



## Le dipendenze

Un dato interessante riguarda l'incidenza dello sviluppo di dipendenza nelle persone che assumono droghe

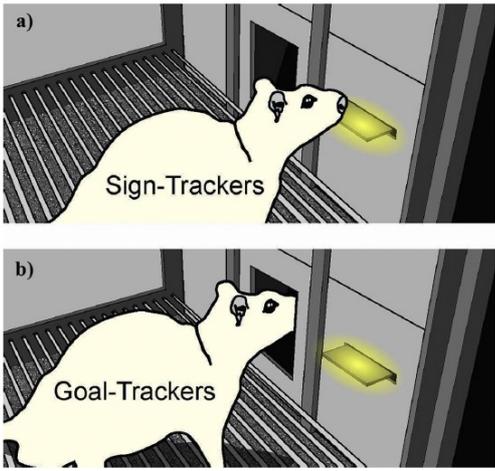
- Circa il 60% della popolazione adulta americana ha fatto, almeno una volta nella vita, uso di droghe (il 90% se si considera anche l'alcol)
- Tuttavia, contrariamente a quanto si possa pensare solo circa il 20% di chi fa uso di droghe sviluppa dipendenza

1



## SM

Per alcuni individui, gli stimoli ambientali possono acquisire «*inordinate control over behavior*» e suscitare tendenze maladattive o pensieri intrusivi



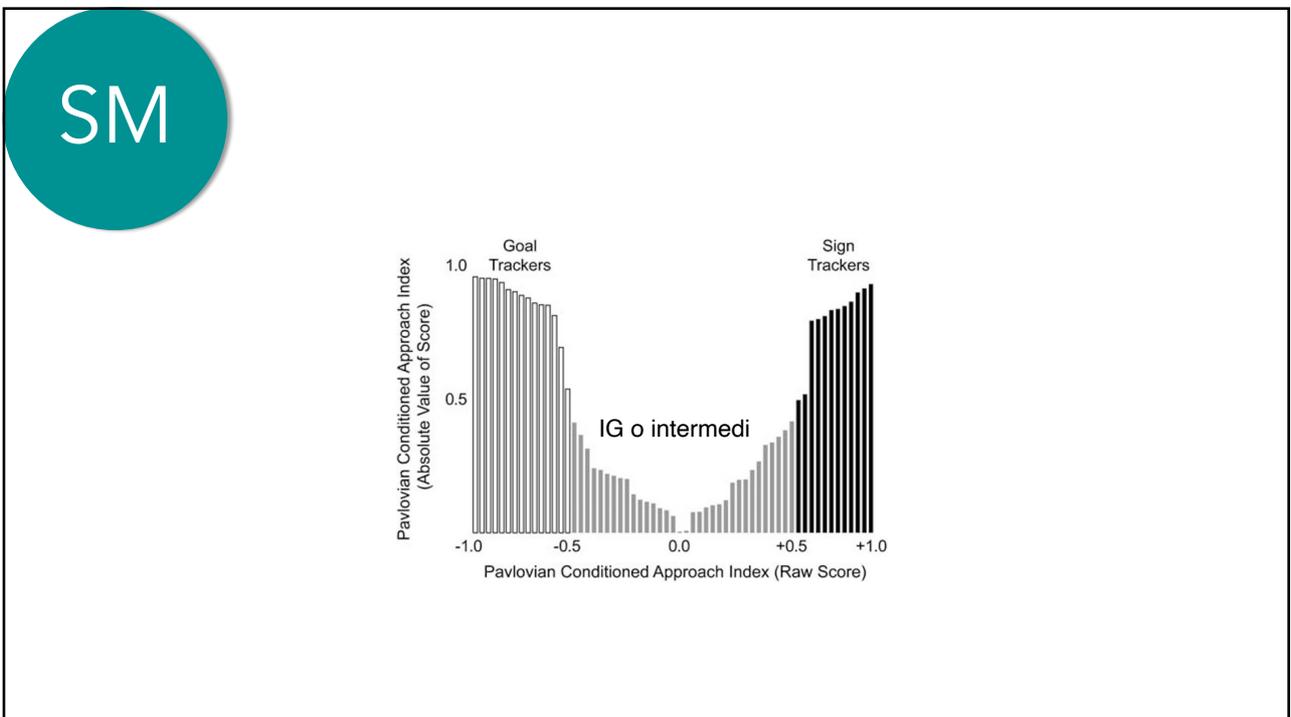
2

SM

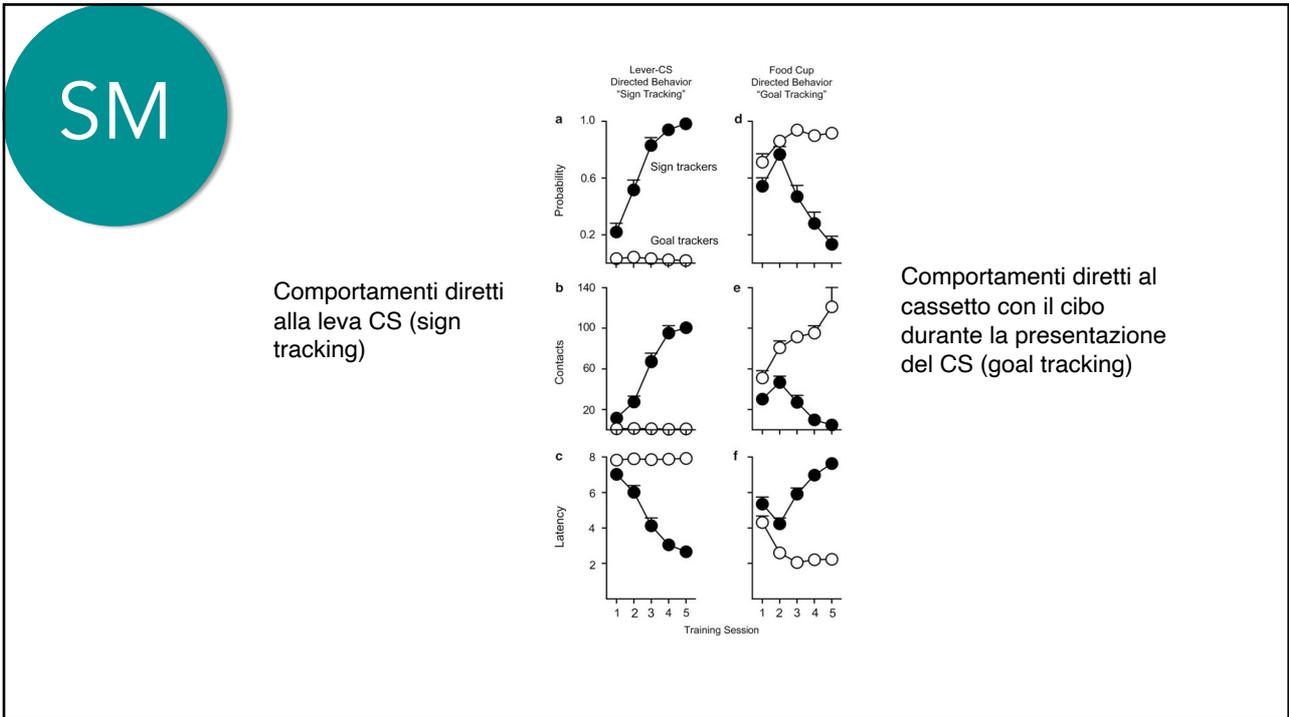
- Non tutti gli individui mostrano *autoshaping*, e quelli che lo mostrano sono definiti **sign tracker**, mentre quelli che continuano a mostrare interesse per il reward (US) sono detti **goal tracker**




3



4



5

**SM**

- La tendenza a essere sign-tracker quando è presente un cue associato al cibo è predittiva della preferenza della cocaina rispetto al cibo?
  - Tunstall e Kearns (2015) cercano di rispondere a questa domanda

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

**Behavioural Brain Research**

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/bbr](http://www.elsevier.com/locate/bbr)

