

Università degli Studi di Firenze



Dottorato di ricerca in “Scienze Psicologiche”

ciclo XXVIII

COORDINATORE Prof.ssa Cristina Stefanile

Reazione e conseguenza al feedback: la fase di ricezione durante un compito di ricompensa monetaria

Settore Scientifico Disciplinare M-PSI/08

Dottorando
Dott.ssa Silvia Papalini

Tutor
Prof. Fiammetta Cosci

Coordinatore
Prof. Cristina Stefanile

Anni 2012/2015

Reazione e conseguenza al feedback:

la fase di ricezione durante un compito di ricompensa monetaria

Sinossi

Il *capitolo 1* è volto a dare al lettore un'introduzione relativa all'importanza della reazione emotiva e comportamentale al feedback ed alla sua relazione intrinseca alle caratteristiche psicologiche di un individuo. Una breve introduzione, è stata riservata anche per il metodo di studio utilizzato, quello delle neuroimmagini cliniche funzionali. Si tratta della combinazione tra informazioni provenienti dalla valutazione psicologica, comportamentale e neurobiologica (funzionalmente legata all'esecuzione di task psicologici) per una comprensione integrata dell'oggetto di studio.

Il *capitolo 2* offre una panoramica dei processi di ricompensa e di punizione specialmente nella loro fase conclusiva, descrivendo la reazione emotiva al feedback e le differenze tra le entità positive e negative della ricompensa e della punizione. Il capitolo ha voluto anche riportare le differenze tra il concetto di rinforzo e di ricompensa considerando che il primo coinvolge in modo sostanziale il concetto di apprendimento.

I maggiori risultati provenienti dal campo delle neuroimmagini riguardo alla fase di ricezione dei processi di ricompensa e di punizione, nonché delle loro entità, sono stati presentati ed discussi nel *capitolo 3*.

Nel *capitolo 4*, sono state descritte da un punto di vista critico le maggiori difficoltà e limitazioni ad oggi esistenti in relazione alla metodologia del neuroimaging. I punti critici evidenziati hanno riguardato le problematiche più strettamente relative alla validità degli studi e le problematiche relative ai task utilizzati per l'indagine delle fasi di ricezione di ricompense e punizioni. I maggiori task comportamentali utilizzati nel neuroimaging funzionale per lo studio dei processi di ricompensa e punizione sono stati descritti e le differenze nelle dimensioni psicologiche-cognitive che essi coinvolgono per la loro conduzione sono state evidenziate.

Nel *capitolo 5* è stata descritta la relazione tra problematiche psicopatologiche che coinvolgono la sfera emotiva, quali la personalità nevrotica ed i disturbi affettivi, e la reazione emotiva-comportamentale al feedback che caratterizza la fase ricettiva del processo di ricompensa e del processo di punizione. Dopo una dettagliata esplicazione di come alcune variabili psicopatologiche come nevroticismo, ansia di tratto e di stato ed anedonia possono incidere sull'appropriatezza dei processi di ricompensa e punizione, è stata riportata una panoramica dei maggiori risultati di neuroimmagine funzionale. Nella parte finale del capitolo 5 sono stati descritti i sei obiettivi principali della ricerca, permettendo la divisione del lavoro susseguente in 6 sezioni, ciascuna per ogni obiettivo.

Il *capitolo 6* è stato dedicato alla stesura dei metodi utilizzati dallo studio: i test psicologici selezionati, il task comportamentale di ricompensa e l'esame di neuroimmagine funzionale. Sono state riportate le tipologie di analisi condotte per ogni obiettivo in ogni sezione.

Il *capitolo 7* presenta i risultati. Dato che una tra le numerose critiche agli studi che utilizzano i metodi di neuroimmagine è non riportare i risultati corretti per comparazioni multiple, tutti i risultati sono stati sottoposti alla correzione di cui sopra.

La discussione, *capitolo 8*, è organizzata in sei sezioni corrispondenti ai sei obiettivi e offre un'interpretazione dei risultati in base alla letteratura.

Capitolo 1

Introduzione

La reazione ai feedback e la sua importanza in psicologia

La fase di ricezione in processi di ricompensa e punizione rappresenta la fase in cui la presentazione del feedback (positivo o negativo) induce la reazione affettivo-emotiva susseguente il comportamento dell'individuo (Berridge and Robinson 2003, Berridge and Kringelbach 2008) e costituisce un momento importante del processo di apprendimento, uno tra cui quello pavloviano (Pavlov 1927, Ormrod 2012). Secondo il paradigma pavloviano (Pavlov 1927), l'associazione di uno stimolo neutro con una ricompensa o un evento aversivo consente una successiva ed appropriata risposta anticipatoria affidabile quando lo stesso stimolo predittivo, precedentemente neutro, verrà incontrato in futuro (Rescorla 1968, Seymour, Singer et al. 2007). Un semplice esempio di tale apprendimento può essere dato dalla reazione emotiva causata da un accidentale morso di cane: l'associazione tra stimolo (cane) e la risposta emotiva potrà indurre un aumento della frequenza cardiaca, della sudorazione e comportamenti di fuga (risposta comportamentale) quando il cane sarà incontrato in tempi susseguenti (Seymour, Singer et al. 2007). Dato ciò la reazione affettiva secondaria alla ricezione di ricompense e punizioni rappresenta un processo estremamente importante in termini evolutivi (Ormrod 2012). Infatti, la fase di ricezione nei processi di ricompensa e di punizione (valutazione ed emozione associata al

risultato di una performance) è significativamente correlata al benessere di un soggetto poichè è essenziale per ottimizzare il comportamento e perché riflette un'appropriate (od inappropriate) reazione emotiva ad un feedback esterno *per se* (Jiang, Kim et al. 2014).

Per questo motivo, in psicologia della salute ed in psicologia clinica, comprendere come la reazione affettivo-emotiva di un processo di ricompensa/punizione si caratterizza deriva sia dalla rilevanza che nella società riveste il concetto di piacere e ricerca del benessere nonché della problematica dell'evitamento emotivo (anedonia) (Kringelbach and Berridge 2010). In psico-neurobiologia vi è un'emergente letteratura, seppur ancora scarsa, sulla reazione emotiva che si verifica durante la ricezione di un feedback in prove di ricompensa e punizione. Tali indagini hanno aperto la possibilità di descrivere come nasce e come si caratterizza la risposta affettiva ad un feedback a livello cerebrale (Jiang, Kim et al. 2014). Da notare, infatti, che la reazione emotiva durante la ricezione di feedback nell'ambito di prove di ricompensa e punizione può risentire dello stato psico-fisico dell'individuo (e.g., livello di stress ed altre variabili psicologiche) (Glienke, Wolf et al. 2015) e può esercitare effetti diretti su comportamento-cognizione (Ashby, Isen et al. 1999) nonché sul controllo del comportamento (Dreisbach 2006), offrendo la possibilità di essere studiata in un ambiente controllato di laboratorio.

Sulla base di queste ultime evidenze è plausibile ipotizzare che la reazione affettiva data dalla ricezione di feedback positivi o negativi possa differire tra individui sani (i.e., diversi per caratteristiche psicologiche), in uno stesso soggetto lungo il corso della vita o tra soggetti sani e soggetti con psicopatologie quali ansia e/o depressione.

La verifica di tali ipotesi riveste una particolare importanza per capire perchè e come un individuo esperisca affettività positiva/negativa in alcune circostanze e perché un individuo, con particolari tratti psico-patologici, esperisca un'alterata affettività nelle stesse circostanze.

L'integrazione di evidenze psicologiche provenienti da un'accurata valutazione comportamentale, affettiva e cognitiva con le informazioni provenienti da esami neuro-biologici, come quelli di neuroimmagine, permette di ottenere un'eccellente quantità di dati e una qualità elevata delle

informazioni necessarie per la verifica delle ipotesi sopra formulate.

Infatti, l'esame di come questi dati varino sistematicamente tra individui (i.e., tratti personologici) o accomunino individui con particolari caratteristiche (i.e., tratti depressivi) permette di conoscere come la reazione emotiva a feedback di ricompensa e punizione si struttura e come varia nel tempo (i.e., conoscenza di particolare importanza nel campo della psicologia della salute) e come varia in condizioni problematiche (i.e., conoscenza di particolare importanza nell'applicazione della psicologia al campo clinico).

Caratteristiche personologiche e reazioni emotive

Il nevroticismo è una dimensione temperamentale tipicamente caratterizzata da un'elevata reattività allo stress con conseguente e frequente esperienza di emozioni negative (i.e., ansia, paura, irritabilità, rabbia, tristezza) associata ad un senso di incontrollabilità in risposta allo stress (Barlow, Ellard et al. 2014). Individui con elevati livelli di nevroticismo sono spesso auto-critici, sensibili al criticismo degli altri e tendono generalmente a sentirsi personalmente inadeguati in una moltitudine di circostanze (Watson, Clark et al. 1994). Esiste una significativa associazione tra nevroticismo e probabilità di sviluppare specifiche psicopatologie affettive, tra le quali l'ansia (Andrews, Stewart et al. 1990, Clark, Watson et al. 1994, Barlow, Ellard et al. 2014) e la depressione (Hirschfeld, Klerman et al. 1989, Krueger, Caspi et al. 1996). Date queste evidenze, nel caso di psicopatologia, la co-presenza di una personalità con tratti nevrotici da parte del paziente rappresenta uno dei fattori predittivi della risposta del soggetto al trattamento psicoterapeutico di ansia e depressione. (Barlow, Ellard et al. 2014).

Seppur il nevroticismo sia caratterizzato da una marcata e spesso inadeguata reattività emotiva, specialmente *in seguito* ad eventi negativi (Canli 2008), questo aspetto è stato poco considerato in letteratura. Invece, lo studio delle sue caratteristiche comportamentali anticipatorie, quali ad esempio, lo stile di coping evitante ha ricevuto e riceve una marcata attenzione in psicologia. Si

tratta di un evitamento comportamentale di situazioni non necessariamente pericolose ma che sono vissute dal soggetto come estremamente ansiogene, minacciose e capaci di attivare il sistema di allerta (McCrae RR 1986, Parkes 1986, Bolger 1990) e provocare un'elevata preoccupazione *anticipatoria* (Servaas, Riese et al. 2014). Da qui, in relazione ai processi di ricompensa e punizione, la letteratura psico-neurobiologica sembra anch'essa estremamente centrata nello studio di come a livello cerebrale e psicofisico sono caratterizzate le fasi di anticipazione di punizioni (e.g., evitamento comportamentale ed ansia anticipatoria) (Drabant, Kuo et al. 2011) piuttosto che allo studio della reazione emotiva in seguito alla ricezione di ricompense e punizioni, pur risultando un aspetto particolarmente importante in psicologia della salute (Lahey 2009). Ad oggi, rimane necessario ed importante valutare efficacemente se tendenze al nevroticismo, individuate tramite appropriati test psicologici, potrebbero essere associate e caratterizzate da una reattività emozionale inappropriata ai feedback di ricompensa e punizione, date le evidenze teoriche che sussistono (Barlow, Ellard et al. 2014). La necessità di comprendere a fondo se e come individui con tendenze alla personalità nevrotica presentino un'appropriate reazione emotiva-comportamentale alla ricezione di punizioni e ricompense ha una causa specifica: poiché studi longitudinali hanno confermato che il nevroticismo possiede un'importanza pratica nella predizione dello sviluppo di psicopatologie quali ad esempio la depressione (Kendler, Neale et al. 1993, Fanous, Neale et al. 2007), la schizofrenia (Van Os and Jones 2001) ed i comportamenti suicidari (Fergusson, Woodward et al. 2000), un'inappropriate reazione emotiva-comportamentale a seguito di outcomes positivi e/o negativi può rappresentare un segno di rischio per lo sviluppo di una più seria sintomatologia.

Dato che il nevroticismo rappresenta un robusto predittore dello sviluppo di gravi psicopatologie/comportamenti a rischio, è essenziale che meccanismi di eventuale causa-effetto tra nevroticismo e reazione emotiva siano individuati e/o migliorati nella comprensione della loro natura (Lahey 2009). Così, l'individuazione di cambiamenti psico-neurobiologici precoci in giovani soggetti con elevati livelli di nevroticismo potrebbe rendere possibile un migliore livello di

conoscenza riguardo l'appropriatezza delle reazioni emotive a ricompense e punizioni in questi soggetti e permettere di formulare un efficace intervento di supporto psicologico se tale difficoltà sia manifestata dal soggetto in esame.

Sintomi psicopatologici e reazioni emotive: ansia e depressione

Una nozione comune in psicopatologia è che molti disturbi psichiatrici, tra cui i disturbi da abuso di sostanze, i disturbi affettivi, i disturbi del comportamento alimentare, il disturbo ossessivo-compulsivo, i disturbi dello sviluppo neurologico (i.e., schizofrenia, disturbo da deficit di attenzione/iperattività e autismo) ed alcuni disturbi genetici (e.g., sindrome di Rett, sindrome dell'X fragile) sono caratterizzati da sistemi di ricompensa e punizione alterati (e.g., alterata motivazione, evitamento, anedonia, negatività) (Dichter, Damiano et al. 2012). Per esempio, l'anedonia, uno dei sintomi depressione patognomonici (Association 2013), è descritta come la perdita della capacità di provare piacere (Ribot 1896) ed è stata spesso indagata riguardo ai processi di ricompensa e rinforzo (Der-Avakian and Markou 2012, Thomsen 2015, Whitton, Treadway et al. 2015). I soggetti con una diagnosi di depressione mostrano spesso risposte mal adattive alle punizioni (i.e., feedback negativi) (Beats, Sahakian et al. 1996, Elliott, Sahakian et al. 1996) ed un'iposensibilità alla ricompensa (Henriques and Davidson 2000, Pizzagalli, Holmes et al. 2009). Tuttavia, rimane non chiaro se tali alterazioni siano associabili ai processi di ricompensa e punizione in generale, come ad esempio una generale difficoltà di apprendimento tramite rinforzi, o possano essere associate a specifiche fasi di tali processi, come ad esempio alla fase anticipatoria e quindi alla sfera motivazionale (i.e., motivazione) o alla fase di ricezione di ricompense o di punizioni e quindi alla sfera prettamente emotiva (Huys, Pizzagalli et al. 2013). Relativamente alla sintomatologia anedonica, la capacità di esperire adeguatamente esperienze emotive positive-negative a feedback di ricompense e punizioni nei disturbi ansiosi è estremamente poco studiata in letteratura. Infatti, anche se i disturbi d'ansia sono caratterizzati

da alterazioni dei processi di ricompensa e punizione (Dichter, Damiano et al. 2012), le attuali ricerche psico-neurobiologiche (come per il disturbo di personalità nevrotica) sono estremamente centrate sul comportamento evitante e sull'aspetto dell'ansia *anticipatoria* (Cremers, Veer et al. 2014, Maresh, Allen et al. 2014, Aupperle, Melrose et al. 2015) a discapito dello studio della comprensione di come le reazioni emotive *sussequenti* ai feedback di ricompense e punizioni si caratterizzino.

Da ciò ne risulta che, integrando le evidenze psicologiche a quelle neurobiologiche, la dettagliata comprensione di come si caratterizza la fase di ricezione dei feedback in processi di ricompensa e punizione può spiegare se e come certe reazioni emotive sono tipiche di stati depressivi e ansiosi. Più difficile, ma di estremo interesse clinico, è comprendere se la presenza di alterazioni in tali reazioni emotive possa essere un fattore causale e predittivo della possibilità di insorgenza di una sintomatologia ansiosa o depressiva o, alternativamente, rispecchiare normali fluttuazioni della sfera affettiva dell'individuo.

Il neuroimaging funzionale: fMRI in psicologia clinica

Il neuroimaging funzionale consiste nell'utilizzo di tecnologie di neuro-immagine in grado di misurare indirettamente il metabolismo cerebrale durante prove comportamentali-psicologiche al fine di analizzare e studiare la relazione tra l'attività di determinate aree cerebrali e specifiche funzioni cognitive e tratti psicologici (Savoy 2001, Eder and Dignath 2014). La tomografia ad emissione di positroni (PET), l'elettroencefalogramma (EEG), la Tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT), la megnetoencefalografia (MEG) e la risonanza magnetica funzionale (fMRI) sono le tecniche di neuroimaging attualmente più utilizzate. Tra queste tecniche, la fMRI è quella maggiormente utilizzata in ambito psicologico (Berman, Jonides et al. 2006).

La fMRI basa il suo funzionamento sui principi fisici dell'elettromagnetismo, sottoponendo il soggetto in esame a flussi e campi magnetici e registrando indirettamente l'attività neurale

attraverso i fenomeni metabolici ad essa correlati (nel caso delle neuroscienze, a livello dell'encefalo). In generale, i cambiamenti dell'attività cellulare sono associati ai cambiamenti delle richieste energetiche: quanto maggiore è l'attività funzionale di un tessuto (i.e., quello cerebrale), tanto maggiore sarà il suo metabolismo e l'aumento delle richieste energetiche. Infatti, i neuroni necessitano di un continuo apporto di ossigeno e glucosio, necessità prevalentemente soddisfatta con l'aumento del loro trasporto attraverso il flusso ematico (Ramsay, Murphy et al. 1993). Durante lo svolgimento di un particolare compito-comportamento, i gruppi neuronali, che si trovano in aree cerebrali attivate dal suddetto compito, richiedono all'organismo una maggiore richiesta energetica (i.e., maggior apporto di ossigeno e glucosio). Se durante l'esecuzione del compito l'individuo è sottoposto ad un esame di risonanza magnetica, alcuni parametri fisici a livello atomico del suo tessuto cerebrale varieranno per effetto del campo magnetico e dei flussi magnetici prodotti dalla macchina di risonanza. Poichè, le proprietà magnetiche delle cellule variano a seconda della quantità di ossigeno che possiedono, variazioni introdotte nel campo magnetico (e.g., gruppi neurali più attivi e quindi più ricchi di ossigeno) determineranno variazioni di un segnale di risonanza (Pauling and Coryell 1936). Da ciò, la fMRI restituisce immagini dell'encefalo con un'elevata risoluzione spazio-temporale. Tali immagini mostrano il segnale di risonanza attraverso diverse gradazioni di colori: zone più brillanti indicano maggiore attività ad un dato momento del compito o in una particolare condizione sperimentale di quel compito. La risonanza magnetica funzionale registra quindi le variazioni emodinamiche (segnale BOLD, blood oxygenation level dependent) prodotte dall'attività neuronale (Ogawa, Lee et al. 1990) in modo da: esplorare indirettamente l'anatomia funzionale dell'encefalo; identificare le aree attivate del cervello umano in concomitanza all'esecuzione di specifici compiti; la possibilità di correlare tali attività con variabili psicologiche (la relazione funzionale tra aree cerebrali e tratto psicologico/indici dei comportamenti indagati); aiutare la ricerca clinica nella descrizione e spiegazione di specifici sintomi psicopatologici in modo non invasivo (Savoy 2001).

