazione)

73



SM

- L'idea proposta da Siegel et al. (1982) è che l'ambiente nel quale normalmente viene assunta la dose divenga un anticipatore degli effetti della droga, così che vengono messi in atto processi fisiologici di compensazione
 - Questi sono evidenti se si somministra un placebo al posto della droga, e si nota come la risposta fisiologica dell'organismo sia tipicamente opposta a quella prodotta dalla droga
 - Per esempio, aumenta la frequenza respiratoria per compensare un eventuale ipossia

74


 SM

- In sostanza l'ambiente, tipicamente associato alla droga, agisce preparando l'organismo a ridurre la risposta alla droga, cioè ad aumentare la tolleranza o abitudine
- Sebbene l'abitudine sia sempre descritta come un processo non associativo, in realtà ci sono teorie (Wagner, 1979) e evidenze sperimentali che dimostrano come questo processo possa essere contesto dipendente
 - Il contesto preattiva la rappresentazione di US in WM, e questo attenua la risposta di US quando viene percepito

75

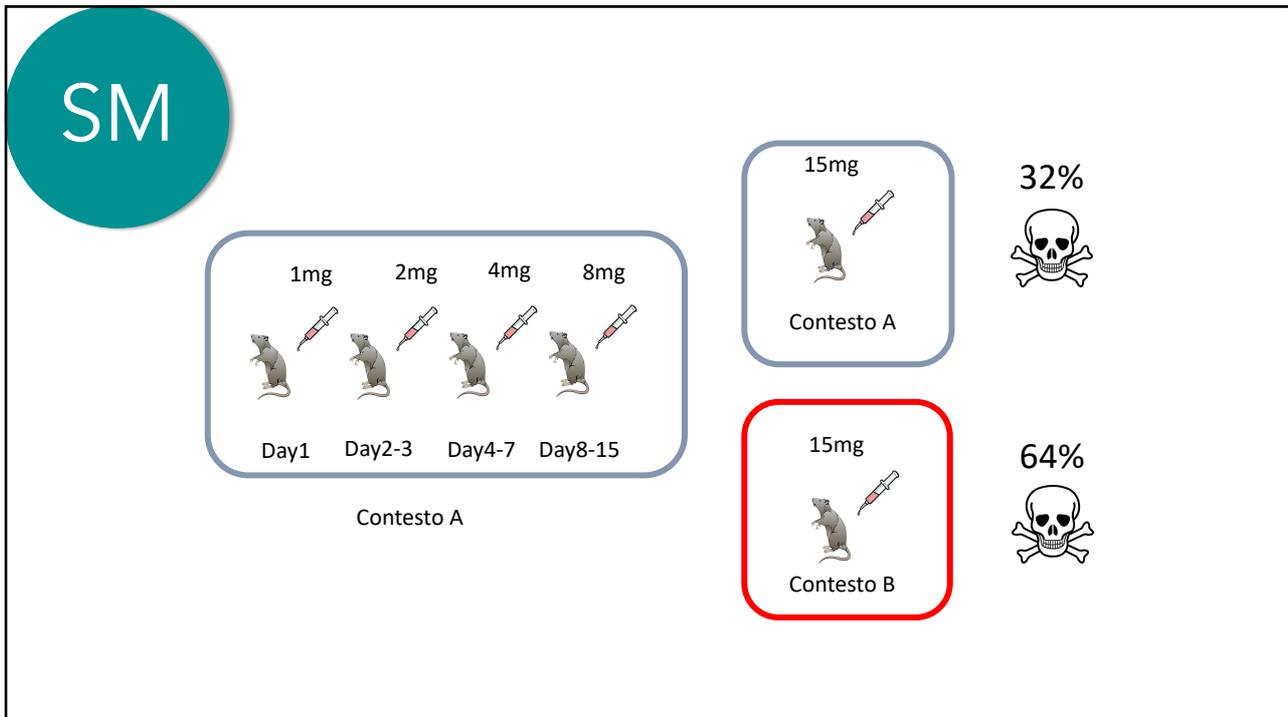

 SM

- Siegel et al. (1982), l'esperimento

**Heroin "Overdose" Death: Contribution of
Drug-Associated Environmental Cues**

- A dei ratti viene iniettata una dose progressiva di eroina ogni giorno per 15 gg, poi il 16 giorni viene iniettata una dose test
 - Giorno 1: 1mg/kg
 - Giorno 2-3: 2mg/kg
 - Giorno 4-7: 4mg/kg
 - Giorno 8-15: 8mg/kg
 - Giorno 16, test: 15mg/kg, stesso ambiente o ambiente diverso

76



77

SM

- I risultati dell'esperimento sono notevoli, visto che la stessa dose di droga assunta in un ambiente diverso da quello dove erano state assunte le dosi precedenti raddoppia il rischio di morte
- La spiegazione è che i processi di tolleranza non sono stati attivati nel nuovo ambiente, in linea con le evidenze che sostengono che l'abitudine è contesto dipendente

78