---

Research report

**Sign-tracking predicts increased choice of cocaine over food in rats**

Brendan J. Tunstall\*, David N. Kearns

*American University, United States*



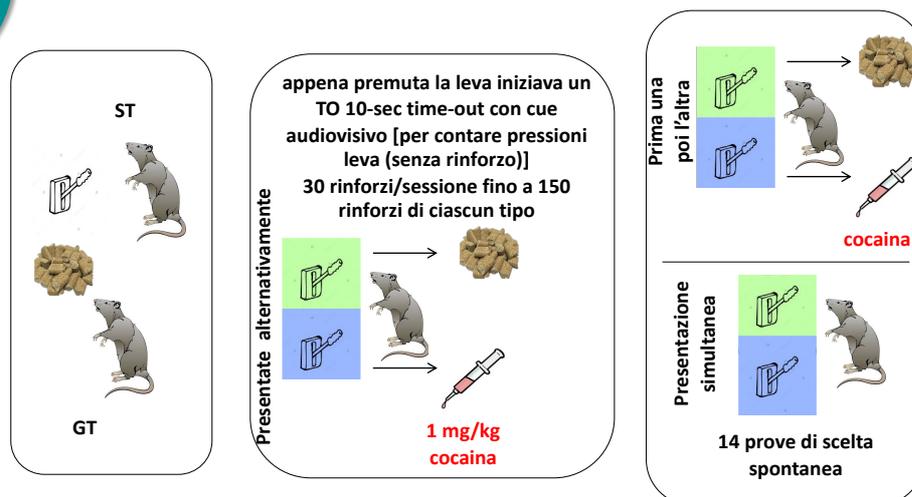

6

# SM

- Il lavoro di Tunstall e Kearns (2015): metodo
  - Caratterizzano i ratti come ST vs GT (il cibo è presentato assieme alla leva; i primi approssiano la leva, i secondi approssiano il cibo)
  - Addestrano poi i ratti a scegliere tra infusione di cocaina (1.0 mg/kg) e cibo (45 mg)
  - Test di scelta spontanea tra cibo e cocaina

7

# SM

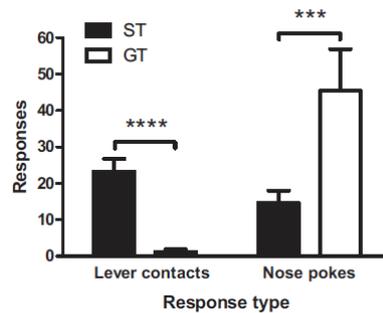
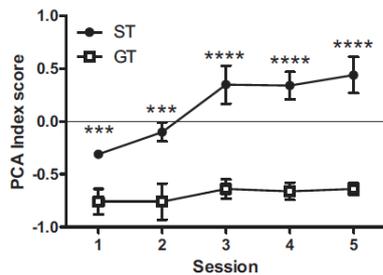


8

SM

Lavoro di Tunstall e Kearns (2015): risultati

- caratterizzazione dei ratti



(Sign - Goal/Sign + Goal) per ottenere un indice di comportamento (il valore più alto identifica i sign-tracker, quello più basso i goal-tracker)

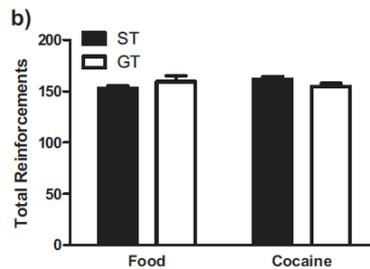
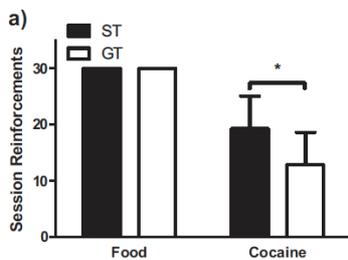
9

SM

Lavoro di Tunstall e Kearns (2015): risultati

Tutti i ratti (STs e GTs) hanno guadagnato al max 30 rinforzi/sessione  
 Ma i STs si sono autosomministrati significativamente più infusioni di cocaina dei GTs

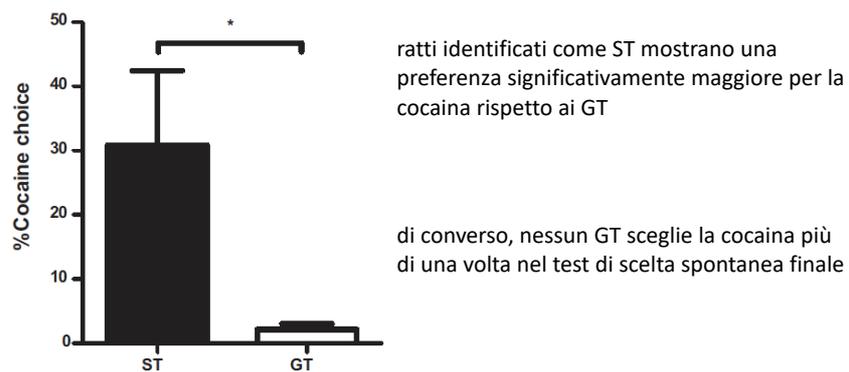
Nella procedura però i 150-cumulative-reinforcements assicuravano che alla fine del training ambo i gruppi ricevessero un numero comparabile di pressioni della leva rinforzate



10

SM

Il lavoro di Tunstall e Kearns (2015): risultati



11

SM

• Il lavoro di Tunstall e Kearns (2015): conclusioni

- I sign-trackers scelgono significativamente più spesso la cocaina rispetto al cibo supportando la teoria della salienza motivazionale
- Questi risultati suggeriscono anche che i ST possono modellare un fenotipo «addiction-prone»

12

SM

- Perché sono rilevanti queste differenze?
  - Centrali in psicopatologia. Ad esempio:
    - Nelle dipendenze, le ricadute sono il più delle volte indotte dall'esposizione a stimoli precedentemente associati all'esperienza dell'uso della droga (armamentario o luoghi)
    - Le persone che soffrono di PTSD provano ansia estrema o *flashbacks* in seguito all'esposizione a stimoli collegati all'evento traumatico
    - In pazienti con schizofrenia, la psicosi sembra derivare da un'attribuzione aberrante di salienza motivazionale agli stimoli ambientali

13

SM

Nicotine &amp; Tobacco Research, Volume 16, Number 6 (June 2014) 697–708

## ORIGINAL INVESTIGATION

**Prequit fMRI Responses to Pleasant Cues and Cigarette-Related Cues Predict Smoking Cessation Outcome**

Francesco Versace PhD<sup>1</sup>, Jeffrey M. Engelmann PhD<sup>1</sup>, Jason D. Robinson PhD<sup>1</sup>, Edward F. Jackson PhD<sup>1</sup>, Charles E. Green PhD<sup>2</sup>, Cho Y. Lam PhD<sup>1</sup>, Jennifer A. Minnix PhD<sup>1</sup>, Maher A. Karam-Hage MD<sup>1</sup>, Victoria L. Brown PhD<sup>1</sup>, David W. Wetter PhD<sup>1</sup>, Paul M. Cinciripini PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; <sup>2</sup>University of Texas-Houston Medical School, Houston, TX

Corresponding Author: Francesco Versace, PhD, Unit 1330, University of Texas MD Anderson Cancer Center, PO Box 301439, Houston, TX 77230-1439, USA. Telephone: 713-792-6279; Fax: 713-745-4286; E-mail: fversace@mdanderson.org

- Versace et al. (2014)
  - Si domandano perché per alcuni fumatori è difficile smettere
  - Al fine di sviluppare opportuni trattamenti, indagano le differenze individuali che possono predire la capacità di smettere
  - Se è vero che i fumatori mostrano aumentata sensibilità ad indizi associati alla droga e una ridotta sensibilità a rinforzi naturali non legati alla droga, una differenza nella sensibilità di base tra questi due tipi di indizi dovrebbe predire il risultato del tentativo di smettere di fumare.