L'impiego della fMRI in campo psicologico permette di aggiungere informazioni importanti che,

in combinazione con indagini comportamentali e psicometriche, migliorano lo studio dei processi cognitivi di base (e.g., attenzione, emozione, percezione) e di come questi possano risultare alterati in caso di psicopatologia (Farah and Gillihan 2012). Di conseguenza, lo studio delle fasi di ricezione di ricompense e punizioni da un punto di vista di studio integrato (psico-neurobiologico) è utile per comprendere "come" nascono gli stati emotivi, quali configurazioni cerebrali riflettano e come si correlano alle caratteristiche comportamentali e psicologiche.

Bibliografia

Andrews, G., G. Stewart, A. Morris-Yates, P. Holt and S. Henderson (1990). "Evidence for a general neurotic syndrome." *Br J Psychiatry* 157: 6-12.

Ashby, F. G., A. M. Isen and U. Turken (1999). "A neuropsychological theory of positive affect and its influence on cognition." *Psychological Review* 106(3): 529-550.

Association, A. P. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*, American Psychiatric Publishing.

Aupperle, R. L., A. J. Melrose, A. Francisco, M. P. Paulus and M. B. Stein (2015). "Neural substrates of approach-avoidance conflict decision-making." *Hum Brain Mapp* 36(2): 449-462.

Barlow, D. H., K. K. Ellard, S. Sauer-Zavala, J. R. Bullis and J. R. Carl (2014). "The Origins of Neuroticism." *Perspect Psychol Sci* 9(5): 481-496.

Beats, B. C., B. J. Sahakian and R. Levy (1996). "Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed." *Psychol Med* 26(3): 591-603.

Berman, M. G., J. Jonides and D. E. Nee (2006). "Studying mind and brain with fMRI." *Soc Cogn Affect Neurosci* 1(2): 158-161.

Berridge, K. C. and M. L. Kringelbach (2008). "Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals." *Psychopharmacology (Berl)* 199(3): 457-480.

Berridge, K. C. and T. E. Robinson (2003). "Parsing reward." *Trends Neurosci* 26(9): 507-513.

Bolger, N. (1990). "Coping as a personality process: a prospective study." *J Pers Soc Psychol* 59(3): 525-537.

Canli, T. (2008). "Toward a neurogenetic theory of neuroticism." *Ann N Y Acad Sci* 1129: 153-174.

Clark, L. A., D. Watson and S. Mineka (1994). "Temperament, personality, and the mood and anxiety disorders." *J Abnorm Psychol* 103(1): 103-116.

Cremers, H. R., I. M. Veer, P. Spinhoven, S. A. Rombouts and K. Roelofs (2014). "Neural sensitivity to social reward and punishment anticipation in social anxiety disorder." *Front Behav Neurosci* 8: 439.

Der-Avakian, A. and A. Markou (2012). "The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits." *Trends Neurosci* 35(1): 68-77.

Dichter, G. S., C. A. Damiano and J. A. Allen (2012). "Reward circuitry dysfunction in psychiatric and neurodevelopmental disorders and genetic syndromes: animal models and clinical findings." *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 4.

Drabant, E. M., J. R. Kuo, W. Ramel, J. Blechert, M. D. Edge, J. R. Cooper, P. R. Goldin, A. R. Hariri and J. J. Gross (2011). "Experiential, autonomic, and neural responses during threat anticipation vary as a function of threat intensity and neuroticism." *Neuroimage* 55(1): 401-410.

Dreisbach, G. (2006). "How positive affect modulates cognitive control: The costs and benefits of reduced maintenance capability." *Brain and Cognition* 60(1): 11-19.

Eder, A. B. and D. Dignath (2014). "I like to get nothing: implicit and explicit evaluation of avoided negative outcomes." *J Exp Psychol Anim Learn Cogn* 40(1): 55-62.

Elliott, R., B. J. Sahakian, A. P. McKay, J. J. Herrod, T. W. Robbins and E. S. Paykel (1996). "Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance." *Psychol Med* 26(5): 975-989.

Fanous, A. H., M. C. Neale, S. H. Aggen and K. S. Kendler (2007). "A longitudinal study of personality and major depression in a population-based sample of male twins." *Psychol Med* 37(8): 1163-1172.

Farah, M. J. and S. J. Gillihan (2012). "Diagnostic brain imaging in psychiatry: current uses and future prospects." *Virtual Mentor* 14(6): 464-471.

Fergusson, D. M., L. J. Woodward and L. J. Horwood (2000). "Risk factors and life processes associated with the onset of suicidal behaviour during adolescence and early adulthood." *Psychol Med* 30(1): 23-39.

Glienke, K., O. T. Wolf and C. Bellebaum (2015). "The impact of stress on feedback and error processing during behavioral adaptation." *Neuropsychologia* 71: 181-190.

Henriques, J. B. and R. J. Davidson (2000). "Decreased responsiveness to reward in depression." *Cognition & Emotion* 14(5): 711-724.

Hirschfeld, R. M., G. L. Klerman, P. Lavori, M. B. Keller, P. Griffith and W. Coryell (1989). "Premorbid personality assessments of first onset of major depression." *Arch Gen Psychiatry* 46(4): 345-350.

Huys, Q. J., D. A. Pizzagalli, R. Bogdan and P. Dayan (2013). "Mapping anhedonia onto reinforcement learning: a behavioural meta-analysis." *Biol Mood Anxiety Disord* 3(1): 12.

Jiang, Y., S. I. Kim and M. Bong (2014). "Effects of reward contingencies on brain activation during feedback processing." *Frontiers in Human Neuroscience* 8.

Kendler, K. S., M. C. Neale, R. C. Kessler, A. C. Heath and L. J. Eaves (1993). "A longitudinal twin study of personality and major depression in women." *Arch Gen Psychiatry* 50(11): 853-862.

Kringelbach, M. L. and K. C. Berridge (2010). "The Functional Neuroanatomy of Pleasure and Happiness." *Discovery Medicine* 49: 579-587.

Krueger, R. F., A. Caspi, T. E. Moffitt, P. A. Silva and R. McGee (1996). "Personality traits are differentially linked to mental disorders: a multitrait-multidiagnosis study of an adolescent birth cohort." *J Abnorm Psychol* 105(3): 299-312.

Lahey, B. B. (2009). "Public Health Significance of Neuroticism." *American Psychologist* 64(4): 241-256.

Maresh, E. L., J. P. Allen and J. A. Coan (2014). "Increased default mode network activity in socially anxious individuals during reward processing." *Biol Mood Anxiety Disord* 4: 7.

McCrae RR, C. P. (1986). "Personality, coping and coping effectiveness in an adult sample." *J Pers*. 54: 385–405.

Ogawa, S., T. M. Lee, A. R. Kay and D. W. Tank (1990). "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation." *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(24): 9868-9872.

Ormrod, J. E. (2012). *Human Learning*, Pearson.

Parkes, K. R. (1986). "Coping in stressful episodes: the role of individual differences, environmental factors, and situational characteristics." *J Pers Soc Psychol* 51(6): 1277-1292.

Pauling, L. and C. D. Coryell (1936). "The Magnetic Properties and Structure of the Hemochromogens and Related Substances." *Proc Natl Acad Sci U S A* 22(3): 159-163.

Pavlov, I. P. (1927). "Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex."

Pizzagalli, D. A., A. J. Holmes, D. G. Dillon, E. L. Goetz, J. L. Birk, R. Bogdan, D. D. Dougherty, D. V. Iosifescu, S. L. Rauch and M. Fava (2009). "Reduced Caudate and Nucleus Accumbens Response to Rewards in Unmedicated Individuals With Major Depressive Disorder." *American Journal of Psychiatry* 166(6): 702-710.

Ramsay, S. C., K. Murphy, S. A. Shea, K. J. Friston, A. A. Lammertsma, J. C. Clark, L. Adams, A. Guz and R. S. Frackowiak (1993). "Changes in global cerebral blood flow in humans: effect on regional cerebral blood flow during a neural activation task." *J Physiol* 471: 521-534.

Rescorla, R. A. (1968). "Probability of shock in the presence and absence of CS in fear conditioning." *J Comp Physiol Psychol* 66(1): 1-5.

Ribot, T. (1896). "La Psychologie des Sentiment [The Psychology of Feelings]."

Savoy, R. L. (2001). "History and future directions of human brain mapping and functional neuroimaging." *Acta Psychol (Amst)* 107(1-3): 9-42.

Servaas, M. N., H. Riese, J. Ormel and A. Aleman (2014). "The neural correlates of worry in association with individual differences in neuroticism." *Hum Brain Mapp* 35(9): 4303-4315.

Seymour, B., T. Singer and R. Dolan (2007). "The neurobiology of punishment." *Nature Reviews Neuroscience* 8(4): 300-311.

Thomsen, K. R. (2015). "Measuring anhedonia: impaired ability to pursue, experience, and learn about reward." *Frontiers in Psychology* 6.

Van Os, J. and P. B. Jones (2001). "Neuroticism as a risk factor for schizophrenia." *Psychological Medicine* 31(6): 1129-1134.

Watson, D., L. A. Clark and A. R. Harkness (1994). "Structures of personality and their relevance to psychopathology." *J Abnorm Psychol* 103(1): 18-31.

Whitton, A. E., M. T. Treadway and D. A. Pizzagalli (2015). "Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia." *Curr Opin Psychiatry* 28(1): 7-12.

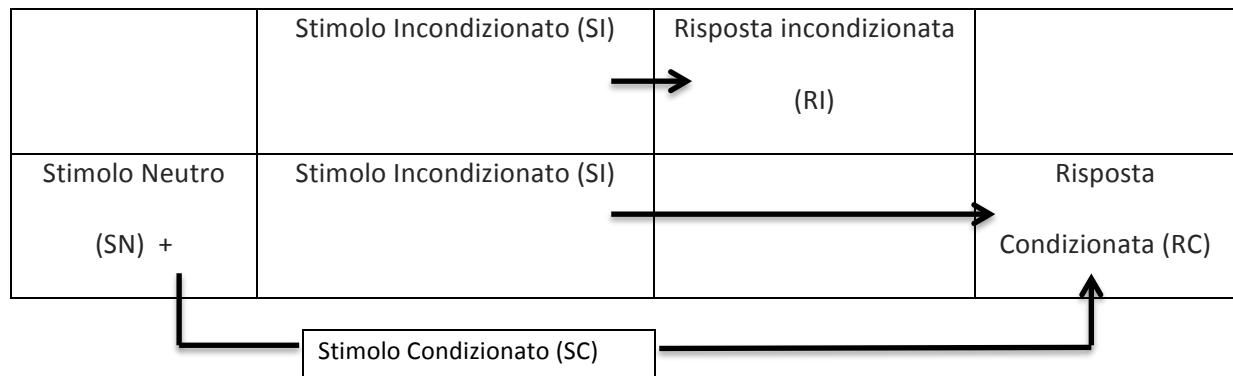
Capitolo 2

I processi di ricompensa, di punizione e le loro fasi conclusive: psicologia del comportamento

1. Il condizionamento classico ed operante

L'apprendimento di tipo associativo è una forma elementare e basilare di apprendimento alla base del condizionamento rispondente (Pavlov 1927) ed operante (Skinner, 1953). All'interno della teoria del condizionamento classico elaborata da Pavlov (Pavlov 1927) (vedi Fig. 1) uno stimolo incondizionato ad elevato significato evolutivo (SI), come ad esempio il cibo, è in grado di provocare una risposta riflessiva incondizionata (RI), la salivazione. Se lo stimolo incondizionato viene ripetutamente associato ad uno stimolo neutro come ad esempio l'emissione di un suono (SN), quest'ultimo diverrà uno stimolo condizionato (SC). Dopo un tempo variabile di ripetizioni, dove cibo e suono vengo presentati in associazione, la presentazione isolata dello stimolo condizionato (SC) è in grado di elicitare la risposta di salivazione che da incondizionata (RI) diverrà condizionata (RC) (Pavlov 1927). Tale forma di apprendimento per associazione è chiamato apprendimento appetitivo, in caso di rinforzi positivi (cibo) o apprendimento per associazioni aversive in caso di punizioni come ad esempio uno shock elettrico (Andreatta and Pauli 2015).

Figura 1 Schema dell'apprendimento per condizionamento classico.



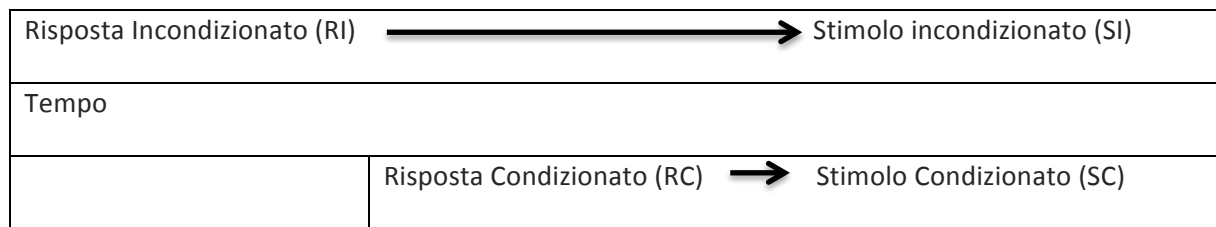
I comportamenti appresi attraverso il condizionamento classico sono "mantenuti" dagli stimoli *per se*. Questa è una delle caratteristiche principali che differenzia il condizionamento classico da quello operante di Skinner dove l'apprendimento viene "mantenuto" non dagli stimoli ma dalla risposta comportamentale allo stimolo (Skinner, B.F., 1953).

In psicologia del comportamento, un rinforzo proveniente dall'azione di un soggetto ha un impatto positivo sulla probabilità che quell'azione sia messa di nuovo in pratica nel futuro.

Questo concetto proviene dalla teoria del condizionamento operante di Skinner (1904-1990) secondo cui la probabilità di mettere in atto una determinata azione aumenta se dopo la sua conclusione segue un rinforzo, e in modo opposto, diminuisce se a seguito della sua conclusione è ricevuto un evento avversivo (Skinner, B.F., 1953). La teoria di Skinner differisce dal condizionamento classico di Pavlov poiché la risposta precede piuttosto che seguire lo stimolo. Tale assunzione proviene dagli esperimenti che Skinner condusse attraverso la Skinner box, una gabbia sperimentale che utilizzò in esperimenti su animali, quali piccioni e topi. In questi esperimenti l'animale oggetto di studio imparava ad ottenere cibo premendo una leva posta in una precisa zona all'interno della gabbia. Attraverso la somministrazione di una prima quantità di cibo a seguito della pressione accidentale della leva (RI) e attraverso la successiva serie di esposizioni al cibo inizialmente accidentali (SI), l'animale imparava ad associare il suo comportamento (la pressione della leva) alla

ricezione della ricompensa (il cibo). L'apprendimento dell'animale, in seguito alla ripetuta ricezione del rinforzo-cibo (SC), viene "mantenuto" dalla risposta condizionata (RC) e non più dallo stimolo, come lo è per il condizionamento pavloviano (vedi Fig. 2). In questi termini l'individuo è considerato come agente attivo nel suo ambiente e capace di instaurare o estinguere nuovi comportamenti e quindi non solo ricevere passivamente stimoli provenienti dall'esterno, come le risposte riflesse considerate da Pavlov.

Figura 2 Schema dell'apprendimento per condizionamento operante.



In modo opposto al rinforzo, ma attraverso gli stessi principi di funzionamento, possono essere de-condizionati comportamenti instaurati da un precedente condizionamento, associando a tali comportamenti degli stimoli negativi in grado di causare la loro cessazione, o associando a certe risposte originariamente condizionate da stimoli avversi, degli stimoli neutri (a nessuna valenza) che sono in grado di re-instaurare una situazione di "sicurezza". In quest'ultimo caso si dice che un certo comportamento condizionato si è estinto (Kong, Monje et al. 2014).

2. La risposta emotiva: dal concetto di rinforzo a quello di ricompensa

Indipendentemente dai processi di condizionamento, classico od operante, l'ottenimento di un risultato positivo elicit tipicamente una reazione emotiva positiva (o una reazione emotiva negativa in caso di ricezione di una punizione) la quale influenza direttamente lo stato emotivo del soggetto (Walsh and Anderson 2012, Sai, Wang et al. 2015). Infatti, la ricezione di una ricompensa deve essere

intesa come la sub-fase conclusiva di un processo maggiore (l'apprendimento dell'associazione tra suono e la ricezione del cibo o l'apprendimento dell'associazione tra pressione della leva e la ricezione del cibo), in cui è identificabile il valore emozionale positivo (o negativo) legato a quell'evento. Questa reazione emotiva positiva avviene sia alla ricezione di rinforzi che alla ricezione di ricompense. Tuttavia, ricompensa e rinforzo consistono in due eventi differenti, seppur in stretta sovrapposizione tra loro (White 1989). In dettaglio, il rinforzo è distinguibile dalla ricompensa poiché è definito funzionalmente ed è legato al *processo* dell'apprendimento (aumenta o diminuisce la frequenza di un comportamento in uno spazio temporale prima del suo stabilizzarsi) (White 2011). Nell'esempio dell'esperimento condotto da Skinner, l'animale mostra nel tempo un aumento nella frequenza nel numero di volte in cui esegue una pressione sulla leva, dato il rinforzo collegato all'azione rappresentato dalla ricezione del cibo, fino al momento in cui il comportamento è totalmente appreso ed ottimizzato (per esempio nella sua accuratezza). La ricompensa è invece un evento definibile come un'emozione o stato affettivo più o meno positivo che nasce per effetto della ricezione di un premio non necessariamente dovuto all'azione del soggetto (per esempio un premio inaspettato) o per effetto della ricezione di un premio dovuto al comportamento acquisito del soggetto (per esempio, un premio che sussegue ad un comportamento finalizzato già appreso e non più suscettibile di miglioramento, dove quindi ogni informazione è ridondante rispetto ad ogni possibile ottimizzazione comportamentale). Nel caso dell'esperimento di Skinner, possiamo pensare per esempio alla *conclusione* di un processo di apprendimento per condizionamento operante dove il cibo non ha più azione di rinforzo sul numero di frequenza delle pressioni sulla leva.

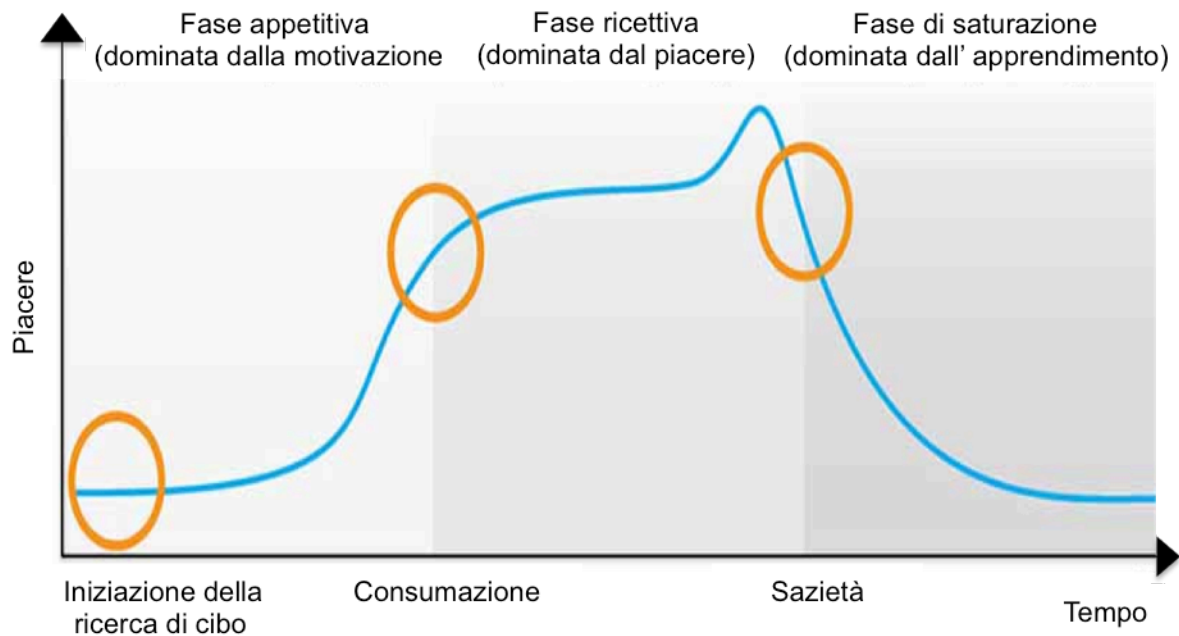
Da ciò una ricompensa può essere ottenuta in modo casuale o essere ottenuta senza necessità di apprendere altro sul come ottenerla: non coinvolge necessariamente processi di apprendimento come invece fa il rinforzo (McNally and Westbrook 2006, White 2011). In definitiva, ne risulta che i concetti di ricompensa e di rinforzo si differenziano per l'effetto che hanno sul comportamento dell'individuo: ottenere una ricompensa non modifica necessariamente il comportamento dell'individuo così come invece fa il rinforzo (Everitt and Robbins 2005, White 2011).

In conclusione, qualora si voglia studiare dettagliatamente l'appropriatezza della ricezione di ricompense e punizioni è indispensabile considerare che usualmente tali fasi si inseriscono in processi cognitivo-comportamentali più o meno complessi, come ad esempio il comportamento automatizzato e quello finalizzato. Tali processi coinvolgono diverse necessità nell'apprendere certi comportamenti: minore per comportamenti automatizzati, maggiore nei comportamenti finalizzati dove l'individuo non conosce a priori come ottenere il risultato desiderato. Perciò, lo studio specifico della ricezione di ricompense e punizioni di per sé deve tener conto della distinzione tra rinforzo e ricompensa qui esposto (isolare la reazione emotiva da effetti di apprendimento) e quindi impiegare task comportamentali psicologicamente adeguati.

3. Le tre fasi dei processi di ricompensa e punizione

Le sub-fasi temporali dei processi di ricompensa e punizione sono rappresentate dalla fase dell'anticipazione, dalla fase della ricezione e dalla fase di apprendimento (vedi Fig. 3). Tali fasi temporali sussistono indipendentemente dal tipo di stimolo coinvolto (e.g., denaro, cibo) ma la condizioni di partenza di un individuo, come ad esempio il suo livello di sazietà, possono occasionalmente influenzare una o tutte le fasi di condizionamento: un individuo sazio non sarà motivato allo stesso modo di un individuo affamato nella ricerca di cibo o non reagirà con soddisfazione al consumo di quest'ultimo. Da ciò si può ipotizzare che ogni fase è associata all'altra e che risente in parte delle caratteristiche soggettive (come ad esempio la personalità od il livello di stress) ed oggettive (come ad esempio l'età) dell'individuo (Kim, Yoon et al. 2015).

Figura 3 Esempio di un processo ciclico di apprendimento appetitivo.



Da sinistra, la fase anticipatoria (desiderio ed iniziazione della ricerca di cibo) che consiste nella sfera motivazionale dell'individuo ed al comportamento diretto verso un obiettivo; la fase ricettiva (consumo del cibo) che riflette lo stato oggettivo affettivo-emotivo dell'individuo alla ricezione di ricompense; la fase di apprendimento (rappresentazioni, considerazioni e associazioni rispetto l'azione intrapresa ed il risultato ottenuto coinvolgente i processi di apprendimento) (Romer Thomsen, Whybrow et al. 2015).

In particolar modo, il sentimento che caratterizza la reazione emotiva alla ricezione della ricompensa (o alla punizione) produce la cessazione, la protrazione o l'aggiustamento del comportamento, con l'obiettivo generale di migliorare le performances susseguenti (Spati, Chumbley et al. 2014). In maniera speculare ma opposta (sia in termini di comportamenti messi in atto che di emozioni coinvolte), possiamo speculare come il processo di condizionamento avversivo si dispieghi anch'esso in tre fasi: una fase anticipatoria caratterizzata da comportamenti di evitamento, una fase di

ricezione consistente nella reazione emotiva negativa ad un evento aversivo ed una fase di apprendimento, dove l'azione intrapresa sarà associata al risultato negativo ottenuto che ne diminuirà la sua frequenza in accordo alla teoria di Skinner (1953).

La letteratura in ambito clinico offre evidenze in cui una specifica sub-fase del processo di ricompensa può risultare problematicamente implicata in psicopatologia, rispetto le altre sub-fasi. Ad esempio, pazienti con dipendenza da sostanze mostrano un'esagerata ricerca della sostanza (fase di anticipazione) che non riesce ad essere soddisfatta dal piacere provocato dal suo uso (fase di ricezione) (Berridge, Robinson et al. 2009). In conclusione, la problematica a livello dell'una o dell'altra sub-fase potrebbe essere presente anche in altri disturbi psicopatologici dove i processi di ricompensa e punizione risultano alterati, quali i disturbi affettivi (Dichter, Damiano et al. 2012).

3.1 Il feedback e le entità degli outcomes di ricompensa e punizione

Per determinare se la propria azione è stata eseguita correttamente, l'informazione esterna circa i propri risultati può essere usata per valutare l'appropriatezza del proprio comportamento (Bandura 1991, Hajcak, Moser et al. 2006). Tale informazione è tipicamente ricevuta tramite feedback (indipendentemente dalla loro modalità di ricezione, per esempio visiva od uditiva): l'informazione proveniente dal feedback è in grado di agire quindi sul comportamento e guidare i processi di apprendimento (Marco-Pallares, Muller et al. 2007).

Tuttavia, il feedback rappresenta anche il momento temporale in cui un individuo, divenendo consapevole del risultato della propria azione, esperisce la *reazione emotiva* relativa a tale risultato (Belschak and Den Hartog 2009), ma la letteratura riguardo l'appropriatezza di tale reazione emotiva, al netto degli effetti sui processi di apprendimento offre scarse se non nulle evidenze (data la difficoltà di separare i due tipi di processi).

Generalmente in processi di ricompensa e punizione, il feedback produce quattro tipologie di outcomes data la possibilità di ricevere una ricompensa e la possibilità di ricevere una punizione sulla

base dell'azione che sarà compiuta: ricompense positive, ricompense negative, punizioni positive e punizioni negative. La positività e la negatività di una ricompensa e di una punizione è chiamata entità (vedi Fig.4).

Figura 4 La tabella mostra i quattro risultati possibili dati dal feedback.

| | Feedback positivo | Feedback negativo |
|--|---------------------|--------------------|
| Possibilità di ricevere una ricompensa | Ricompensa positiva | Punizione negativa |
| Possibilità di ricevere una punizione | Ricompensa negativa | Punizione positiva |

Infatti, un risultato a valenza positiva, può essere raggiunto ottenendo qualcosa di piacevole o evitando qualcosa di spiacevole. In modo speculare ma opposto, un risultato a valenza negativa, può essere rappresentato dal ricevere qualcosa di spiacevole o dall' omissione di qualcosa di buono (Eder and Dignath 2014). Tipicamente a feedback positivi susseguono emozioni positive e viceversa, a feedback negativi susseguono emozioni negative (Belschak and Den Hartog 2009).

Anche le entità della ricompensa e della punizione sono caratterizzate da quattro stati affettivi: tipicamente a ricompense positive un individuo esperisce sensazione di felicità-soddisfazione, a ricompense negative sollievo-liberazione, a punizioni negative la sensazione negativa di perdita-frustrazione, mentre a seguito di punizioni positive la sensazione di rimpianto-rammaricazione (Seymour, Singer et al. 2007) (vedi Fig.5).

Figura 5 Emozioni associate al feedback.

| | Feedback positivo | Feedback negativo |
|---|--|---|
| Possibilità di ricevere una ricompensa (speranza) | Azione corretta: ricompensa positiva (soddisfazione-felicità) | Azione errata: punizione negativa (rammarico-rimpianto) |
| Possibilità di ricevere una punizione (paura) | Azione corretta: ricompensa negativa (solievo-liberazione) | Azione errata: punizione positiva (frustrazione-perdita) |

La tabella mostra le possibili sensazioni associate alle quattro tipologie dei risultati ottenibili dato il feedback (positivo-negativo) rispetto la combinazione tra la possibilità di partenza e azione intrapresa.

Tuttavia, da un punto di vista critico, si potrebbe speculare che la sensazione di rammaricazione, o quella di frustrazione potrebbero essere condivise in entrambe le entità della ricezione della punizione, o come la sensazione di soddisfazione potrebbe essere condivisa per entrambe le entità della ricompensa, rendendo di seguito difficile lo studio della specifica reazione emotiva ai feedback positivi e negativi. Tale critica non è stata per adesso sollevata nei riguardi degli studi sulla reazione emotiva a ricompense e punizioni che utilizzano il neuroimmagine come metodica di approccio allo studio, dove tale condivisione emotiva rende difficilmente discriminabile i correlati anatomico-funzionali delle emozioni corrispettive ai quattro outcomes.

In aggiunta, seppur sia lecito pensare che le diverse sensazioni provenienti dai quattro outcomes sopra descritti, possano essere per la maggior parte condivise e comuni tra gli individui, esse potrebbero largamente risentire delle caratteristiche personologiche e psicologiche dell'individuo in sé, rendendo quindi indispensabile considerare tali caratteristiche all'interno dei modelli di studio per la ricezione di ricompense e punizioni. In effetti, non è ancora chiaro se ricompense positive e

negative e punizioni negative e positive riflettono gli stessi neuro-correlati e come questi siano modulati da variabili personologiche e psicologiche, seppur approcci di studio a tale argomento sono in via di sviluppo (Knutson and Heinz 2015).

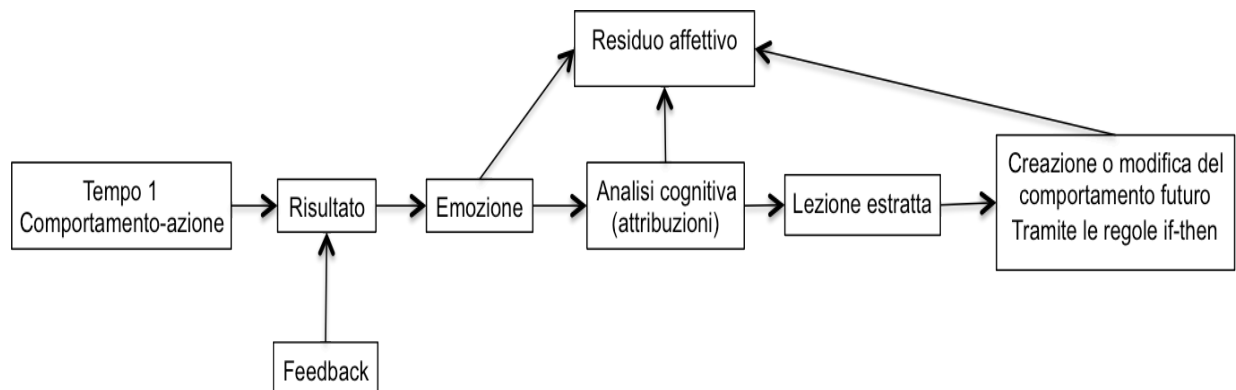
3.2 Il feedback e le sue conseguenze

Il feedback agisce sui processi di apprendimento, sui livelli di motivazione, e sullo stato emotivo di un individuo: il feedback, sia positivo che negativo, notifica la correttezza dell'azione intrapresa, motiva l'individuo all'ottenimento di un risultato e agisce sull'aspettativa del proprio successo (Ryan and Deci 2000, Van Yperen 2003, Aylet Fishbach 2010).

Il feedback ha quindi conseguenze dinamiche anche sul tono affettivo, il quale permette possibili cambiamenti in ritorno sull'azione un individuo (modificandola o lasciandola invariata).

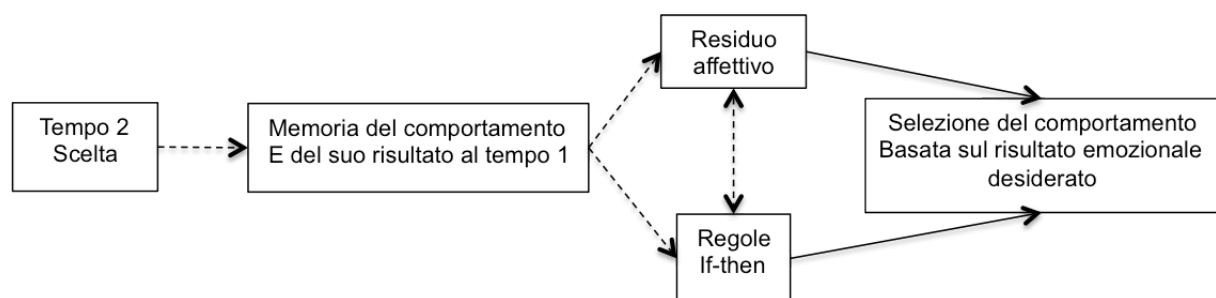
In generale, la reazione emotiva al feedback è da intendersi sia come reazione prettamente emotiva senza particolari associazioni alla sfera cognitiva dell'individuo, sia come reazione affettivo-cognitiva secondo un modello di approccio doppio "dual model approach" , (vedi Fig.6): una reazione emotiva può essere il risultato di una semplice percezione o in associazione ad un' azione compiuta oppure essere inestricabilmente interconnessa a processi cognitivi; nel primo caso può semplicemente attivare sensazioni positive o negative senza ricadute sul comportamento o suscitare tendenze di approccio o evitamento, mentre nel secondo caso può stimolare riflessioni, valutazioni rispetto al futuro (basate sulle regole del se "IF" e allora "then" come predizioni dei possibili risultati rispetto a comportamenti che si possono adottare) e apprendimenti più duraturi (vedi Fig.7 e fig. 8) (Baumeister, Vohs et al. 2007).

Figura 6 Come l'emozione è data dal feedback.



Gli autori (Baumeister, Vohs et al. 2007) spiegano che l'anticipazione-previsione di esperire una certa emozione ad un certo feedback (data dall'esperienza passata al tempo 2) possa avere un effetto sul comportamento futuro dell'individuo, e quindi esercitare un forte effetto sulla motivazione (vedi fig. 7).

Figura 7 Le emozioni passate influenzano i comportamenti susseguenti.

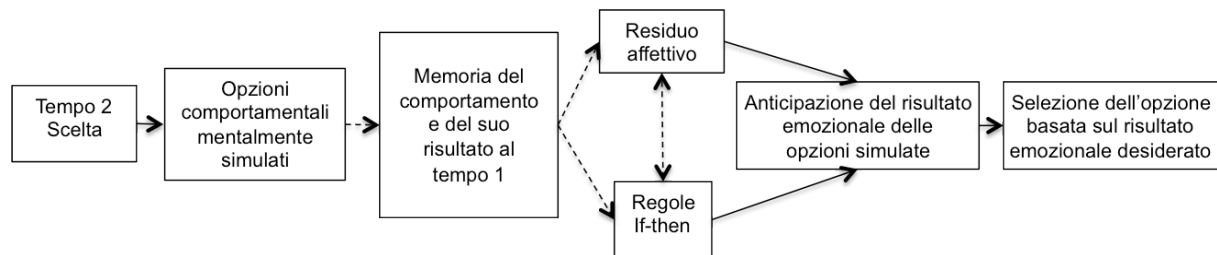


Le linee continue indicano una relazione casuale in cui il processo crea l'effetto. Le linee tratteggiate indicano una relazione associativa in cui il processo attiva un set di associazioni.

La reazione emotiva al feedback ad un tempo iniziale (tempo 1), può ad un tempo susseguente (tempo 2) attivare una reazione emotiva predetta, sulla base delle aspettative emozionali desiderate

(che spesso può rivelarsi differente da quella passata) vedi fig. 8 (Wilson and Gilbert 2003).

Figura 8 I risultati emozionali anticipati guidano il comportamento.



Le linee continue indicano la relazione causale in cui il processo crea l'effetto. Linee tratteggiate indicano la relazione in cui il processo attiva un set di associazioni.

In conclusione, il momento in cui un individuo riceve il feedback, durante compiti di ricompensa e punizione, rappresenta il punto temporale in cui è possibile registrare e studiare sia la reazione emotiva per sé (durante compiti in cui il partecipante sa già come agire per ottenere ricompense ed evitare punizioni) (Knutson, Westdorp et al. 2000) sia la reazione emotiva in concomitanza a processi cognitivi quali l'apprendimento (in compiti di apprendimento per rinforzo) (Pessiglione, Seymour et al. 2006).

Bibliografia

Pavlov IP (1927) Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex. In: Anrep GV, editor. Oxford: Oxford University Press. translator.

Skinner, B.F., 1953. Science and Human Behavior. Appleton- Century-Crofts, New York.