14

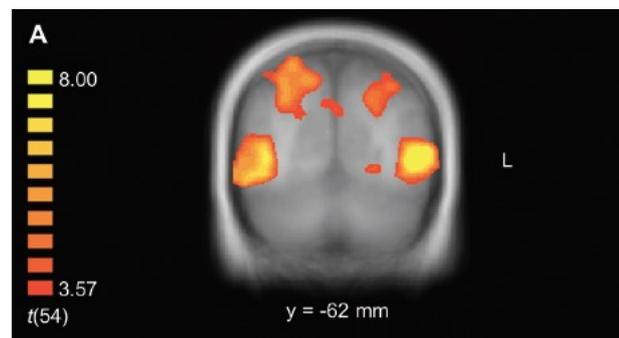
# SM

- Versace et al. (2014): procedura
  - Reclutano 55 fumatori che hanno intenzione di smettere
  - Registrano le risposte cerebrali tramite fMRI alla visione di immagini piacevoli e spiacevoli
    - Neutre
    - Emozionali (piacevoli e spiacevoli) ad alto e basso *arousal*
    - Associate alle sigarette
  - Valutano l'astinenza, il mood e i sintomi da astinenza da nicotina durante il tentativo di smettere

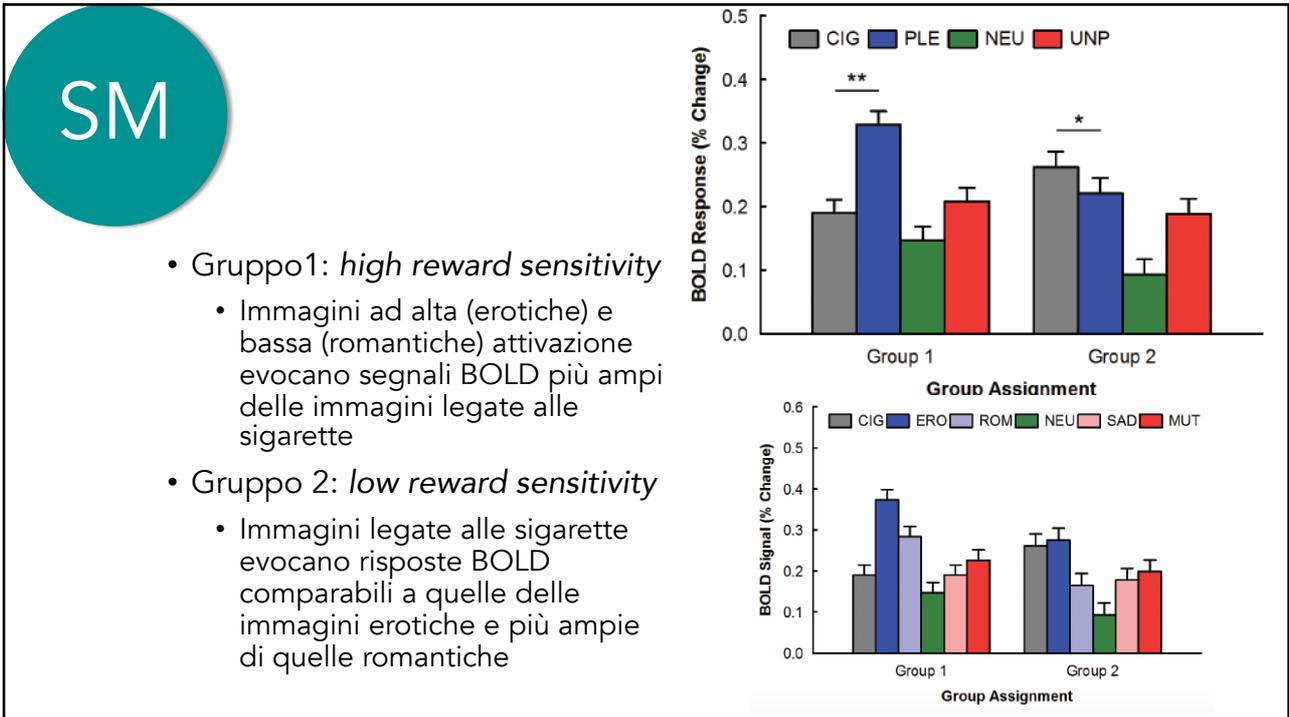
15

# SM

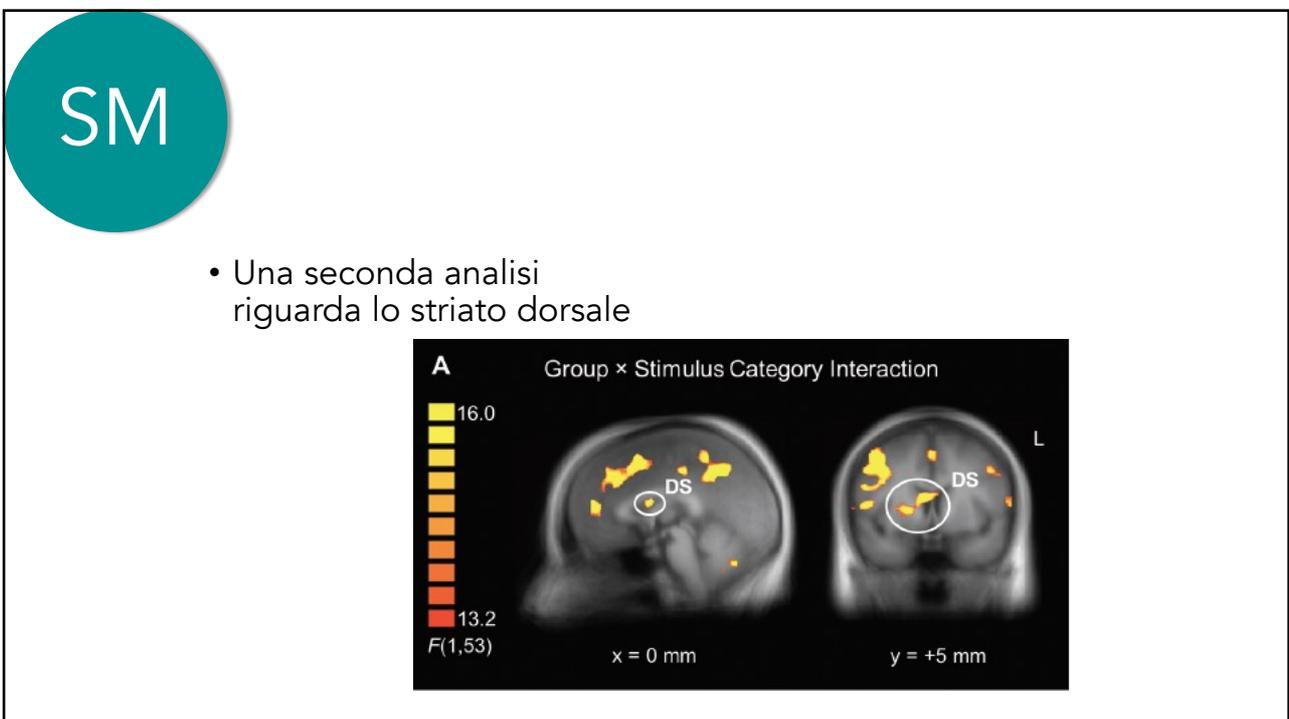
- Identificano 2 gruppi di fumatori che differiscono nella loro risposta di base a stimoli piacevoli e legati alle sigarette
- Una prima analisi riguarda le aree occipitale, parietale posteriore e temporale inferiore



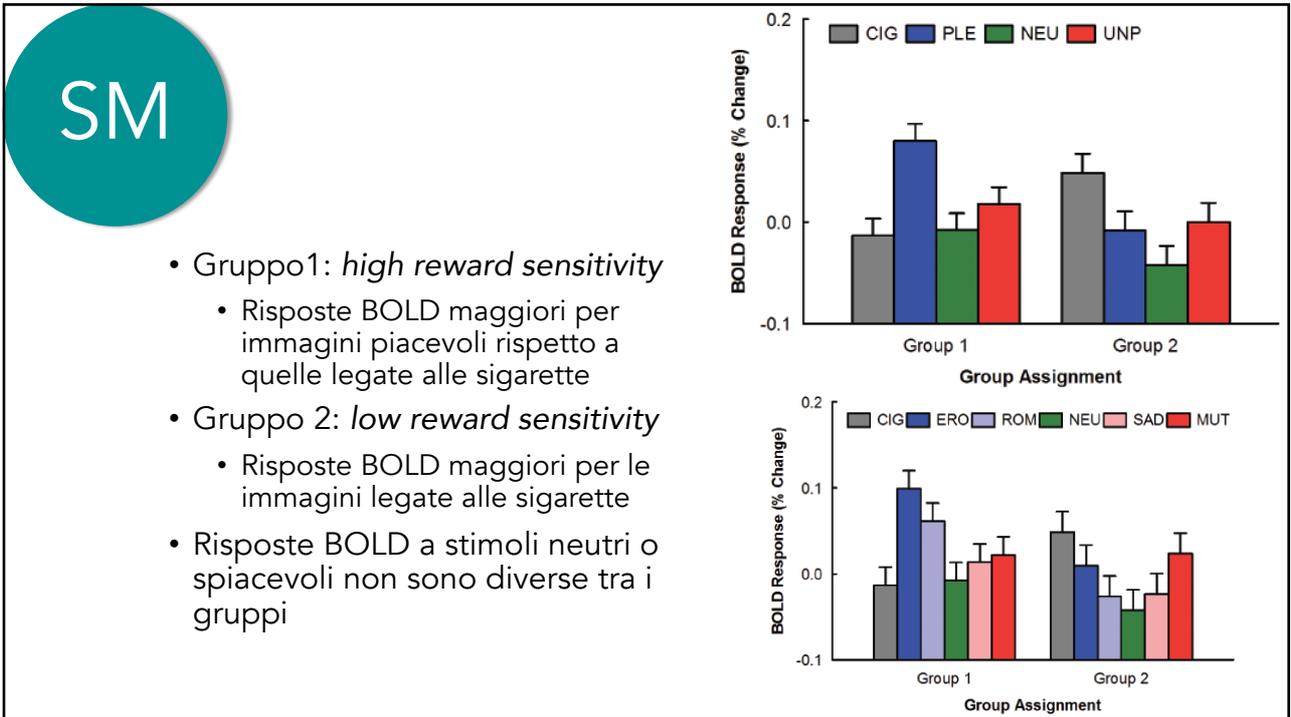
16



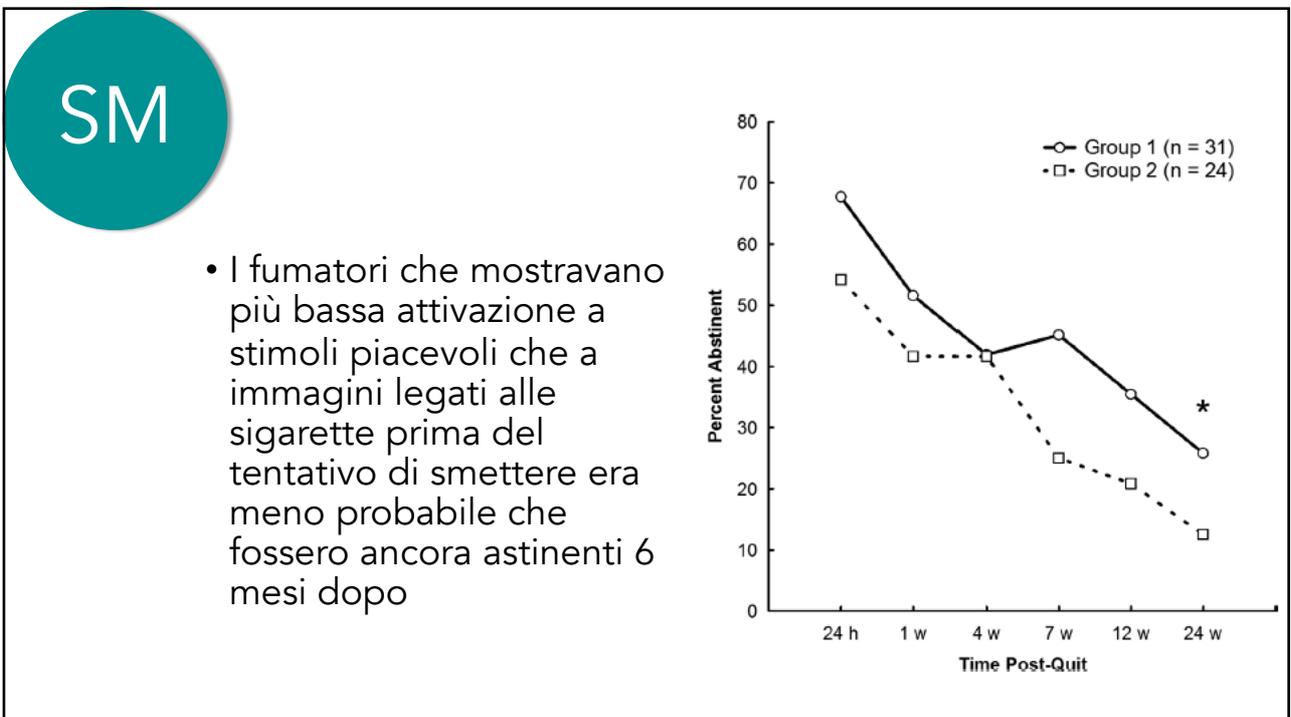
17



18



19



20

SM

- Versace et al. (2014): conclusioni
  - I fumatori del gruppo a bassa sensibilità ai rinforzi potrebbero aver avuto difficoltà a smettere di fumare perché il loro *reward systems* era alterato così che
    - (a) Indizi legati alle sigarette erano altamente salienti
    - (b) Comportamenti rinforzanti alternativi non erano sufficientemente attraenti o rinforzanti appunto per essere mantenuti nel tempo

21

SM

- Versace et al. (2014): conclusioni generali
  - La mancanza di forme alternative di rinforzo durante la privazione da nicotina rappresenta un fattore rilevante per le ricadute
  - La sensibilità aumentata per gli stimoli associati alle sigarette e il fatto che questa sensibilizzazione sia evidente in una differente attivazione delle stesse aree cerebrali che distinguono i *sign-trackers* dai *goal-trackers*, suggerisce che le differenze individuali evidenziate in questo studio sono sovrapponibili a quelle osservate nel modello animale

22



## SM

- I ST (rispetto ai GT)
  - raggiungono più alti 'breakpoints' in risposta alla cocaina in uno schema di incremento progressivo
  - mostrano maggior ricerca di cocaina nonostante la punizione
  - mostrano maggior approccio condizionato verso un cue appaiato alla cocaina
  - mostrano maggior sensibilizzazione psicomotoria indotta dalla cocaina
  - scelgono più frequentemente la cocaina rispetto a un'alterativa (non droga)
- Il sign-tracking è un marcatore biocomportamentale del comportamento di dipendenza

23

## Differenze individuali

- Il gruppo a bassa sensibilità ha più difficoltà nel resistere sul lungo periodo
- Lo striato dorsale e la corteccia mediale prefrontale sono reclutate con intensità diversa tra i due gruppi
  - Strutture implicate nella codifica del reward, ricevono proiezioni dal sistema dopaminergico quindi fanno parte di una via comune di attivazione condivisa da tutti gli stimoli incentivanti ([Kelley e Berridge, 2002](#); [Nestler, 2005](#))
  - In un altro lavoro su fumatori con fMRI si è trovato che i fumatori hanno risposte più intense ai segnali legati alle sigarette rispetto ad altri stimoli piacevoli soprattutto a livello del giro frontale, mentre i non fumatori mostrano risposte maggiori per altri stimoli piacevoli ([Diggs et al., 2013](#))

24

24

SM

- Le persone non hanno questi comportamenti eclatanti (es. leccare la leva)
- Garofalo e di Pellegrino (2015) sono i primi a investigare se vi sono comportamenti affini nell'uomo usando un paradigma di PIT con rinforzo monetario