Andreatta, M. and P. Pauli (2015). "Appetitive vs. Aversive conditioning in humans." *Front Behav Neurosci* 9: 128.

Berridge, K. C., T. E. Robinson and J. W. Aldridge (2009). "Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning." *Curr Opin Pharmacol* 9(1): 65-73.

Dichter, G. S., C. A. Damiano and J. A. Allen (2012). "Reward circuitry dysfunction in psychiatric and neurodevelopmental disorders and genetic syndromes: animal models and clinical findings." *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 4.

Everitt, B. J. and T. W. Robbins (2005). "Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion." *Nat Neurosci* 8(11): 1481-1489.

Kim, S. H., H. Yoon, H. Kim and S. Hamann (2015). "Individual differences in sensitivity to reward and punishment and neural activity during reward and avoidance learning." *Soc Cogn Affect Neurosci* 10(9): 1219-1227.

Kong, E., F. J. Monje, J. Hirsch and D. D. Pollak (2014). "Learning not to fear: neural correlates of learned safety." *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 39(3): 515-527.

McNally, G. P. and R. F. Westbrook (2006). "Predicting danger: the nature, consequences, and neural mechanisms of predictive fear learning." *Learn Mem* 13(3): 245-253.

Pavlov, I. P. (1927). "Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex."

Romer Thomsen, K., P. C. Whybrow and M. L. Kringelbach (2015). "Reconceptualizing anhedonia: novel perspectives on balancing the pleasure networks in the human brain." *Front Behav Neurosci* 9: 49.

Sai, L., S. Wang, A. Ward, Y. Ku and B. Sang (2015). "Individual differences in the habitual use of cognitive reappraisal predict the reward-related processing." *Front Psychol* 6: 1256.

Spati, J., J. Chumbley, J. Brakowski, N. Dorig, M. Grosse Holtforth, E. Seifritz and S. Spinelli (2014). "Functional lateralization of the anterior insula during feedback processing." *Hum Brain Mapp* 35(9): 4428-4439.

Walsh, M. M. and J. R. Anderson (2012). "Learning from experience: event-related potential correlates of reward processing, neural adaptation, and behavioral choice." *Neurosci Biobehav Rev* 36(8): 1870-1884.

White, N. M. (1989). "Reward or reinforcement: what's the difference?" *Neurosci Biobehav Rev* 13(2-3): 181-186.

White, N. M. (2011). *Reward: What Is It? How Can It Be Inferred from Behavior? Neurobiology of Sensation and Reward*. J. A. Gottfried. Boca Raton (FL).

Aylet Fishbach, T. E., and Stacey R. Finkelstein (2010). ""How Positive and Negative Feedback Motivate Goal Pursuit"." *Social and Personality Psychology Compass* 4/8: 517-530 review.

Bandura, A. (1991). "Self-Regulation of Motivation through Anticipatory and Self-Reactive Mechanisms." *Nebraska Symposium on Motivation* 38: 69-164.

Baumeister, R. F., K. D. Vohs, C. N. DeWall and L. Q. Zhang (2007). "How emotion shapes behavior: Feedback, anticipation, and reflection, rather than direct causation." *Personality and Social Psychology Review* 11(2): 167-203.

Belschak, F. D. and D. N. Den Hartog (2009). "Consequences of Positive and Negative Feedback: The Impact on Emotions and Extra-Role Behaviors." *Applied Psychology-an International Review-Psychologie Appliquee-Revue Internationale* 58(2): 274-303.

Eder, A. B. and D. Dignath (2014). "I like to get nothing: implicit and explicit evaluation of avoided negative outcomes." *J Exp Psychol Anim Learn Cogn* 40(1): 55-62.

Hajcak, G., J. S. Moser, C. B. Holroyd and R. F. Simons (2006). "The feedback-related negativity reflects the binary evaluation of good versus bad outcomes." *Biol Psychol* 71(2): 148-154.

Knutson, B. and A. Heinz (2015). "Probing psychiatric symptoms with the monetary incentive delay task." *Biol Psychiatry* 77(5): 418-420.

Knutson, B., A. Westdorp, E. Kaiser and D. Hommer (2000). "fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task." *Neuroimage* 12(1): 20-27.

Marco-Pallares, J., S. V. Muller and T. F. Munte (2007). "Learning by doing: an fMRI study of feedback-related brain activations." *Neuroreport* 18(14): 1423-1426.

Pessiglione, M., B. Seymour, G. Flandin, R. J. Dolan and C. D. Frith (2006). "Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans." *Nature* 442(7106): 1042-1045.

Ryan, R. M. and E. L. Deci (2000). "Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being." *Am Psychol* 55(1): 68-78.

Seymour, B., T. Singer and R. Dolan (2007). "The neurobiology of punishment." *Nature Reviews Neuroscience* 8(4): 300-311.

Van Yperen, N. W. (2003). "Task interest and actual performance: the moderating effects of assigned and adopted purpose goals." *J Pers Soc Psychol* 85(6): 1006-1015.

Wilson, T. D. and D. T. Gilbert (2003). "Affective forecasting." *Advances in Experimental Social Psychology*, Vol 35 35: 345-411.

Capitolo 3

Correlati anatomo-funzionali della ricezione della ricompensa e della punizione

1. Correlati anatomo-funzionali della ricompensa

La ricerca in neuro immagine ha identificato diverse regioni cerebrali che svolgono ruoli specifici durante le varie fasi del processo di ricompensa e punizione, ad esempio durante la ricompensa monetaria (Knutson, Fong et al. 2001) (ma anche per altri stimoli di ricompensa quali ad esempio, il cibo) (O'Doherty, Deichmann et al. 2002). Da un lato, l'attivazione a livello dei nucleus accumbens (NAc) (vedi Fig. 1) viene principalmente notificata durante la previsione di una ricompensa monetaria, e successivamente, durante il momento della ricezione della ricompensa (Rademacher, Krach et al. 2010).

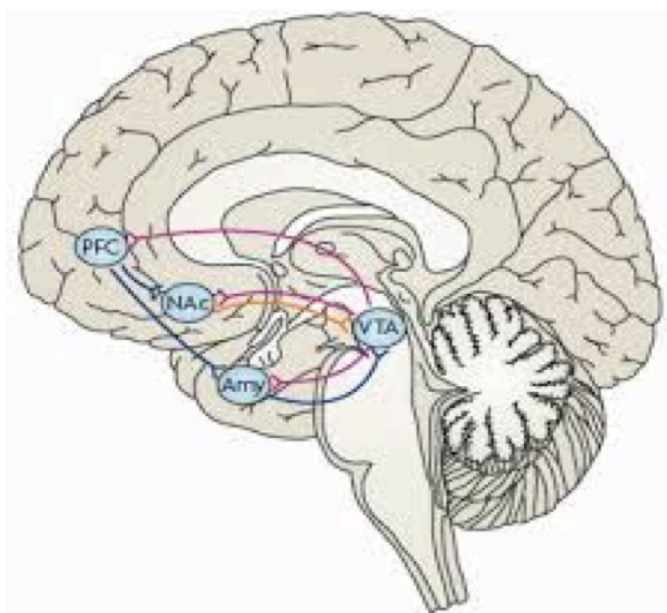
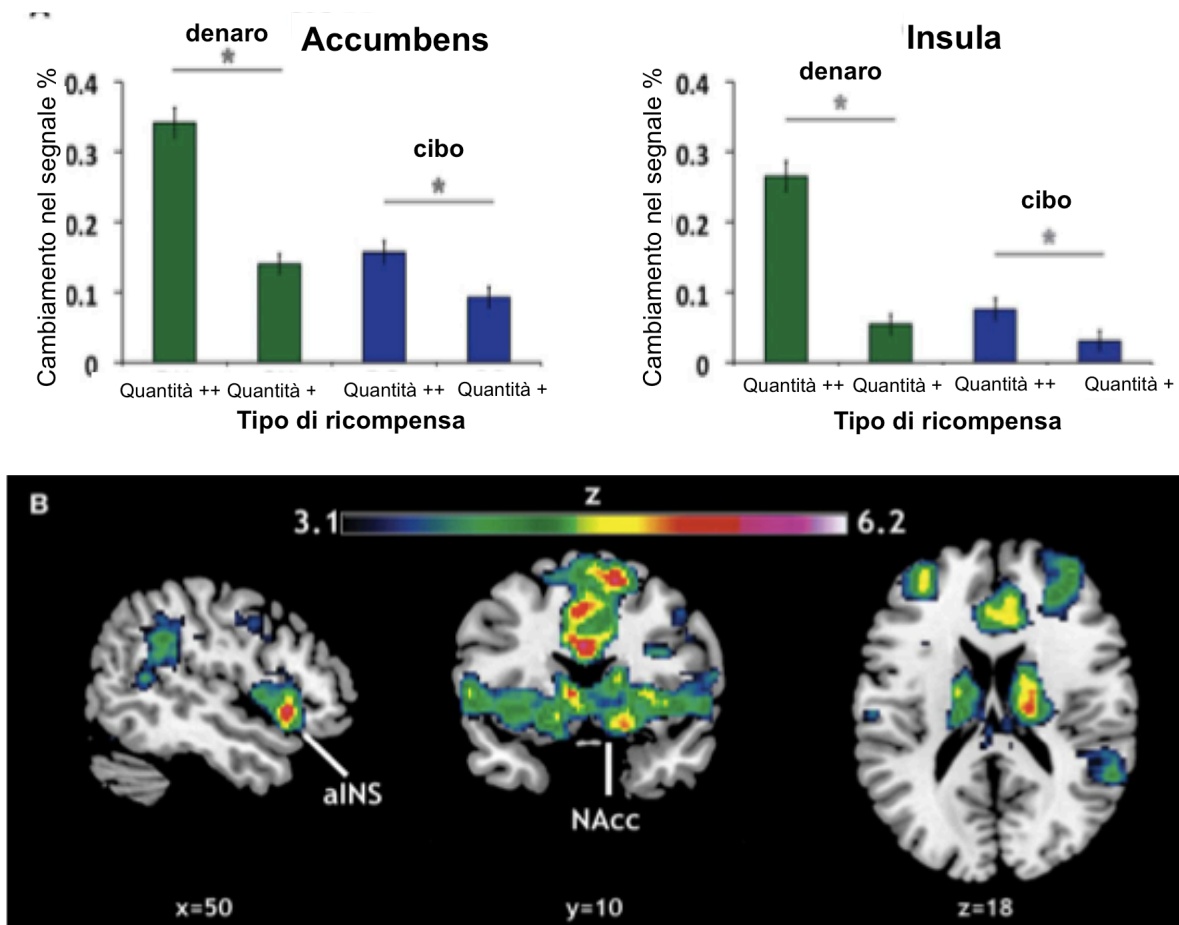


Figura 1 Nuclei Accumbens e le loro connessioni con le principali strutture cerebrali implicate nei sistemi di ricompensa e punizione.

Dall' altro lato, l'attività dei NAcc è soppressa quando l'omissione della ricompensa segue la previsione di ricompensa (nel momento in cui l'individuo ha un'aspettativa rispetto ad essa), in altre parole quando la fase di ricezione è omessa (Knutson and Greer 2008, Rademacher, Krach et al. 2010). Inoltre, l'anticipazione di una ricompensa non induce un'attivazione nella corteccia frontale ventro-mediale (VMFC), ma l'omissione inaspettata della ricezione della ricompensa sopprime l'attività VMFC (Knutson, Fong et al. 2001). Ricerche comparative suggeriscono che il rilascio di dopamina si verifichi con maggiore incisività nei NAcc durante l'anticipazione della ricompensa piuttosto che durante la fase di ricezione, sia per ricompense di denaro che di cibo (vedi Fig.2) (Ikemoto and Panksepp 1999, Berridge, Robinson et al. 2009, Clithero, Reeck et al. 2011).

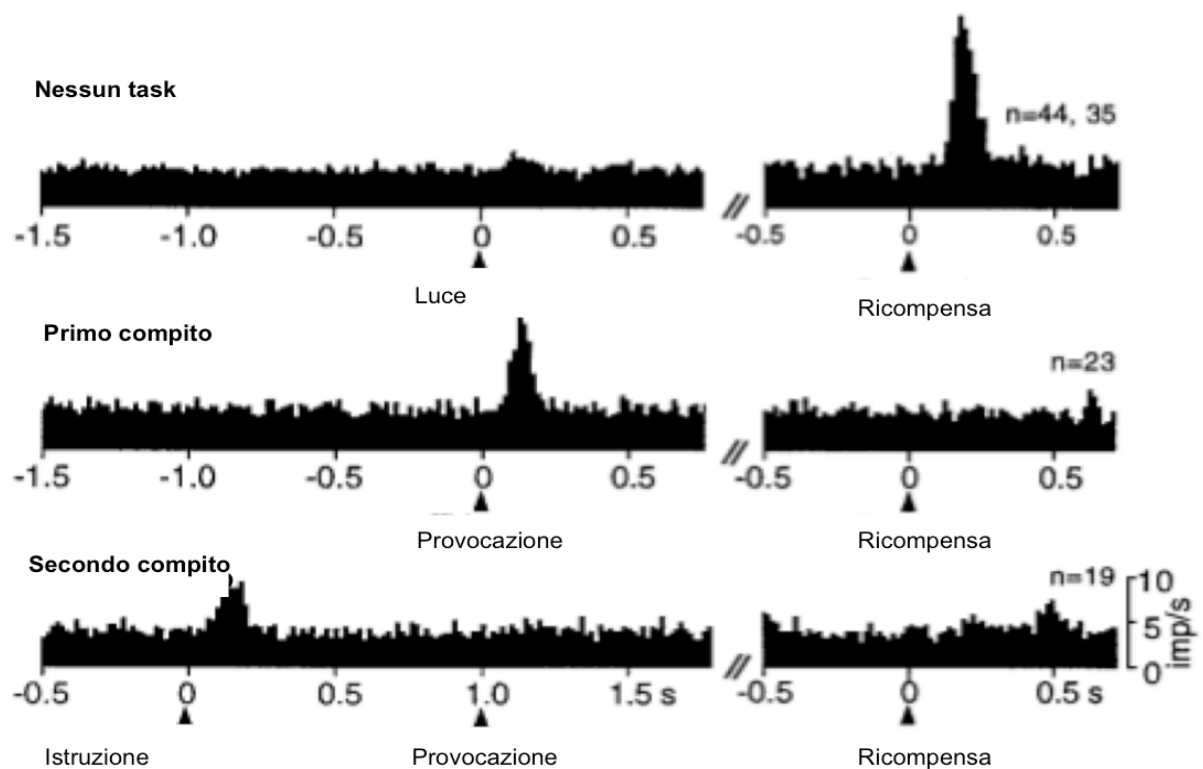
Figura 2 Attivazione dei Nuclei Accumbens e dell'insula durante l'anticipazione di ricompensa.



L'Attivazione dei nuclei accumbens e dell'insula per l'anticipazione di ricompense sia tramite denaro (in verde) sia tramite cibo (in blu) con maggiore e minore quantità (++) (+) (Clithero, Reeck et al. 2011).

Infatti, i sistemi meso-accumbens e nigro-striatali dopaminergici sono postulati come sistemi che mediano principalmente i processi di anticipazione (motivazione) ma i processi emotivi di reazione alla ricompensa: il sistema DA trasforma le rappresentazioni neurali di stimoli condizionati, convertendo un evento o uno stimolo da una valenza neutrale ad una positiva, rendendolo attraente e con capacità di attirare l'attenzione (vedi Fig. 3) (Ikemoto and Panksepp 1999).

Figura 3 Risposta dopaminergica agli stimoli precoci predittivi della ricompensa.



Le risposte ad una primaria ricompensa (prima linea), si trasferisce progressivamente agli stimoli capaci di predirne l'avvenire (seconda e terza linea) (Schultz 1998).

In altre parole, i sistemi dopaminergici sono necessari per "volere, desiderare un qualcosa" ma non per la reazione emotiva correlata alla ricezione di quel qualcosa (Berridge and Robinson 1998), per la quale il sistema oppioide sembra invece essere implicato (Barbano and Cador 2007). Durante la delibera e la consumazione di una ricompensa, l'attività dei neuroni dopaminergici sembra riflettere il confronto tra le aspettative dell'individuo ed il risultato ottenuto: quando si ottiene la ricompensa prevista, infatti, i neuroni dopaminergici nei nuclei NAcc mantengono la loro attività di base, ma quando la ricompensa attesa è omessa, la loro attività decresce bruscamente (Breiter, Aharon et al. 2001). Tale attività di base nei nuclei NAcc, solitamente rilevata durante la fase di anticipazione di una ricompensa, potrebbe spiegare perché alcuni studi evidenziano attivazioni nel NAcc anche

durante la fase di ricezione della ricompensa (Breiter, Aharon et al. 2001, Pizzagalli, Holmes et al. 2009). Da ciò, l'attività a livello dei NAcc potrebbe dipendere dall'aspettativa generale di ricompensa al compito che il partecipante esperisce sin dall'inizio (Pizzagalli, Holmes et al. 2009), ma non rispecchiare alcun ruolo primario nella reazione emotiva ad essa. Tuttavia, se l'attività dei NAcc sia estesa anche durante la fase di ricezione dei processi di ricompensa è ancora da chiarire, e ulteriori studi di replica sono necessari per comprendere maggiormente il suo ruolo.

Diverse aree del cervello sembrano essere principalmente attivate durante la ricezione delle ricompense. Queste aree includono i nuclei dell' amigdala (AMY) (Baxter and Murray 2002), la corteccia dell'insula (INS), la corteccia mediale-orbitofrontale (mOFC), il caudato, la corteccia mediale prefrontale (mPFC) e la corteccia del cingolo anteriore (ACC) (in particolare, le aree di Brodmann 10/12/32) (Knutson, Westdorp et al. 2000, Knutson, Fong et al. 2003). Da ciò, se l'anticipazione di una ricompensa coinvolge principalmente le regioni meso-limbiche, la ricezione della ricompensa riflette principalmente l'attività a livello di strutture corticali (Knutson, Westdorp et al. 2000).