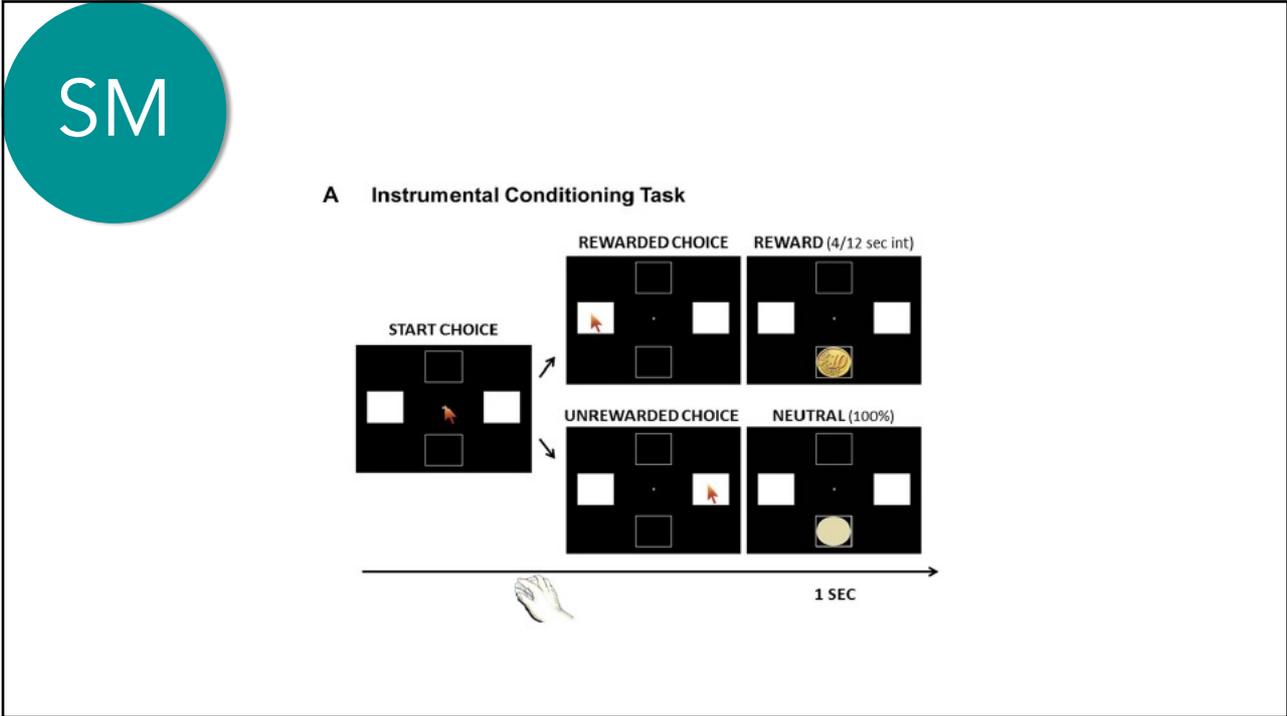
25

SM

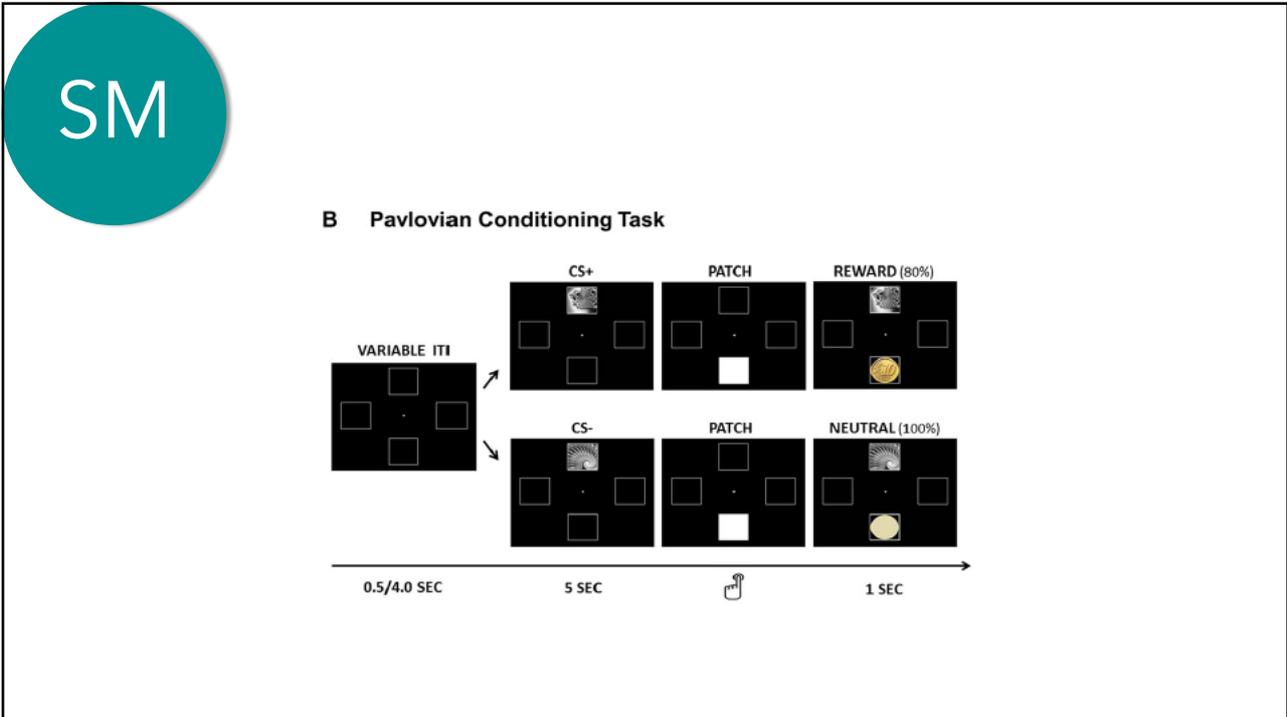
### Garofalo e di Pellegrino (2015): il paradigma

- Fase A: condizionamento strumentale, i partecipanti apprendono a cliccare sul quadrato di destra (o sinistra, bilanciato tra partecipanti) per ottenere 10 centesimi
- Fase B: condizionamento Pavloviano, sul monitor appare un frattale e i partecipanti devono premere un tasto per farlo scomparire il più velocemente possibile. Un frattale anticipa l'80% di volte 10 cent (CS+), l'altro non comporta mai rinforzo (CS-)
- Fase C: PIT, A e B sono combinati in estinzione

26



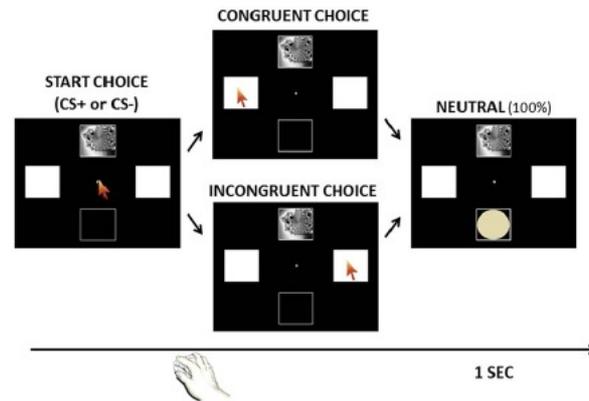
27



28

SM

## C Pavlovian-to-Instrumental Transfer Task



29

SM

- Garofalo e di Pellegrino (2015): il razionale

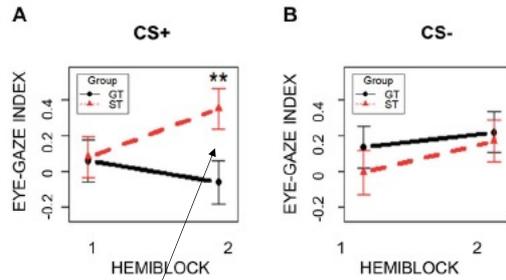
- Il CS compare sempre in alto al centro (sign), l'US in basso al centro (goal)
- Un sistema di tracciamento oculare registra la direzione dello sguardo diretta al "sign" o al "goal" durante la fase di condizionamento Pavloviano per categorizzare i partecipanti in sign- e goal-trackers
- Viene usata la formula

$$\text{Sign - Goal} / \text{Sign} + \text{Goal}$$

per ottenere un indice di comportamento  
(il valore più alto identifica i sign-tracker, quello più basso i goal-tracker)

30

SM

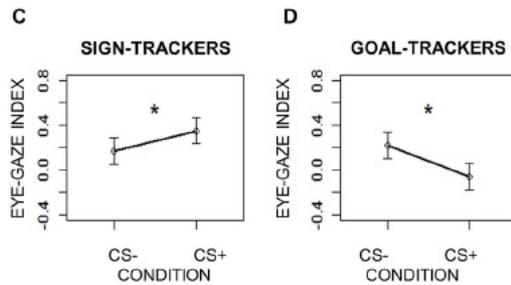


La differenza tra sign- e goal-trackers emerge durante l'apprendimento delle contingenze (hemiblock 2)

Il bias è presente nelle prove CS+ (e non CS-) ovvero non c'è nelle prove neutre

31

SM



I ST mostrano un indice di direzione dello sguardo maggiore nella condizione CS+ (rispetto a CS-) cosa che rivela una tendenza maggiore a dirigere lo sguardo verso il segnale durante le prove CS+

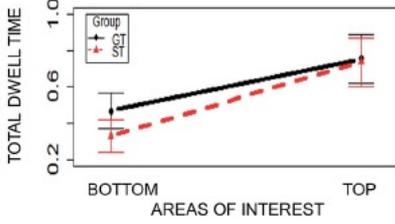
I GT mostrano un indice di direzione dello sguardo minore nella condizione CS+ (rispetto a CS-) cosa che rivela una tendenza maggiore a dirigere lo sguardo verso il rinforzo durante le prove CS+

32



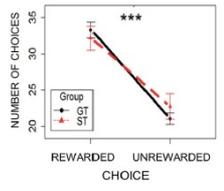
**E**

**VISUAL EXPLORATORY BEHAVIOUR**

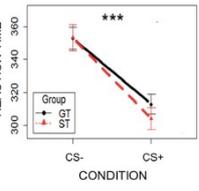


Le differenze tra ST e GT non possono essere ascritte a un semplice bias spaziale rivolto verso la parte superiore o inferiore dello schermo e riflettono invece una CR appresa

**A INSTRUMENTAL CONDITIONING**



**B PAVLOVIAN CONDITIONING**



I due gruppi apprendono ugualmente bene la discriminazione tra scelte rinforzanti e non. I partecipanti reagiscono più velocemente quando appare il CS+, una facilitazione della risposta che mostra un ugual condizionamento Pavloviano

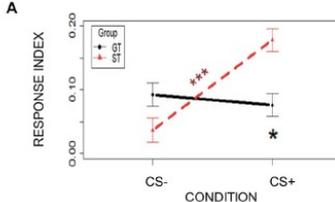
33



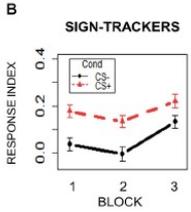
Il PIT (che qui si vede nel maggior numero di scelte per l'opzione congruente quando c'è il CS+) è più forte nei **Sign-trackers**

Questo si vede durante tutto lo svolgimento del PIT

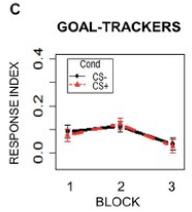
**A**



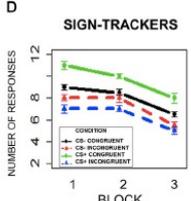
**B SIGN-TRACKERS**



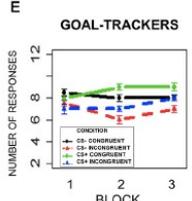
**C GOAL-TRACKERS**



**D SIGN-TRACKERS**

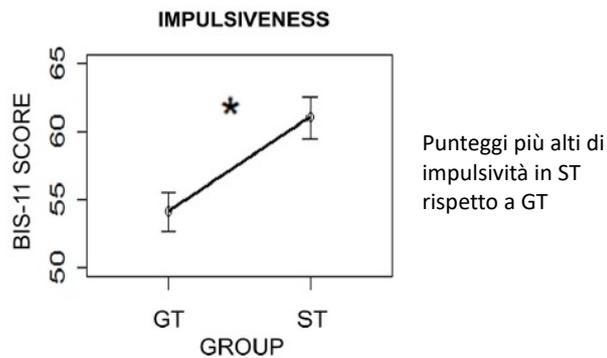


**E GOAL-TRACKERS**



34

SM



**FIGURE 5 |** Impulsiveness levels in the two groups (ST = Sign-Trackers; GT = Goal-Trackers) as measured by the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11). Bars indicate standard error of the mean. \* $p < 0.05$ .

35

SM

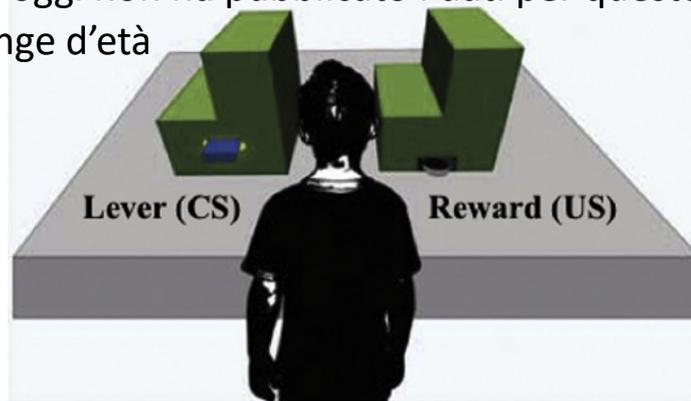
Carofalo e di Pellegrino (2015): conclusioni

- I partecipanti non mostrano differenze durante le fasi di apprendimento, né presentano bias nel portare lo sguardo verso una parte dello schermo
- Durante l'apprendimento emerge una netta distinzione tra ST e GT; i ST dirigono lo sguardo significativamente di più verso il segnale durante le prove CS+
- Nei ST l'effetto PIT è maggiore: sono più propensi a mostrare la risposta strumentale quando appare il segnale irrilevante, anche se il rinforzo non è più disponibile
- I ST mostrano anche punteggi più alti di impulsività in generale

36

## Le dipendenze – differenze individuali

- Il gruppo di Fligel ha adattato il paradigma allo studio dei bimbi di 5-7 anni nel 2018 ma ad oggi non ha pubblicato i dati per questo range d'età



37

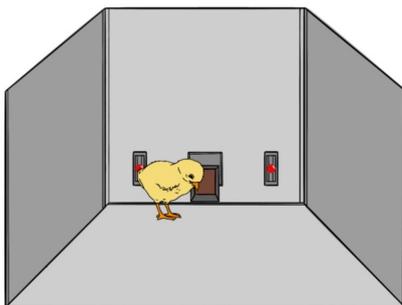
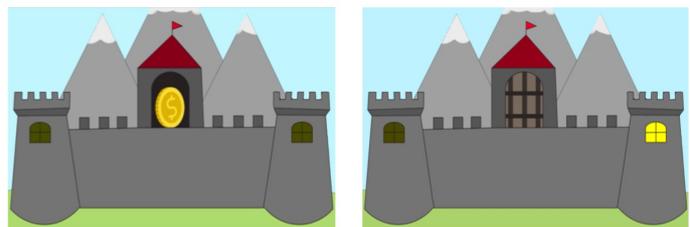


Fig.1 Camera operante per la procedura di autoshaping.

Courtesy of Rachele Onor  
In collaboration with  
Dr. Andrea Dissegna



In collaboration with  
Prof. Sandra Pellizzoni  
Dr. Alessandro Cuder

38

SM

- Obesità
  - Possibile caratterizzare endofenotipi associati con l'eterogeneità nell'attribuire salienza motivazionale a segnali legati al cibo?
    - Overo identificare ST vs GT (è sempre meglio essere GT?)