2. Correlati anatomo-funzionali della punizione

Ad oggi, la letteratura sui sistemi di ricompensa e punizione, non discrimina con accuratezza i neuro correlati della ricezione di ricompense ed i neuro correlati della ricezione di punizioni (Leknes and Tracey 2008). Alcuni studi hanno mostrato una marginale sovrapposizione tra alcune regioni che giocano un ruolo fondamentale sia nella rappresentazione dei risultati dei processi di ricompensa che in quelli di punizione a livello della mPFC, soprattutto la ACC e parti della corteccia orbito-frontale (OFC) (O'doherty, Kringelbach et al. 2001, O'Doherty, Critchley et al. 2003). A questo proposito si potrebbe speculare che, aree quali la ACC e la OFC possono essere sensibili ad entrambe le valenze dei feedback, probabilmente coprendo diversi ruoli o il medesimo ruolo per ogni processo di outcome. Interessante ma ancora in via di studio è l'osservazione che piccole sub-regioni di aree più ampie, come la OFC nella sua parte mediale e laterale, sembrano svolgere ruoli diversi in termini di

discriminazione e di attribuzione del valore affettivo al feedback (vedi Fig. 4) (O'doherty, Kringelbach et al. 2001). Così, gli studi più recenti sono focalizzati in sub-porzioni di aree più vaste nella ricerca dei correlati anatomo-funzionali implicati nella discriminazione della valenza degli outcomes (i.e., ricezione della ricompensa e ricezione della punizione). Ad esempio, la corteccia orbito-frontale mediale mostra un aumento di attivazione durante la ricezione della ricompensa ed una diminuzione della sua attività durante la ricezione di punizioni. Il modello opposto di attivazione viene invece rilevato vicino alla corteccia orbito-frontale laterale durante la ricezione di punizioni (O'doherty, Kringelbach et al. 2001, O'Doherty, Critchley et al. 2003).

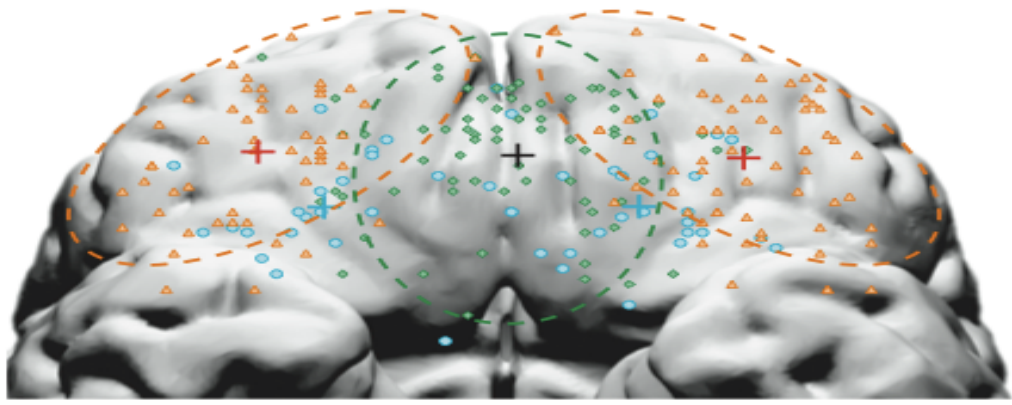


Figura 4 Le sub-regioni della corteccia prefrontale coinvolte nella discriminazione della valenza dell'outcome.

Le zone mediali della corteccia prefrontale orbitale (in verde) riflettono la ricezione della ricompensa, mentre le zone laterali della corteccia orbitofrontale riflettono la ricezione di punizioni (in arancione).

Seppur l'insula sia stata usualmente correlata all'anticipazione di avvenimenti avversivi (Samanez-Larkin, Hollon et al. 2008), sembra giocare un ruolo anche nella ricezione di avvenimenti avversi, come la codifica di una perdita monetaria o la ricezione di uno stimolo doloroso (Ploghaus, Tracey et al. 1999, O'Doherty, Critchley et al. 2003). Dato ciò, il presupposto generale che l'insula sia coinvolta nella previsione di eventi negativi (soprattutto quando gli eventi sono temporalmente

imprevedibili), potrebbe essere estesa anche alla fase di ricezione della punizione (Jessup and O'Doherty 2014), ma ulteriori studi di replica sono necessari per avvalorare tale evidenza.

In conclusione, ad oggi le attività neurali a livello della PFC , OFC e ACC sono state descritte come le maggiori responsabili per la rappresentazione della ricezione della ricompensa e della punizione (Paulus, Rogalsky et al. 2003, Grabenhorst and Rolls 2011) in quanto le loro specifiche sub-regioni (Shackman, Salomons et al. 2011, Jessup and O'Doherty 2014) sembrano essere sensibili alla valenza dell'outcome. In particolare, la ricezione della ricompensa tende ad essere rappresentata a livello nell'amigdala, nella corteccia mediale OFC, vmPFC e ACC dorsale, mentre la ricezione di punizioni tende ad essere rappresentata nella corteccia OFC laterale, in una parte specifica della ACC (AmCC) e, anche se con una sostanziale incertezza, a livello dell'insula anteriore.

3. Correlati anatomo-funzionali delle entità (positive e negative) della ricezione di ricompense e punizioni

La distinzione tra sensazioni emotive positive come quella di "solievo", data dalla rimozione di una condizione avversa, e sensazioni emotive positive come quella provocata da un successo "soddisfazione-felicità" in termini di correlati anatomo-funzionali non è ad oggi considerata in studi che adottano approcci di neuroimmagine allo studio delle fasi di ricezione dei processi di ricompensa. Come è stato precedentemente considerato, rispetto al comune coinvolgimento di aree cerebrali sia durante la ricezione di ricompense che di punizioni si potrebbe ipotizzare che evitare una situazione negativa-spiacevole sia probabilmente e similmente codificato dal cervello come essere soddisfatti rispetto all'ottenimento di un risultato negativo. Tale ipotesi potrebbe trovare ragione di sussistere sulla base della generale sensazione positiva proveniente dalla ricezione di ricompense (indipendentemente della loro entità). Tuttavia, da un punto di vista critico, la descrizione di sensazioni quali quelle relative al sollievo ed alla soddisfazione-felicità rispetto ad un risultato ottenuto, risultano verbalmente differenziabili da parte di un qualsiasi individuo e tale evidenza è

ancora scarsamente operazionalizzata all'interno di task comportamentali utilizzati in studi di neuro immagine. Kim et al. (2006) hanno cercato di rispondere a tale critica valutando se il successo proveniente dall'evitare un outcome aversivo presentasse le stesse proprietà anatomo-funzionali rispetto la ricezione di una ricompensa positiva (Kim, Shimojo et al. 2006). Lo studio ha concluso che le risposte cerebrali al momento della ricezione di ricompense (positive e negative), senza considerare gli effetti di anticipazione della ricompensa, forniscono la prova diretta che la corteccia mediale orbito-frontale mOFC risponde in modo simile sia al sollievo che alla reazione di soddisfazione-successo alla ricezione di ricompense positive (Kim, Shimojo et al. 2006). Inoltre, l'attività della corteccia mediale orbito-frontale mOFC al seguito dalla omissione di una ricompensa (punizione negativa) diminuirebbe, così come succede a seguito della ricezione di una punizione (punizione positiva) (Kim, Shimojo et al. 2006).

Un altro studio di fMRI ha riportato il ruolo della corteccia orbito frontale mediale mOFC all'interno di emozioni complesse come quella del "rammarico" per l'omissione di una ricompensa, tuttavia considerando tale emozione durante la fase di anticipazione del processo di punizione e non durante la fase di ricezione (Coricelli, Critchley et al. 2005). Tale risultato sottolinea come sia importante, all'interno degli studi di neuro immagine, differenziare tra fase di anticipazione e fase di ricezione in considerazione delle entità delle ricompense e delle punizioni. Infatti, l'anticipazione di un'emozione (basata sulle precedenti esperienze) differisce spesso dall'emozione vissuta al momento (Baumeister, Vohs et al. 2007).

Studi di neuro immagine molecolare basati sulla Tomografia ad Emissione di Positroni (PET, Positron Emission Tomography) hanno registrato un incremento di attivazione nella parte anteriore della corteccia prefrontale ventro-laterale (BA 46) in relazione alla sensazione di sollievo (ricompensa negativa), ma non in relazione alla sensazione di rammarico (punizione negativa) (Bender, Hellwig et al. 2007, Fujiwara, Tobler et al. 2009). Se tali tipologie di studio identificano la possibilità che le entità di ricompense e punizioni possano riflettere neuro-correlati specifici, altri studi non differenziano tra correlati anatomo-funzionali rispetto alle entità punizioni/ricompense, considerando a priori che

esse condividano attività nelle stesse aree cerebrali seppur discriminabili a livello verbale (Santesso, Bogdan et al. 2012).

In linea generale, anche se ad oggi la letteratura sulle entità di ricompensa e punizione risulta estremamente scarsa, in futuro la migliore strutturazione dei task comportamentali durante le acquisizioni funzionali potrà spiegare non solo come esse sono riflesse a livello cerebrale, ma anche rispetto a come le specifiche differenze tra soggetti con particolari caratteristiche personologiche-psicologiche possano influire su tali neuro-correlati funzionali.

Da un punto di vista critico, l'impiego confuso di compiti di rinforzo e di ricompensa, che quindi coinvolgono (Pessiglione, Seymour et al. 2006) o non coinvolgono (Knutson, Westdorp et al. 2000) l'apprendimento, implica una difficoltà nel comprendere i correlati anatomo-funzionali specifici per la reazione emozionale alla ricompensa di per sé, rispetto a quelli relativi alla reazione emotiva associata al processo di apprendimento.

Bibliografia

Barbano, M. F. and M. Cador (2007). "Opioids for hedonic experience and dopamine to get ready for it." *Psychopharmacology (Berl)* 191(3): 497-506.

Baumeister, R. F., K. D. Vohs, C. N. DeWall and L. Q. Zhang (2007). "How emotion shapes behavior: Feedback, anticipation, and reflection, rather than direct causation." *Personality and Social Psychology Review* 11(2): 167-203.

Baxter, M. G. and E. A. Murray (2002). "The amygdala and reward." *Nat Rev Neurosci* 3(7): 563-573.

Bender, S., S. Hellwig, F. Resch and M. Weisbrod (2007). "Am I safe? The ventrolateral prefrontal cortex 'detects' when an unpleasant event does not occur." *Neuroimage* 38(2): 367-385.

Berridge, K. C. and T. E. Robinson (1998). "What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience?" *Brain Research Reviews* 28(3): 309-369.

Berridge, K. C., T. E. Robinson and J. W. Aldridge (2009). "Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning." *Curr Opin Pharmacol* 9(1): 65-73.

Breiter, H. C., I. Aharon, D. Kahneman, A. Dale and P. Shizgal (2001). "Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses." *Neuron* 30(2): 619-639.

Clithero, J. A., C. Reeck, R. M. Carter, D. V. Smith and S. A. Huettel (2011). "Nucleus accumbens mediates relative motivation for rewards in the absence of choice." *Front Hum Neurosci* 5: 87.

Coricelli, G., H. D. Critchley, M. Joffily, J. P. O'Doherty, A. Sirigu and R. J. Dolan (2005). "Regret and its avoidance: a neuroimaging study of choice behavior." *Nat Neurosci* 8(9): 1255-1262.

Fujiwara, J., P. N. Tobler, M. Taira, T. Iijima and K. Tsutsui (2009). "A parametric relief signal in human ventrolateral prefrontal cortex." *Neuroimage* 44(3): 1163-1170.

Grabenhorst, F. and E. T. Rolls (2011). "Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex." *Trends in Cognitive Sciences* 15(2): 56-67.

Ikemoto, S. and J. Panksepp (1999). "The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking." *Brain Research Reviews* 31(1): 6-41.

Jessup, R. K. and J. P. O'Doherty (2014). "Distinguishing informational from value-related encoding of rewarding and punishing outcomes in the human brain." *Eur J Neurosci* 39(11): 2014-2026.

Kim, H., S. Shimojo and J. P. O'Doherty (2006). "Is avoiding an aversive outcome rewarding? Neural substrates of avoidance learning in the human brain." *Plos Biology* 4(8): 1453-1461.

Knutson, B., G. W. Fong, C. M. Adams, J. L. Varner and D. Hommer (2001). "Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI." *Neuroreport* 12(17): 3683-3687.

Knutson, B., G. W. Fong, S. M. Bennett, C. M. Adams and D. Homme (2003). "A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI." *Neuroimage* 18(2): 263-272.

Knutson, B. and S. M. Greer (2008). "Anticipatory affect: neural correlates and consequences for choice." *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* 363(1511): 3771-3786.

Knutson, B., A. Westdorp, E. Kaiser and D. Hommer (2000). "fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task." *Neuroimage* 12(1): 20-27.

Leknes, S. and I. Tracey (2008). "Science & society - A common neurobiology for pain and pleasure." *Nature Reviews Neuroscience* 9(4): 314-320.

O'Doherty, J., H. Critchley, R. Deichmann and R. J. Dolan (2003). "Dissociating valence of outcome from behavioral control in human orbital and ventral prefrontal cortices." *J Neurosci* 23(21): 7931-7939.

O'doherty, J., M. L. Kringelbach, E. T. Rolls, J. Hornak and C. Andrews (2001). "Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex." *Nature Neuroscience* 4(1): 95-102.

O'Doherty, J. P., R. Deichmann, H. D. Critchley and R. J. Dolan (2002). "Neural responses during anticipation of a primary taste reward." *Neuron* 33(5): 815-826.

Paulus, M. P., C. Rogalsky, A. Simmons, J. S. Feinstein and M. B. Stein (2003). "Increased activation in the right insula during risk-taking decision making is related to harm avoidance and neuroticism." *Neuroimage* 19(4): 1439-1448.

Pessiglione, M., B. Seymour, G. Flandin, R. J. Dolan and C. D. Frith (2006). "Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans." *Nature* 442(7106): 1042-1045.

Pizzagalli, D. A., A. J. Holmes, D. G. Dillon, E. L. Goetz, J. L. Birk, R. Bogdan, D. D. Dougherty, D. V. Iosifescu, S. L. Rauch and M. Fava (2009). "Reduced Caudate and Nucleus Accumbens Response to Rewards in Unmedicated Individuals With Major Depressive Disorder." *American Journal of Psychiatry* 166(6): 702-710.

Ploghaus, A., I. Tracey, J. S. Gati, S. Clare, R. S. Menon, P. M. Matthews and J. N. Rawlins (1999). "Dissociating pain from its anticipation in the human brain." *Science* 284(5422): 1979-1981.

Rademacher, L., S. Krach, G. Kohls, A. Irmak, G. Grunder and K. N. Spreckelmeyer (2010). "Dissociation of neural networks for anticipation and consumption of monetary and social rewards." *Neuroimage* 49(4): 3276-3285.

Samanez-Larkin, G. R., N. G. Hollon, L. L. Carstensen and B. Knutson (2008). "Individual differences in insular sensitivity during loss anticipation predict avoidance learning." *Psychol Sci* 19(4): 320-323.

Santesso, D. L., R. Bogdan, J. L. Birk, E. L. Goetz, A. J. Holmes and D. A. Pizzagalli (2012). "Neural responses to negative feedback are related to negative emotionality in healthy adults." *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 7(7): 794-803.

Schultz, W. (1998). "Predictive reward signal of dopamine neurons." *J Neurophysiol* 80(1): 1-27.

Shackman, A. J., T. V. Salomons, H. A. Slagter, A. S. Fox, J. J. Winter and R. J. Davidson (2011). "The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex." *Nat Rev Neurosci* 12(3): 154-167.

Capitolo 4

I compiti di ricompensa: caratteristiche e limiti nel campo delle neuroimmagini

1. Difficoltà legate all'individuazione ed interpretazione dei neuro correlati dei processi di ricompensa e punizione

In letteratura, l'individuazione dei correlati neuronali che riflettono la ricezione di ricompense e punizioni è ancora problematica per diverse ragioni, alcune relative all'operazionalizzazione della ricezione entro un paradigma di neuro immagine, altre relative all'utilizzo del neuroimaging come modello transizionale di studio applicato alla psicologia in sé.

In generale si possono discutere tre problematiche:

1) le difficoltà nel confrontare i risultati di studi che impiegano diversi compiti per operazionalizzare la fase di ricezione di ricompense e punizioni: compiti simili, ed equamente capaci di suscitare una fase di ricezione all'interno di un paradigma di ricompensa e punizione, possono coinvolgere capacità cognitive diverse sia in sé sia in termini di richiesta per quel particolare compito (e.g., capacità mnesiche) (Knutson, Westdorp et al. 2000, Pessiglione, Seymour et al. 2006). Ad esempio, utilizzando compiti che prevedono punizioni o ricompense inaspettate (Ramnani, Elliott et al. 2004, Rogers, Ramnani et al. 2004) è plausibile attendere risultati diversi in termini di aree cerebrali che riflettano la sub fase ricettiva rispetto a compiti in cui il soggetto sa a priori come evitare esiti negativi e come ottenere ricompense.

2) Il numero insufficiente di studi che ispezionano le differenze tra punizioni positive e negative e ricompense positive e negative (entità): in generale, gli studi che utilizzano le neuroimmagini come metodica per lo studio integrato di variabili psicologiche (ma non solo in tale ambito (Pashler and Wagenmakers 2012)) sono difficilmente replicabili e soprattutto raramente replicati (Fletcher and Grafton 2013). Attualmente, tale problematica nasce in parte dal fatto che esiste un' esagerata tendenza ad effettuare studi di neuroimmagine volti ad evidenziare nuove scoperte anziché cercare di validare tali risultati, ed in parte dal fatto che le attuali riviste scientifiche in tale ambito sembrano poco inclini a pubblicare studi che tentano di replicare tali evidenze, sottovalutando un presupposto fondamentale della validità di un risultato, quello della replicabilità (Fletcher and Grafton 2013). Inoltre, è estremamente sottovalutata in metodiche di neuroimaging l'importanza di eventuali riformulazioni e rivalutazioni di evidenze presenti in letteratura: dato che tale metodica di studio è estremamente difficile e soprattutto ancora in via di sviluppo, studi di replicazione sarebbero importanti (Fletcher and Grafton 2013). Da un punto di vista ancora più critico, tali studi di replicazioni sono d'obbligo per il campo prettamente clinico, dove per adesso, solo studi di neuroimmagine longitudinali, utilizzati in relazione all'effetto delle tecniche psicoterapeutiche, sembrano rivestire una significativa utilità per la pratica clinica psicologica (Linden 2006).

3) Le difficoltà a discernere tra la reazione emotiva ed i processi di apprendimento durante la sub fase ricettiva dei processi di ricompensa e di punizione: tale necessità deriva dal fatto che ottenere informazioni sulla reazione emotiva non solo rende possibile una sua descrizione differenziale rispetto alla sfera motivazionale, ma anche un'identificazione di come essa avviene e si caratterizza indipendentemente dai processi di apprendimento. Ciò permette di testare la sua appropriatezza in diversi contesti (e.g., come essa si caratterizza in soggetti con disturbi nella sfera emozionale) e paradigmi (e.g., la reazione emotiva al feedback può avere un effetto sul comportamento futuro del partecipante). Ad esempio, se un partecipante conosce a priori le azioni che devono essere attuate per ottenere una ricompensa, i processi di apprendimento non sono coinvolti durante la sub fase ricettiva (o sono coinvolti solo gli adattamenti motori suscettibili di

essere migliorati tramite il feedback) (Wrase, Kahnt et al. 2007). D'altra parte, se il partecipante deve apprendere l'azione che deve essere attuata per ottenere ricompense ed evitare delle punizioni (e.g., apprendimento per prove ed errori) (Pessiglione, Seymour et al. 2006), i processi di apprendimento saranno intrinsecamente connessi alla reazione emotiva e non differenziabili da essa. Quindi, studiando soggetti con depressione, ad esempio, risulterà difficile la comprensione se tali soggetti possano presentare difficoltà nell'apprendere per prove ed errori o presentare difficoltà confinate specificatamente all'appropriatezza della loro reazione emotiva (Pizzagalli 2014).

2. Studio della reazione emotiva al feedback: alcuni esempi di compiti di ricompensa

2.1 Compiti di ricompensa basati sul condizionamento classico (ricompensa libera): Free monetary reward

Tale compito di ricompensa ricrea una condizione di contingenza tra stimolo ed outcome di ricompensa, riflettendo il processo di condizionamento classico pavloviano (Ramnani, Elliott et al. 2004). Tale paradigma è utilizzato non solo tramite ricompense di tipo monetario, ma anche per esempio attraverso la somministrazione di cibo o bevande (Berns, McClure et al. 2001, McClure, Berns et al. 2003, Day and Carelli 2007). L'utilizzo di tale compito durante l'acquisizione funzionale tramite fMRI permette di localizzare regioni del cervello dove il cambiamento nell'attività neuronale relativo a tale processo (e sub fasi di esso) avviene. In tale compito il partecipante è impegnato nell'osservazione passiva di stimoli visivi che si susseguono sullo schermo (Ramnani, Elliott et al. 2004). In dettaglio, i trials consistono nella presentazione di stimoli condizionati (cerchi rossi e blu) seguiti da un feedback visivo di outcome indicante la ricompensa o la non ricompensa. Ai partecipanti è data istruzione che uno stimolo è sempre seguito da una vincita (e.g., cerchio rosso) ma non lo è l'altra tipologia di stimolo (e.g., il cerchio blu). Occasionalmente il cerchio rosso non è seguito da ricompensa, mentre il blu sì, creando in tal modo la condizione di ricompensa inaspettata

e ricompensa non ricevuta (Berns, McClure et al. 2001, McClure, Berns et al. 2003, Day and Carelli 2007). Con questo task è possibile studiare i neuro correlati funzionali dell'anticipazione di un outcome positivo-negativo, la ricezione di tali outcome e come il cervello rifletta la situazione di outcome inaspettati. Tale tipologia di task è utilizzata con un'ampia varietà di stimoli (non necessariamente figure geometriche) ma non richiede alcuna azione da parte del partecipante (Ramnani, Elliott et al. 2004).

Da un punto di vista critico, il fatto che il partecipante non sia impegnato in alcun compito durante la visione degli stimoli non garantisce che i dati funzionali raccolti durante l'acquisizione riflettano la reale attività funzionale del cervello correlata al task: un partecipante può osservare i cerchi blu e rossi ma pensare e riflettere su qualcos'altro o anche addormentarsi. Dato ciò, negli esami di neuro immagine è sempre raccomandabile impegnare il soggetto attivamente al compito, garantendo la sua partecipazione e ottenendo indici statistici validi che possano misurare il costrutto della variabile di studio operazionalizzata in laboratorio ed essere associati ai dati provenienti dall'acquisizione funzionale.

2.2 Compiti di ricompensa basata sull'apprendimento: Reward learning task

Questa tipologia di compiti richiede al partecipante di eseguire delle scelte (tipicamente attraverso la pressione di alcuni pulsanti) durante la visualizzazione di coppie di stimoli. Ad esempio, un partecipante è istruito a selezionare uno dei due stimoli visivi presentati in uno schermo e susseguentemente ad osservare il risultato relativo alla sua scelta (outcome segnalato dal feedback susseguente in modo temporale alla pressione del pulsante) (Kim, Shimojo et al. 2006, Pessiglione, Seymour et al. 2006). La scelta di uno stimolo è associata ad una probabilità di vincita pari all'80% per uno stimolo, mentre il restante 20% è associato alla probabilità di non vincere una certa somma di denaro. Tipicamente, tale probabilità di vincita è manipolata (inferiore) per una durata variabile all'inizio del task in modo che per alcuni degli iniziali trials il partecipante sia impegnato nella ricerca

dello stimolo (o della coppia di stimoli) che è maggiormente associato alla vincita di denaro senza però ottenerlo. Tale processo di apprendimento associativo (Steinberg, Keiflin et al. 2013), una volta instaurato, permette l'ottenimento della ricompensa e l'evitamento della punizione. Infatti, dopo alcune associazioni stimolo-risposta-outcome di successo, il partecipante sviluppa delle aspettative rispetto a quale tra le coppie di stimoli sia quella vincente: tale aspettativa è aggiornata nella sua accuratezza tramite il feedback. In particolare, le ipotesi riguardo la predizione dell'errore (reward-prediction error, RPEH) (Schoenbaum, Esber et al. 2013, Steinberg, Keiflin et al. 2013, Colombo 2014) suggeriscono che l'attività fasica di specifici neuroni dopaminergici in regioni mesolimbiche (vedi Fig. 1) segnali la discrepanza tra ricompensa predetta (anticipazione) e ricompensa esperita correntemente al verificarsi di un certo outcome (al momento del feedback) (Shohamy and Wimmer 2013, Stauffer 2015)(vedi Fig.2).

Figura 1 Attività dopaminergica che caratterizza la predizione dell'errore (Schoenbaum, Esber et al. 2013).

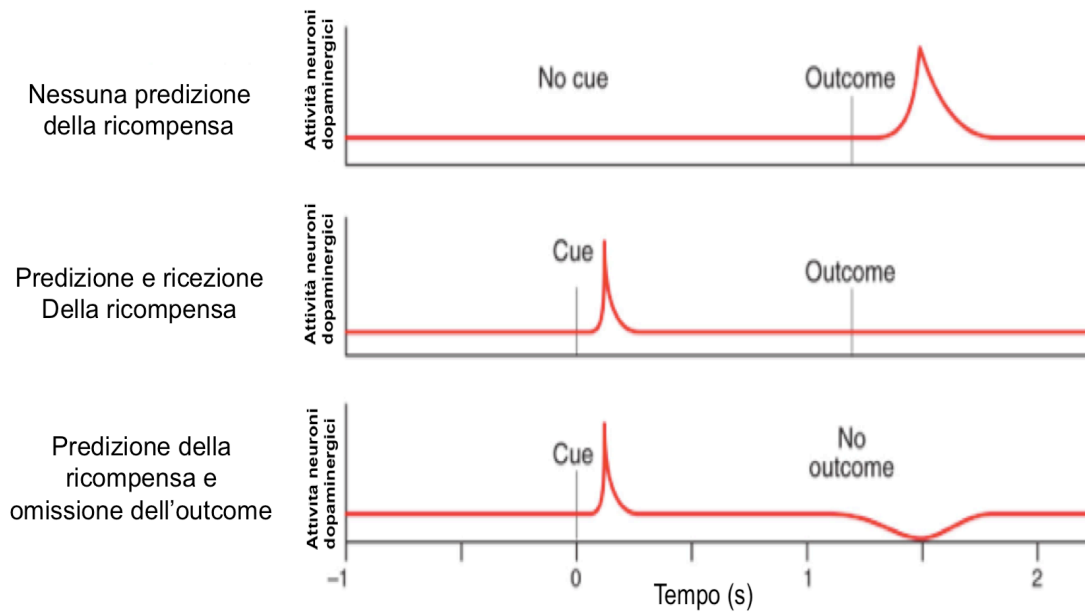
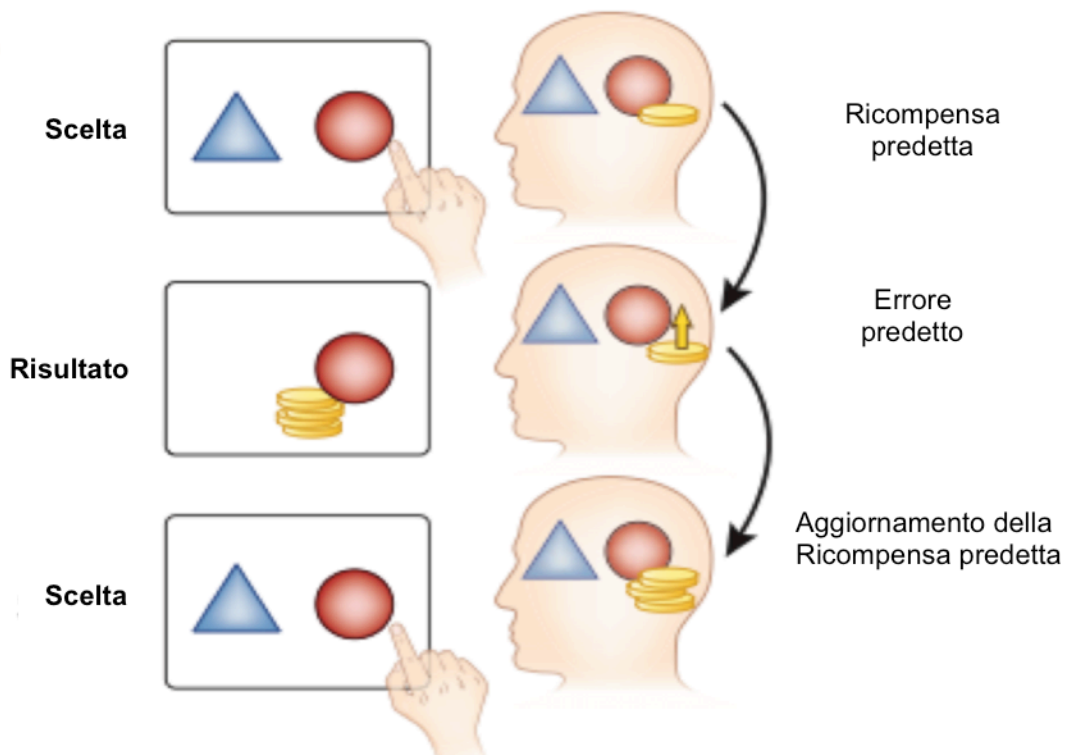


Illustrazione iconica dell'errore di predizione in un compito di ricompensa. I neuroni dopaminergici mostrano un'elevata attività alla ricezione di una ricompensa inaspettata (schema in alto) e al segnale che predice quella ricompensa ma non l'outcome (schema centrale). L'attività dopaminergica è soppressa se l'outcome predetto dal partecipante viene omesso: tale momento caratterizza l'errore di predizione.

L'utilizzazione di questa tipologia di compiti consente lo studio accurato della componente di apprendimento dei processi di ricompensa. Infatti, la probabilità di ricevere una ricompensa incrementa tramite l'esperienza, attraverso prove ed errori.

Figura 2 Errore della predizione della ricompensa RPEH (Shohamy and Wimmer 2013).

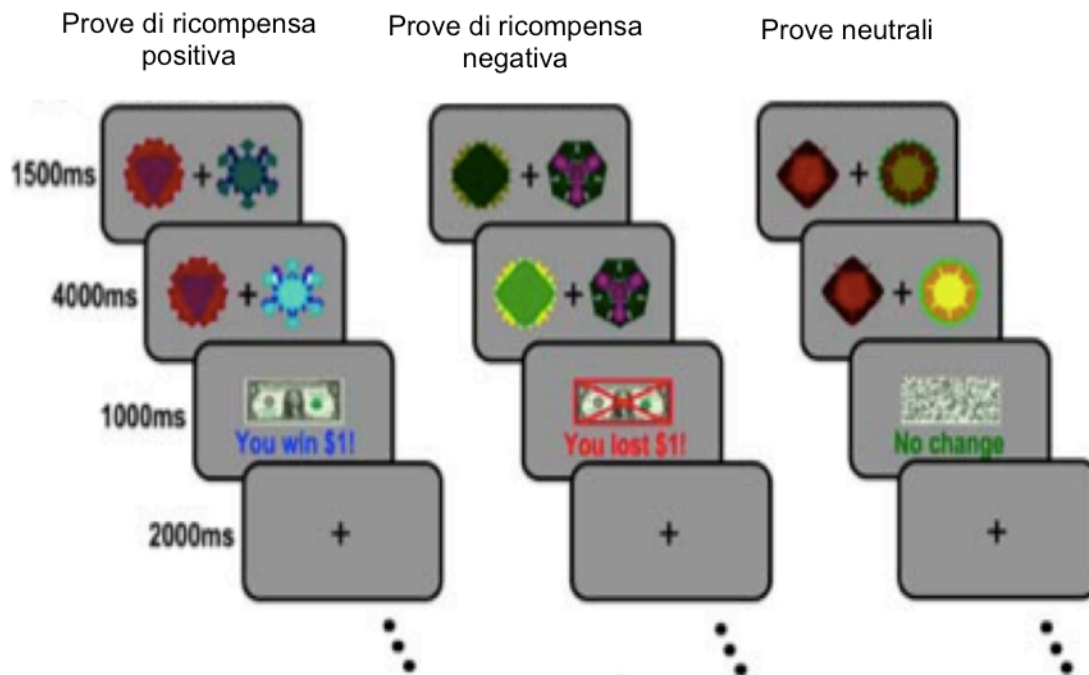


Una scelta è compiuta sulle basi delle aspettative di ricompensa che un partecipante può avere rispetto la scelta di uno tra due stimoli (in questo caso, un cerchio rosso). Questa aspettativa è aggiornata ogni volta dal feedback, il quale in questo caso incrementa l'aspettativa di ricompensa associata con l'opzione "cerchio" rispetto al "triangolo".

Tale compito, come del resto la maggior parte dei tasks utilizzati in risonanza magnetica funzionale, può essere utilizzato applicando variazioni più o meno sostanziali, sulla base delle variabili psicologiche che si vogliono operazionalizzare. Ad esempio, presentando in serie coppie di azioni da svolgere, il partecipante sarà impegnato ad apprendere la corretta azione da selezionare (associata a ricompensa negativa) tra le coppie delle azioni proposte. Attraverso la possibilità di evitare di perdere del denaro (una possibilità del 60% alle prove di ricompensa negativa e alle prove di ricompensa negativa), il partecipante apprende per prove ed errori ad evitare punizioni (Kim,

Shimojo et al. 2006) (vedi Fig. 3). Tale processo è chiamato apprendimento per evitamento “avoidance learning” e si basa sulla ricezione di ricompense negative (Kim, Shimojo et al. 2006).

Figura 3 Apprendimento per ricompense negative (Kim, Shimojo et al. 2006).



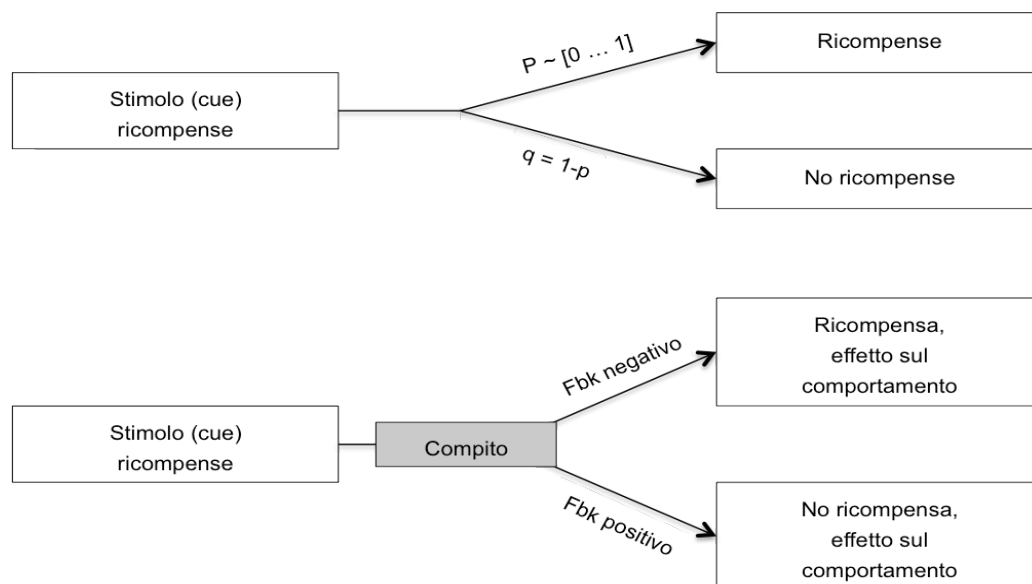
Nelle prove di ricompensa positiva, la scelta di un'azione è associata al 60% della probabilità di vincere del denaro mentre la scelta dell'altra azione al 30%. Nelle prove di ricompensa negativa i partecipanti scelgono di evitare di perdere del denaro (con la probabilità del 60% di successo rispetto al 30%). Nelle prove neutrali nessun feedback circa la scelta dell'azione è dato, provando la baseline per le due condizioni (ricompensa negativa e positiva).

2.3 Compiti di ritardo nella ricompensa: Monetary Incentive delay task (MID)

L'impiego del compito di ritardo della ricompensa monetaria (MID) (Knutson, Westdorp et al. 2000), usualmente utilizzato per lo studio della sub fase anticipatoria di ricompense e punizioni, e

quindi adottato per lo studio della sfera motivazionale e comportamentale –approccio/evitamento- del soggetto, è stato recentemente utilizzato anche per lo studio della sub fase ricettiva di ricompense e punizioni (Knutson, Fong et al. 2001). Fondamentalmente, tale compito riflette il processo di un condizionamento classico e consiste dell'annuncio di uno stimolo (o cue) collegato alla possibilità di ricevere un certo incentivo (vedi Fig. 4), ma prevede che il partecipante sia impegnato in un task ad esso associato.

Figura 4 Illustrazione schematica del compito di ricompensa monetaria MID B) in confronto con lo schema del condizionamento classico A).