### Heterogeneity in brain reactivity to pleasant and food cues: evidence of sign-tracking in humans

Francesco Versace, George Kypriotakis, Karen Basen-Engquist, and Susan M. Schembre

Department of Behavioral Science, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Correspondence should be addressed to Susan M. Schembre, Department of Behavioral Science, Unit 1330, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, PO Box 301439, Houston, TX 77230-1439, USA. E-mail: [sschembre@mdanderson.org](mailto:sschembre@mdanderson.org)

39

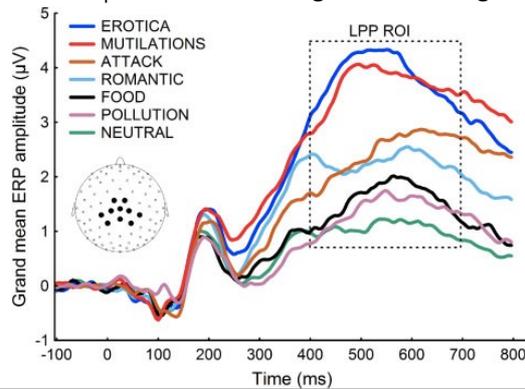
SM

- Obesità
  - Lo studio di Versace et al., 2016: metodo
    - 88 persone obese e 64 controlli
    - Osservano immagini legate al cibo o neutre, piacevoli o spiacevoli durante registrazione EEG
    - *Late positive potentials* fornivano indicazione della salienza attribuita a ciascuno stimolo visivo
    - Questionari su comportamento alimentare
    - Questionari su umore e emozioni

40

SM

- Obesità
  - Lo studio di Versace et al., 2016: risultati
    - Potenziali evocati per ciascuna categoria di immagini



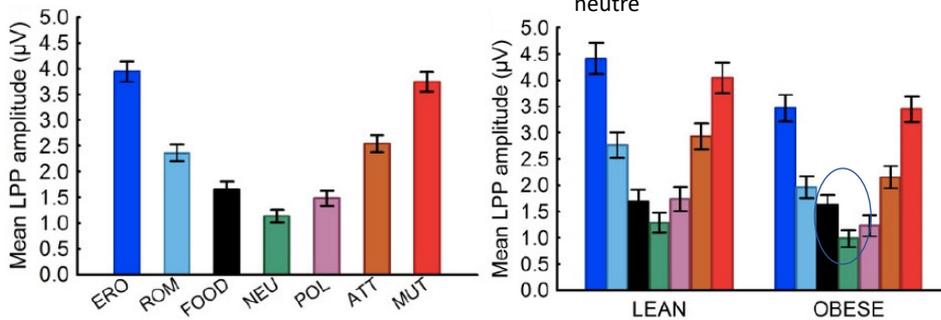
41

41

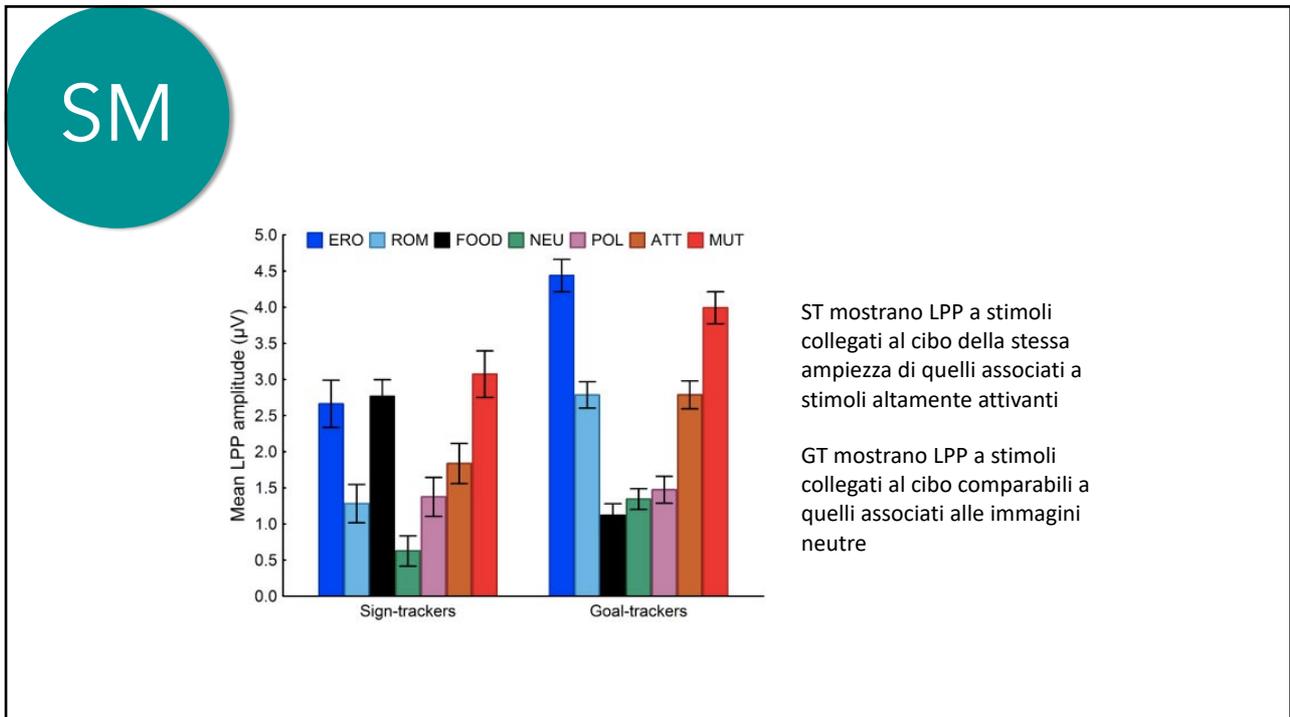
SM

LPPs (400–700ms post stimulus onset) evocati a livello centroparietale incrementano in funzione della salienza motivazionale positiva e negativa

In generale, controlli e obesi presentano un pattern di risposte individuali simili per le diverse immagini  
 La risposta a food-cues non è diversa tra i due gruppi  
 Ma negli obesi è significativamente maggiore rispetto alle immagini neutre



42



43

SM

- **Obesità**
  - Lo studio di Versace et al., 2016: risultati
- **Interazioni tra i cluster e l'indice di massa corporea sui comportamenti alimentari scorretti**
  - Individui obesi classificati come ST hanno una maggior propensione a comportamenti alimentari maladattivi
    - higher scores for emotional eating ( $P < 0.001$ ), total food cravings ( $P < 0.001$ ), as reflected by greater feelings of loss of control ( $P < 0.001$ ) and positive outcome expectancies ( $P < 0.007$ ).
- **Non ci sono invece interazioni con l'umore**

44

SM

- **Obesità**
  - Lo studio di Versace et al., 2016: conclusioni
  - Individui obesi non reagiscono alla presenza di stimoli legati al cibo con risposte cerebrali anormali (in media, obesi e controlli reagiscono similmente alle varie immagini)
  - Ci sono però due sottogruppi di individui che presentano alta o bassa reattività a indizi associati al cibo
    - Al pari della classificazione preclinica di GT vs ST
  - È possibile caratterizzare due importanti endofenotipi che corrispondono ad un'alta vs bassa propensione ad attribuire salienza incentivante ai segnali legati al cibo rispetto ad altri stimoli piacevoli
  - Questo può aumentare la suscettibilità a mangiare eccessivamente e, infine, comportare obesità

45

## Differenze individuali

- **Morrison et al. (2015): lo studio**
  - Per verificare l'ipotesi se il sign-tracking non si basa su una rappresentazione neurale della conseguenza, usano la procedura di svalutazione del rinforzo mettendo a confronto GT e ST