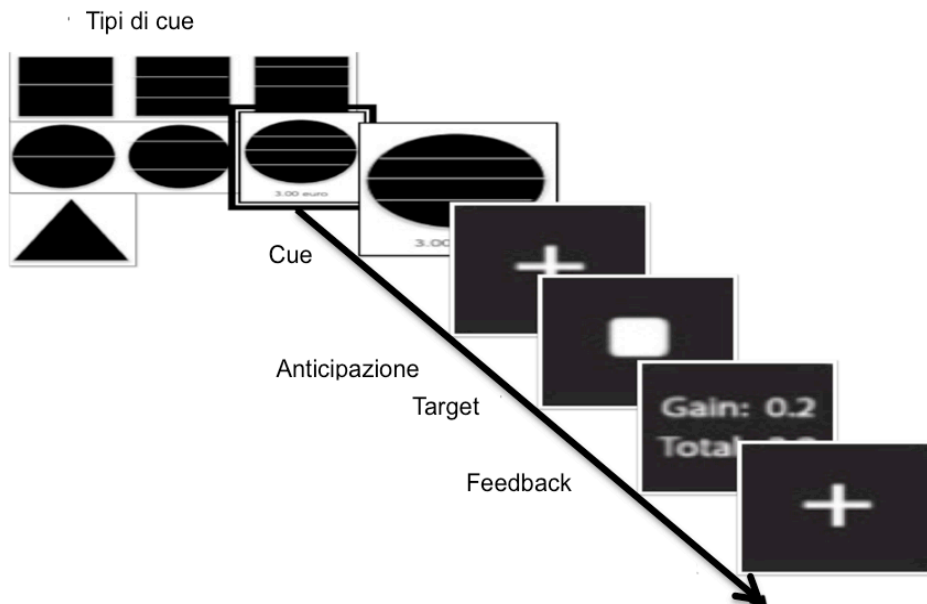


Durante il compito, i soggetti vedono cues indicanti la possibilità di vincere del denaro (cerchi) o la possibilità di perdere denaro (quadrati) (vedi Fig. 5). Tali cues sono seguiti da un target (i.e., quadrato bianco) al quale i partecipanti devono rispondere il più velocemente possibile (i.e., entro la finestra temporale del target). La risposta del partecipante è seguita dal feedback che indica se il partecipante abbia vinto-non vinto o perso-non perso del denaro. Il feedback annuncia quindi l'inizio della fase ricettiva, dove il soggetto diviene consapevole del risultato della propria azione e

differenzia tra le entità dell'outcome (ricompensa negativa-positiva, punizione negativa-positiva). Se il premio annunciato (cue) sarà consegnato o no, dipende dai tempi di reazione del partecipante.

La caratteristica peculiare del compito di ritardo della ricompensa monetaria MID è che le reazioni emotive possono essere rilevate indipendentemente da sostanziali processi di apprendimento che si verificano invece durante il task di ricompensa basata sull'apprendimento associativo (Pessiglione, Seymour et al. 2006). Tuttavia, rispetto ad un task di ricompensa libera, il compito di ritardo della ricompensa monetaria coinvolge attivamente il partecipante, il quale adottando un comportamento finalizzato (acquire denaro) può essere valutabile attraverso gli indici psicometrici delle performances. Tali indici descrivono l'appropriatezza e le performance in sé al compito, possono essere correlati ai dati provenienti dall'acquisizione funzionale e messi in relazione con gli indici psicometrici provenienti dai test. Dato ciò, i compiti di ricompensa libera, dove il partecipante è sottoposto alla passiva somministrazione di ricompense o punizioni, non consentono né di provare che il partecipante effettivamente sta seguendo il compito, né permettono l'integrazione tra comportamento (performance) ed i corrispettivi dati di neuroimmagine.

Figura 5 Compito di ritardo nella ricezione della ricompensa monetaria (MID) (Knutson, Westdorp et al. 2000)



Successivamente alla presentazione di uno dei possibili cue ad ogni trial il partecipante è sottoposto ad un tempo di anticipazione per la ricompensa (o per la non punizione). All'apparizione del target la pressione di un pulsante (entro l'intervallo temporale dell'apparizione del target) permette la ricezione della ricompensa o l'evitamento della perdita. L'outcome è susseguentemente segnalato dal feedback.

Quindi, l'utilizzo del compito MID permette di individuare i correlati neuro funzionali della reazione emotiva al feedback positivo e negativo e di valutare come quest'ultimo possa agire sulle performance susseguenti (Wrase, Kahnt et al. 2007, Lutz, Pedroni et al. 2012).

Bibliografia

Berns, G. S., S. M. McClure, G. Pagnoni and P. R. Montague (2001). "Predictability modulates human brain response to reward." *J Neurosci* 21(8): 2793-2798.

Colombo, M. (2014). "Deep and beautiful. The reward prediction error hypothesis of dopamine." *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci* 45: 57-67.

Day, J. J. and R. M. Carelli (2007). "The nucleus accumbens and Pavlovian reward learning." *Neuroscientist* 13(2): 148-159.

Fletcher, P. C. and S. T. Grafton (2013). "Repeat after me: Replication in clinical neuroimaging is critical." *Neuroimage Clin* 2: 247-248.

Kim, H., S. Shimojo and J. P. O'Doherty (2006). "Is avoiding an aversive outcome rewarding? Neural substrates of avoidance learning in the human brain." *Plos Biology* 4(8): 1453-1461.

Knutson, B., G. W. Fong, C. M. Adams, J. L. Varner and D. Hommer (2001). "Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI." *Neuroreport* 12(17): 3683-3687.

Knutson, B., A. Westdorp, E. Kaiser and D. Hommer (2000). "fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task." *Neuroimage* 12(1): 20-27.

Linden, D. E. (2006). "How psychotherapy changes the brain--the contribution of functional neuroimaging." *Mol Psychiatry* 11(6): 528-538.

Lutz, K., A. Pedroni, K. Nadig, R. Luechinger and L. Jancke (2012). "The rewarding value of good motor performance in the context of monetary incentives." *Neuropsychologia* 50(8): 1739-1747.

McClure, S. M., G. S. Berns and P. R. Montague (2003). "Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum." *Neuron* 38(2): 339-346.

Pashler, H. and E. J. Wagenmakers (2012). "Editors' Introduction to the Special Section on Replicability in Psychological Science: A Crisis of Confidence?" *Perspect Psychol Sci* 7(6): 528-530.

Pessiglione, M., B. Seymour, G. Flandin, R. J. Dolan and C. D. Frith (2006). "Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans." *Nature* 442(7106): 1042-1045.

Pizzagalli, D. A. (2014). "Depression, stress, and anhedonia: toward a synthesis and integrated model." *Annu Rev Clin Psychol* 10: 393-423.

Ramnani, N., R. Elliott, B. S. Athwal and R. E. Passingham (2004). "Prediction error for free monetary reward in the human prefrontal cortex." *Neuroimage* 23(3): 777-786.

Rogers, R. D., N. Ramnani, C. Mackay, J. L. Wilson, P. Jezzard, C. S. Carter and S. M. Smith (2004). "Distinct portions of anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex are activated by reward processing in separable phases of decision-making cognition." *Biol Psychiatry* 55(6): 594-602.

Schoenbaum, G., G. R. Esber and M. D. Iordanova (2013). "Dopamine signals mimic reward prediction errors." *Nat Neurosci* 16(7): 777-779.

Shohamy, D. and G. E. Wimmer (2013). "Dopamine and the cost of aging." *Nat Neurosci* 16(5): 519-521.

Stauffer, W. R. (2015). "Systems Neuroscience: Shaping the Reward Prediction Error Signal." *Curr Biol* 25(22): R1081-1084.

Steinberg, E. E., R. Keiflin, J. R. Boivin, I. B. Witten, K. Deisseroth and P. H. Janak (2013). "A causal link between prediction errors, dopamine neurons and learning." *Nat Neurosci* 16(7): 966-973.

Wrase, J., T. Kahnt, F. Schlagenhauf, A. Beck, M. X. Cohen, B. Knutson and A. Heinz (2007). "Different neural systems adjust motor behavior in response to reward and punishment." *Neuroimage* 36(4): 1253-1262.

Capitolo 5

La ricezione di ricompense e punizioni in relazione a variabili psicologiche: la personalità nevrotica, anedonia ed ansia

Di particolare importanza in psicologia è la questione di come le reazioni emotive alla ricezione di ricompense e punizioni possono essere modulate dalle caratteristiche psicologiche del soggetto. Variabili psicologiche come specifici tratti di personalità quali quello nevrotico, normali fluttuazioni nei livelli di anedonia ed ansia, potrebbero avere un effetto sull' adeguatezza della reazione emotiva alla ricezione di ricompense (negative-positive) e punizioni (negative-positive).

1. La ricezione di ricompense e punizioni in relazione alla personalità nevrotica ed a fluttuazioni nei livelli ansiosi

Il nevroticismo è uno delle cinque dimensioni di personalità e riflette differenze individuali nella reattività emotiva, specialmente in risposta ad eventi negativi (Paul T. Costa 1992, Canli 2008)

La personalità nevrotica e la sfera emotiva-comportamentale che la caratterizza è ormai un tema ampiamente trattato nella pratica terapeutica e nella ricerca in psicologia (Larsen and Ketelaar 1991) Tipicamente la personalità nevrotica viene spesso confrontata con il suo opposto, la personalità estroversa: se da una parte l'estroversione correla fortemente con la propensione per vivere sensazioni emotive positive, dall'altra il nevroticismo è caratterizzato da comportamenti di

evitamento (Larsen and Ketelaar 1991).

Nel dettaglio, Larsen e Ketelaar (1991) spiegano come soggetti con personalità estroversa sono caratterizzati dalla propensione all'ottenimento di risultati positivi in generale durante la loro vita, dalla propensione ad intraprendere attività sociali piacevoli e dalla capacità di instaurare relazioni stabili, le quali capacità nel complesso appaiono promuovere la loro esperienza emozionale positiva complessiva.

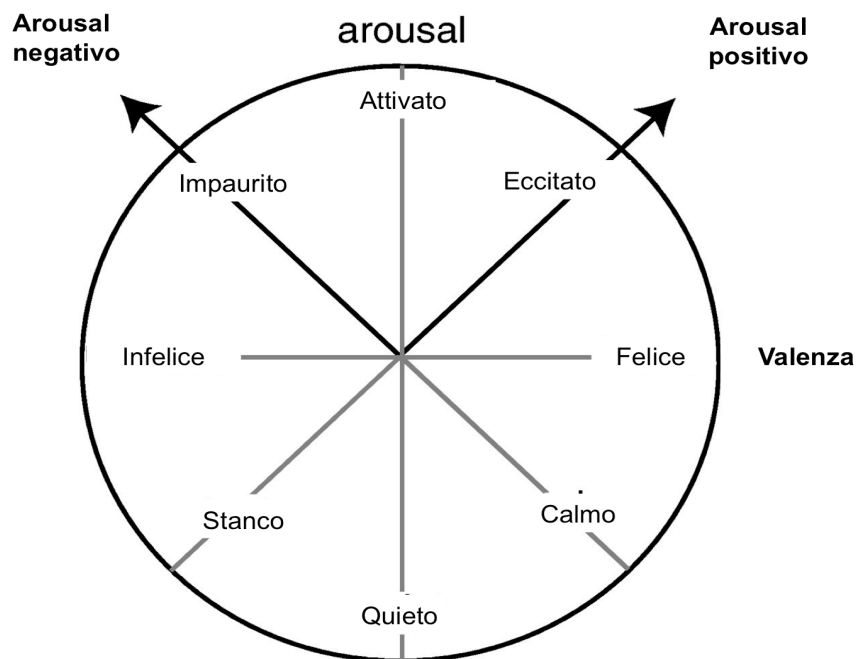
Questa propensione riflette l'elevata sensibilità per stimoli emotivi positivi in soggetti estroversi (arousal positivo) (McCrae 1991). Infatti, soggetti estroversi mostrano una forte tendenza a impegnarsi in interazioni sociali gratificanti, sono entusiasti e ottimisti in generale, hanno una visione positiva degli avvenimenti e tendono ad essere assertivi e loquaci in situazioni sociali (McCrae 1991).

Al contrario, soggetti con personalità nevrotica manifestano un' elevata sensibilità per la punizione e le emozioni negative intrinseche al verificarsi di eventi avversi, mostrando spesso comportamenti disfunzionali (McCrae 1991, Clark, Watson et al. 1994).

L'elevata emotività negativa è associata ad un certo numero di tratti nevrotici principali, come l' inappropriata reazione allo stress (arousal negativo), l'alienazione, il rancore, la preoccupazione, l'ansia, il percepirsi come vittime (Larsen and Ketelaar 1991) (vedi Fig. 1).

In sostanza, il nevroticismo si riferisce alla generale elevata sensibilità emotiva agli stimoli negativi esterni ed ai comportamenti disfunzionali di evitamento (Paulus, Rogalsky et al. 2003, Lommen, Engelhard et al. 2010).

Figura 1 Dimensioni affettive (Knutson and Greer 2008, Knutson and Heinz 2015).



Un arousal negativo è associato a tratti di personalità nevrotica mentre l'estroversione è più comunemente associata ad un arousal positivo.

Di conseguenza, le persone con alti livelli di nevroticismo adottano un comportamento maggiormente centrato sull'evitamento di punizioni, piuttosto che adottare un comportamento proattivo nell'ottenere ricompense (come invece accade per soggetti con personalità estroversa) (Paulus, Rogalsky et al. 2003, Lommen, Engelhard et al. 2010).

Date tali evidenze, è possibile speculare che, durante un compito di ricompensa monetario, soggetti con tratti nevrotici possono adottare un approccio di "difesa" eseguendo il task attraverso una prospettiva conservativa, piuttosto che focalizzare il proprio comportamento ed attenzione sulla migliore strategia per guadagnare quanto più denaro possibile.

A tal proposito la letteratura offre evidenze che descrivono il tratto nevrotico di personalità e i suoi

corrispettivi anatomo funzionali durante l'anticipazione di punizioni e ricompense (Wu, Samanez-Larkin et al. 2014, Knutson and Heinz 2015), ma si dimostra estremamente scarsa rispetto a studi che indagano la sub-fase ricettiva dei processi di ricompensa e punizione in relazione a tratti nevrotici.

A questo proposito, è plausibile ipotizzare che soggetti con elevate tendenze al nevroticismo possono mostrare elevate reazioni emotive positive in situazioni in cui l'evitamento comportamentale di quel particolare evento ha avuto successo: mostrare una elevata sensibilità alla ricezione di ricompense negative (tipicamente associate alla sensazione di sollievo) rispetto a soggetti con minori livelli di neuroticismo o con tratti estroversi.

Un comportamento di evitamento esagerato è un sintomo predominante presente non solo in soggetti con personalità nevrotica ma anche in soggetti con diagnosi di disturbo d'ansia (Sheynin, Moustafa et al. 2015).

I soggetti ansiosi, come del resto i soggetti con personalità nevrotica, tendono ad evitare alcune situazioni, non necessariamente pericolose, al fine di mantenere basso il proprio livello di eccitazione; Inoltre, sembrano mostrare problemi nell'usare in modo appropriato i segnali di sicurezza i quali confermano l'assenza o la cessazione di una punizione - pericolo (Sheynin, Moustafa et al. 2015).

Come per i soggetti con tratti nevrotici è possibile attendersi una elevata sensibilità alla ricezione di ricompense negative in soggetti con elevati livelli ansiosi.

Inoltre, sia in soggetti con elevati livelli ansiosi che in soggetti con tratti nevrotici, data l'elevata sensibilità agli stimoli emotivi negativi, è plausibile ipotizzare un'inappropriata reazione emotiva alla ricezione di punizioni ed ad una sua possibile conseguenza negativa sul comportamento susseguente la reazione (Wrase, Kahnt et al. 2007).

1.1 La ricezione di ricompense e punizioni in relazione a fluttuazioni nei livelli ansiosi: evidenze provenienti dal neuroimmaginario.

Un presupposto principale tra le teorie di evitamento è che una risposta di fuga e ritiro è rafforzata dalle conseguenze affettive positive dovute dall'evitamento della situazione spiacevole (Eder and Dignath 2014).

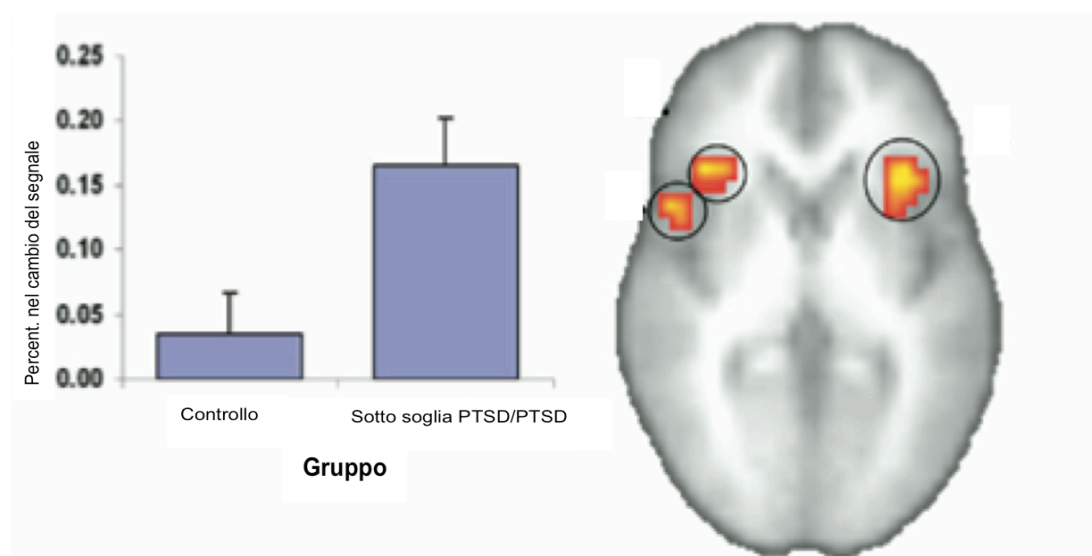
La possibilità che evitare la ricezione di un evento avverso sia di per sé una ricompensa (ad entità negativa) e che essa condivida gli stessi circuiti neurali di una ricompensa positiva, è stato raramente valutato attraverso metodiche di neuroimmaginario. A tal proposito, uno tra i pochi studi di fMRI ha impiegato un compito di apprendimento per ricompensa (Kim, Shimojo et al. 2006). Durante il compito i partecipanti dovevano scegliere tra due azioni, al fine di vincere ed evitare di perdere denaro. La corteccia prefrontale orbito mediale è stata trovata come implicata in entrambe due condizioni, sia vincita che evitamento di perdita; tuttavia, tale compito ha investigato i circuiti neurali che riflettono l'apprendimento per ricompensa negativa e positiva e ciò non implica che gli stessi neuro correlati siano evidenziabili per la reazione emotiva a ricompense negative e positive di per sé. Dato ciò, al fine di comprendere meglio la relazione tra ansia e specifiche differenze tra la ricezione di ricompense negative e positive sono necessari nuovi studi, specialmente riguardo la fase ricettiva del processo di ricompensa e punizione rispetto alla fase anticipatoria.