46

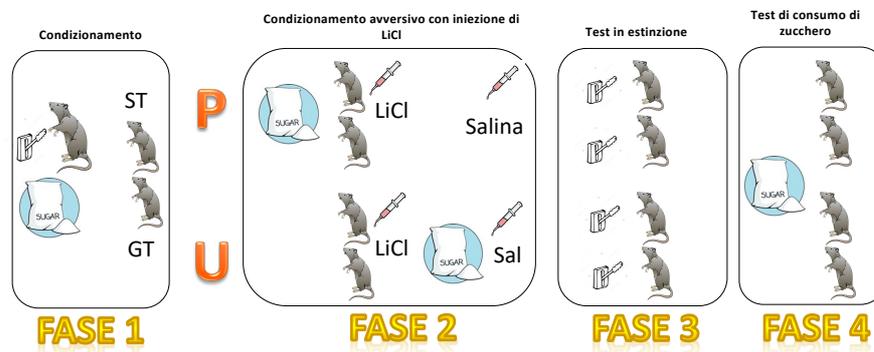
## Differenze individuali

- Morrison et al. (2015): il paradigma
  - Fase 1: condizionamento Pavloviano
  - Fase 2: ratti assegnati a condizione P (svalutazione) o U; entrambi i gruppi ricevono entrambe le iniezioni (LiCl e salina) e il rinforzo (zucchero) ma solo in P lo zucchero è temporalmente connesso al malessere indotto
  - Fase 3: test in estinzione
  - Fase 4: test di consumo libero di zucchero

47

## Differenze individuali

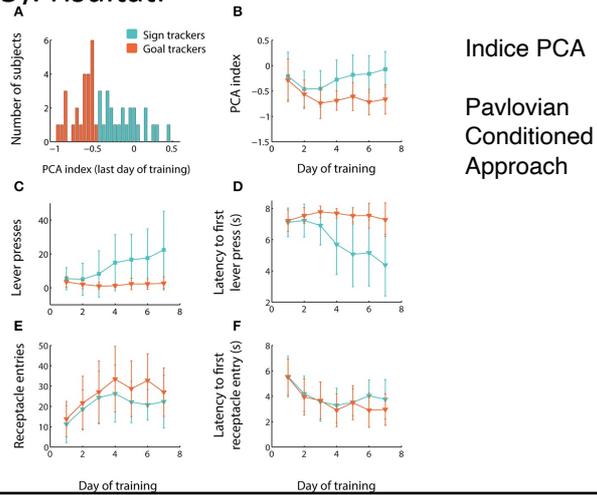
- Morrison et al. (2015): il paradigma



48

## Differenze individuali

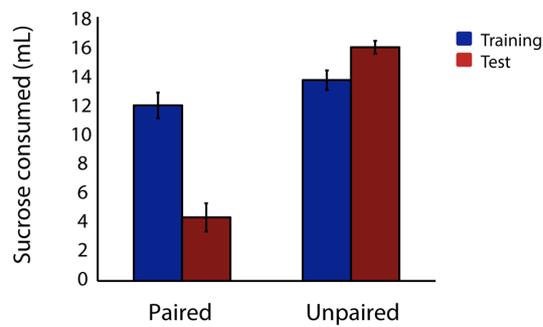
- Morrison et al. (2015): risultati



49

## Differenze individuali

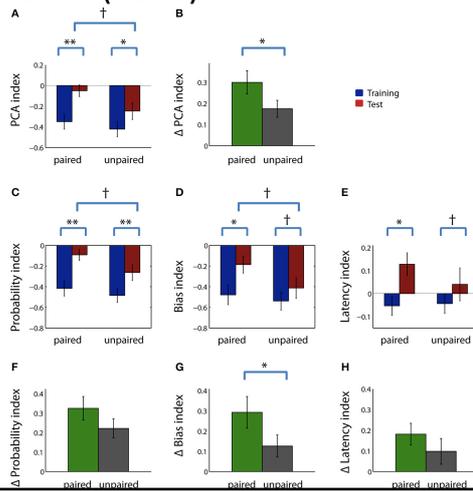
- Morrison et al. (2015): risultati
  - La svalutazione funziona nel gruppo P



50

## Differenze individuali

- Morrison et al. (2015): risultati



Durante il test in estinzione, i ratti del gruppo P hanno più alto indice PCA (Pavlovian Conditioned Approach), in media, dei ratti del gruppo U

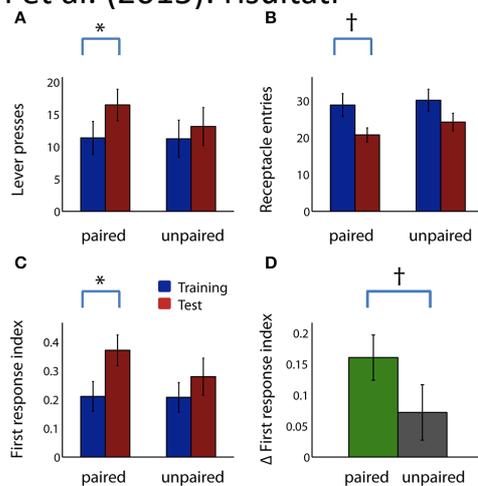
Stessa cosa nelle componenti individuali dell'indice

La svalutazione ha un effetto sul comportamento manifesto: aumenta il sign tracking

51

## Differenze individuali

- Morrison et al. (2015): risultati



la leva CS esercita un potere attraente maggiore rispetto al cassetto del cibo, quindi i ratti approcciano più spesso il CS come prima risposta dopo la sua presentazione

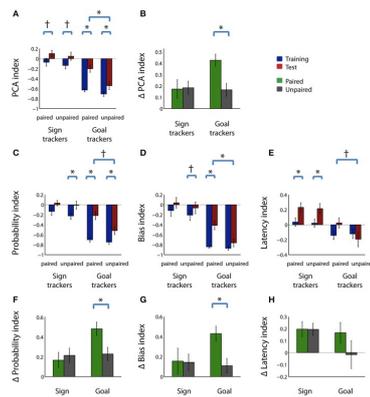
La svalutazione del rinforzo aumenta il comportamento di sign tracking e diminuisce quello di goal tracking

52

## Differenze individuali

- Morrison et al. (2015): risultati

- I ST erano più o meno propensi a cambiare il comportamento dopo la svalutazione?

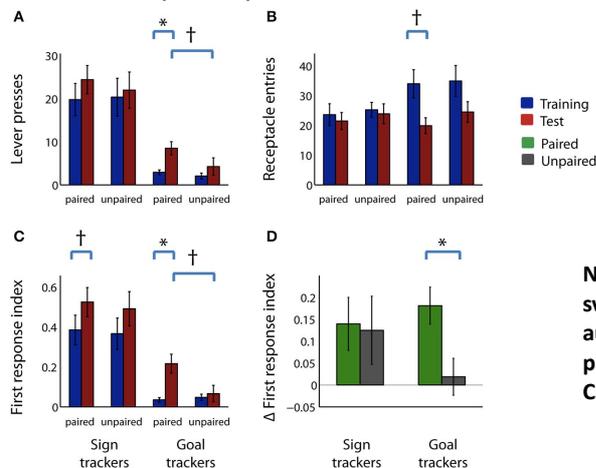


Nel test dopo svalutazione, aumenta l'indice PCA (vale a dire si osserva uno spostamento verso il sign tracking) nel gruppo P e solamente tra i GT

53

## Differenze individuali

- Morrison et al. (2015): risultati



Nei GT, e non nei ST, la svalutazione del rinforzo aumenta le proporzioni di prove in cui rispondono al CS con pressioni della leva

54

## Differenze individuali

- Morrison et al. (2015): conclusioni
  - La svalutazione non riduce il comportamento di ST, anzi: il ST è amplificato in seguito a svalutazione
    - Siccome non c'è più il rinforzo, aumenta l'esplorazione del CS, forse come risposta compensatoria
  - Quindi il ST è indipendente dalla rappresentazione dell'outcome
  - Viceversa, il comportamento di GT diminuisce in seguito a svalutazione
- Inoltre, se si guarda alla propensione a essere ST vs GT, tutti gli effetti della svalutazione sono attribuibili ai GT

55

## Differenze individuali

- Morrison et al. (2015): conclusioni
  - Il comportamento di ST e GT potrebbero essere l'esito del coinvolgimento di diverse strutture cerebrali associative
  - Potrebbero cioè fornire informazioni sui meccanismi attraverso i quali stimoli associati al reward finiscono per controllare il comportamento manifesto di alcuni individui

56