Ad esempio, Simmons et al. (2008) spiegano come individui sofferenti di disturbo post traumatico da stress (PTSD) sono spesso concentrati sull'anticipazione di un evento avverso, provando una paura ed un'ansia anticipatoria eccessiva e non realistica (iper-arousal), piuttosto che prepararsi in maniera adattiva per una risposta adeguata al verificarsi dell'evento emotivo negativo (Simmons, Paulus et al. 2008). Tale problematica riflette un'iperattivazione a livello dell'insula, una struttura ampiamente conosciuta come uno tra i più importanti neuro correlati funzionali delle sensazioni di disgusto, paura

ed ansia anticipatoria tipica di tutti i disturbi d'ansia (vedi Fig. 2) (Craig 2002, Simmons, Matthews et al. 2004, Carlson, Greenberg et al. 2011, Boehme, Ritter et al. 2014).

Tuttavia non è ancora chiaro se tale ansia anticipatoria sia una problematica che causa o correla anche con problematiche relative al vissuto affettivo che accompagna il verificarsi di quell'evento negativo. Di conseguenza non è chiaro se alterazioni a livello della struttura dell'insula durante l'anticipazione di un evento avverso possano protrarsi anche durante la fase ricettiva della punizione.

Figura 2 Anticipazione di immagini negative rispetto ad immagini positive (Simmons, Paulus et al. 2008).



L'anticipazione di eventi negativi rispetto ai positivi in soggetti con disturbo PTSD conclamato o sottosoglia è caratterizzata da un'iperattivazione della regione dell'insula (anteriore e media) se comparati al gruppo di controllo.

Dato ciò, capire se soggetti con elevati livelli di ansia sono caratterizzati da un' alterata attività insulare durante la ricezione di punizioni aiuterebbe a comprendere se tali soggetti presentano

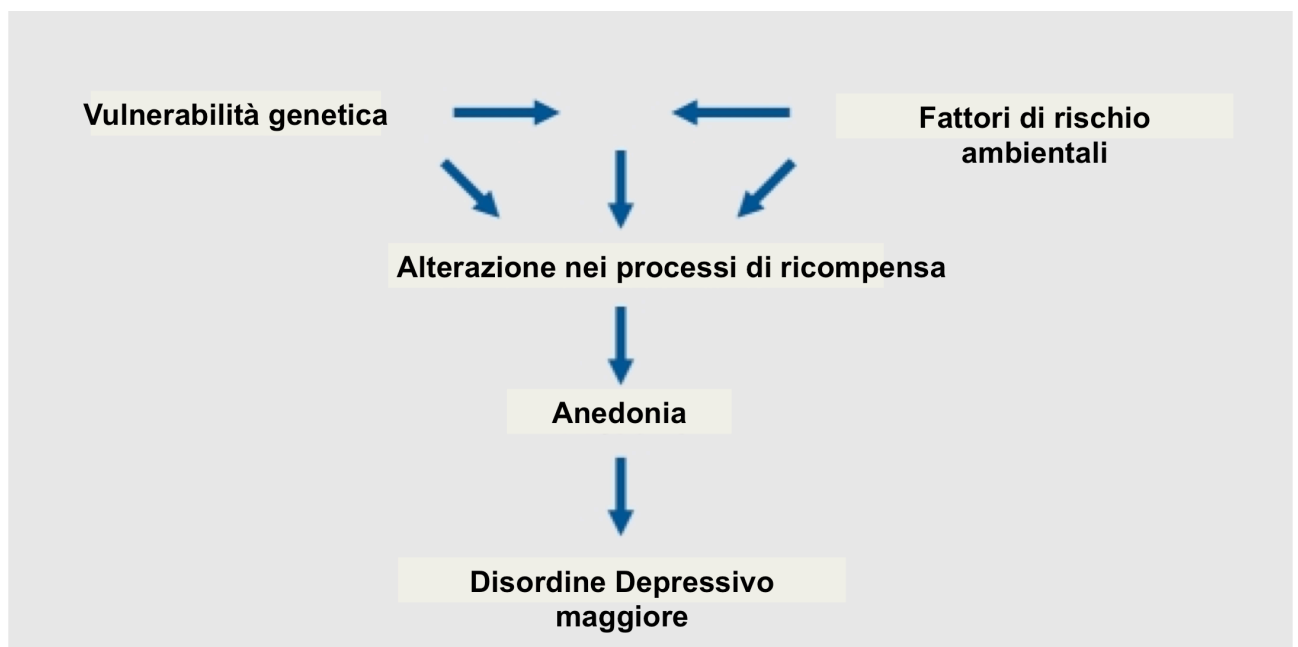
problematiche confinate alla sfera anticipatoria o mostrano anche una mal adattiva reazione alla punizione.

2. La ricezione di ricompense e punizioni in relazione a fluttuazioni nei livelli anedonici

L'anedonia, è un sintomo che definisce il Disturbo Depressivo Maggiore (MDD), il quale consiste in una diminuzione del piacere in risposta a stimoli normalmente considerati come piacevoli (APA 2013).

L'anedonia è uno tra i più importanti endofenotipi associati alla depressione (Gorwood 2008). Tale diminuzione o mancanza di piacere seppur sia un sintomo specifico per la diagnosi depressiva, può anche normalmente manifestarsi in alcuni periodi della vita in soggetti sani come normale fluttuazione nella capacità di provare piacere (Gorwood 2008)(vedi Fig. 2).

Figura 2 Il ruolo dell'anedonia come intermediario tra fattori di rischio e depressione (Gorwood 2008).



Anedonia come endofenotipo. Soggetti con diagnosi di un disturbo affettivo possono differire da soggetti sani in termini quantitativi e non qualitativi rispetto il sintomo anedonico. Tale assunzione giustifica l'evidenza che il

sintomo anedonico non è specifico per il sintomo di depressione maggiore, ma può svilupparsi anche in altre psicopatologie come in disturbi schizo-affettivi.

L'anedonia è di solito associata alla capacità di mostrare una reazione emotiva inappropriata durante i processi di ricompensa (Gorwood 2008, Pizzagalli, Iosifescu et al. 2008). Tanto più un soggetto dimostra elevati livelli anedonici, tanto più la sua capacità di provare piacere e soddisfazione sarà compromessa: la risposta alla ricompensa è quindi un ottimo metodo per la valutazione di tale sintomo (Gorwood 2008, Pizzagalli, Iosifescu et al. 2008).

In un recente lavoro di revisione, Eshel e Roiser (Eshel e Roiser 2010) spiegano come individui con diagnosi depressiva mostrano una generale ipersensibilità per stimoli avversivi ed una generale iposensibilità rispetto ad eventi normalmente considerati piacevoli.

Tuttavia, oltre alla generale mancanza di specificità nello studio dell'associazione tra anedonia e processo di ricezione della ricompensa (e non nell'anticipazione), ad oggi non è ancora chiaro se la reazione emotiva durante la fase di ricezione della ricompensa ed i comportamenti ad essa susseguenti possano essere modulati da fluttuazioni nei livelli anedonici in soggetti senza una diagnosi depressiva conclamata.

2.1 La ricezione di ricompense e punizioni in relazione a fluttuazioni nei livelli anedonici: evidenze provenienti dal neuroimmaginario.

L'interesse nello studio della fase anticipatoria e ricettiva dei processi di ricompensa e punizione in relazione a sintomi depressivi si è dimostrato essere progressivamente in aumento a partire dall'ultimo decennio.

Soggetti depressi rispetto a soggetti sani mostrano una significativa ridotta attività di base a livello dei nuclei NAcc e caudato durante outcome gratificanti, probabilmente legati al sintomo anedonico (Pizzagalli, Holmes et al. 2009). Al contrario, nessuna differenza tra soggetti depressi e soggetti sani

sembra sussistere nella fase di anticipazione della ricompensa a livello delle stesse aree (Pizzagalli, Holmes et al. 2009).

Interessante, questi risultati sono in contraddizione con i risultati di studi più recenti che mostrano come i nuclei NAcc siano coinvolti principalmente nella fase di anticipazione della ricompensa rispetto alla sua ricezione (Knutson, Fong et al. 2003).

Pertanto, non appare ancora chiaro se il sintomo anedonico è più propriamente correlabile alle attività a livello dei nuclei Nacc e più in generale mesolimbiche, tipicamente coinvolti nella fase di anticipazione, o correlabile alle attività a livello di zone corticali. Infatti, le zone prefrontali potrebbero essere correlate ai livelli anedonici (in depressione e condizioni sane) dato il loro coinvolgimento nella ricezione di ricompense e quindi nella capacità di provare piacere in risposta ad eventi positivi (Knutson, Fong et al. 2003).

Un recente studio di fMRI ha evidenziato questa possibilità, dimostrando come le risposte neurali a livello della zona prefrontale, mostrano un ipoattivazione durante la visione di immagini piacevoli in soggetti giovani che non aveva personalmente sofferto di depressione maggiore, ma con almeno un genitore biologico con una storia di depressione maggiore (McCabe, Woffindale et al. 2012). Tuttavia, un altro studio di fMRI in una popolazione sana evidenzia un iperattivazione a livello della corteccia prefrontale ventro-mediale durante il processamento di informazione positiva (visione di immagini piacevoli) (Harvey, Pruessner et al. 2007), confermando un'inomogeneità negli studi di neuroimmagine volti ad identificare come il tratto anedonico si caratterizza funzionalmente a livello cerebrale.

Un ulteriore ed essenziale punto critico è se queste alterazioni riguardano specificatamente la sfera emotiva del soggetto depresso o a rischio di depressione o sano con elevati livelli anedonici o se tali alterazioni riguardano la capacità di apprendere attraverso l'esperienza il comportamento adatto ad essere svolto per l'ottenimento della ricompensa (Pizzagalli, Iosifescu et al. 2008).

Infatti, potrebbe essere plausibile che la presenza di queste alterazioni possa essere associata a processi di apprendimento alterati o ad inappropriate reazioni emotive o ad una motivazione

attenuata che ha degli effetti negativi nelle capacità di decisione del soggetto (Thomsen 2015).

Per questo motivo, l'impiego del compito di ritardo nella ricompensa monetaria (MID) potrebbe aiutare ad isolare la componente emotiva da quella di apprendimento e valutare se un'appropriata reazione emotiva al feedback risulta alterata durante la ricezione di ricompense e punizioni in soggetti con elevati livelli di anedonia.

Tale compito può anche consentire la valutazione di come la reazione al feedback positivo e negativo influisce sul comportamento susseguente (Wrase, Kahnt et al. 2007). Ad esempio, i pazienti con diagnosi di depressione maggiore o soggetti sani con tratti anedonici potrebbero mostrare un decremento nelle performance dopo una punizione (dimostrando una reazione emotiva inappropriata con effetti non adattivi sul comportamento) o non riuscire ad ottenere risultati migliori dopo la ricezione di una ricompensa positiva (Chase, Frank et al. 2010).

Una recente revisione della letteratura ha cercato discutere la questione cruciale riguardante se soggetti depressi presentano problematiche riguardo la capacità di apprendere il comportamento appropriato per il conseguimento di outcome positivi, problematiche riguardo la capacità di esperire emozioni in modo appropriato di per sé, o problematiche nell'anticipazione di eventi positivi-negativi (Admon e Pizzagalli 2015). In particolare, Admon e Pizzagalli hanno enfatizzato come soggetti depressi, così come soggetti sani ma con livelli di anedonia sub-clinica, sono caratterizzati da una diminuita sensibilità alla ricompensa di per sé piuttosto che ad una compromessa capacità di apprendimento (Huys, Pizzagalli et al. 2013).

Tuttavia è estremamente necessario replicare studi per valutare la relazione tra appropriatezza della reazione emotiva a ricompense e punizioni ed il livello anedonico del partecipante (e non per la sintomatologia depressiva generale). Inoltre, è importante capire se questo rapporto è successivo, predittivo dell'insorgenza della malattia depressiva o presente anche in soggetti sani che presentano normali fluttuazioni nei livelli anedonici.

Ad esempio, la presenza di un' inappropriata reazione emotiva ai feedback esclusivamente in soggetti con depressione, significherebbe che tali alterazioni comportamentali e cerebrali tendono

ad apparire solo in presenza di una patologia conclamata e quindi qualitativamente specifici per la condizione psicopatologica.

Obiettivi e profilo della tesi

Il presente manoscritto si propone di indagare la reazione ai feedback positivi e negativi durante un compito di ritardo nella ricompensa monetaria attraverso l'analisi degli effetti del feedback sul comportamento ed attraverso l'analisi dei correlati anatomo-funzionali della ricezione di ricompense e punizioni. I risultati sono stati valutati in relazione alle variabili psicologiche-personologiche dei partecipanti.

In particolare, sono stati proposti sei obiettivi specifici trattati ognuno in sezioni specifiche:

Sezione 1

Sono stati ricavati gli indici delle performance dei partecipanti al compito di ritardo nella ricompensa monetaria. E' stato esaminando l'effetto del feedback sul comportamento, ovvero come la reazione ai feedback positivi e negativi possa incidere sul comportamento lungo il susseguirsi delle prove in relazione a variabili psicologiche quali tratti nevrotici, anedonici ed ansiosi. Poiché non esistono ancora studi al riguardo, non abbiamo formulato ipotesi a priori sui risultati.

Sezione 2

Sono state esaminate le attivazioni neurali durante la ricezione di ricompense e punizioni. Poiché in letteratura non esistono ancora evidenze univoche, particolare attenzione è stata rivolta a verificare il ruolo dello striato ventrale e della corteccia PFC mediale durante la ricezione di ricompense, mentre attivazioni a livello della OFC laterale, insula e corteccia del cingolo anteriore sono state ipotizzate come evidenziabili durante la ricezione di punizioni (Jessup and O'Doherty

2014).

Sezione 3

Sono state valutate le differenze tra la ricezione di ricompense positive e negative e le differenze tra la ricezione di punizioni positive e negative (entità della ricompensa e della punizione). Abbiamo cioè verificato se ricevere un certo importo di denaro rifletta gli stessi neuro correlati all'evitamento della perdita di denaro. Data la scarsità della letteratura al riguardo, non abbiamo formulato ipotesi specifiche, se non una sovrapposizione tra i correlati anatomo-funzionali della ricompensa positiva e negativa a livello della OFC mediale e dei nuclei del caudato (Kim, Shimojo et al. 2006).

Sezione 4

E' stata valutata la relazione tra i livelli dei tratti nevrotici dei partecipanti ed i correlati anatomo-funzionali della ricezione di ricompense e punizioni positive e negative. In particolare, abbiamo valutato le attivazioni cerebrali concomitanti alla ricezione di ricompense negative (i.e., sensazione di "sollievo" che riflette il successo proveniente dall'evitamento di una possibile perdita) rispetto alla ricezione di ricompense positive, in partecipanti con alti livelli di nevroticismo.

Seppur la numerosità di studi che considerano un effetto del tratto nevrotico di personalità sulla ricezione di ricompense sia scarsa, è stato ipotizzato che i partecipanti con elevati livelli nei tratti nevrotici possano mostrare correlati anatomo-funzionali diversi da quelli interessati dalla ricezione della ricompensa positiva e quelli interessati dalla ricompensa negativa. In aggiunta, abbiamo ipotizzato una maggiore attività a livello della corteccia del cingolo anteriore, insula e OFC laterale in partecipanti con alti livelli di nevroticismo durante la ricezione di punizioni e rispetto a partecipanti con bassi livelli in tale tratto (Santesso, Bogdan et al. 2012).

Sezione 5

E' stata valutata la relazione tra i livelli in ansia di tratto e di stato dei partecipanti e le attivazioni cerebrali in concomitanza alla ricezione di ricompense (positive e negative) e la ricezione di punizioni (positive e negative). Abbiamo ipotizzato che i partecipanti con elevati livelli di ansia di tratto o di stato potrebbero mostrare un'alterata attivazione a livello mPFC durante la ricezione della ricompensa rispetto a partecipanti con livelli più bassi di ansia. Come per i partecipanti con elevati livelli di nevroticismo, abbiamo confrontato le attivazioni cerebrali concomitanti alla ricezione di ricompense negative (sensazione di "sollievo" che riflette il successo proveniente dall'evitamento di una possibile perdita) rispetto a quelle concomitanti la ricezione di ricompense positive in partecipanti con elevati livelli di ansia. Infine, abbiamo ipotizzato la presenza di attivazioni più elevate a livello dell' insula, ACC e OFC laterale in soggetti con più alti livelli di ansia durante la ricezione di punizioni.

Sezione 6

E' stato verificato il ruolo della corteccia prefrontale mediale (mPFC) e dello striato durante la ricezione di ricompense in relazione ai livelli anedonici dei partecipanti. Abbiamo utilizzato un approccio basato sulle regioni di interesse (ROI) evidenziate dalla letteratura per valutare se i partecipanti con elevati livelli anedonici potessero mostrare una ridotta o aumentata attività a livello dello striato (Pizzagalli, Holmes et al., 2009) o a livello della PFC mediale durante la ricezione di ricompense (Forbes and Dahl 2012).

Bibliografia

APA (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5*, Amer Psychiatric Pub Incorporated.

Boehme, S., V. Ritter, S. Tefikow, U. Stangier, B. Strauss, W. H. Miltner and T. Straube (2014). "Brain activation during anticipatory anxiety in social anxiety disorder." *Soc Cogn Affect Neurosci* 9(9): 1413-1418.

Canli, T. (2008). "Toward a neurogenetic theory of neuroticism." *Ann N Y Acad Sci* 1129: 153-174.

Carlson, J. M., T. Greenberg, D. Rubin and L. R. Mujica-Parodi (2011). "Feeling anxious: anticipatory amygdalo-insular response predicts the feeling of anxious anticipation." *Soc Cogn Affect Neurosci* 6(1): 74-81.

Clark, L. A., D. Watson and S. Mineka (1994). "Temperament, personality, and the mood and anxiety disorders." *J Abnorm Psychol* 103(1): 103-116.

Craig, A. D. (2002). "How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body." *Nat Rev Neurosci* 3(8): 655-666.

Eder, A. B. and D. Dignath (2014). "I like to get nothing: implicit and explicit evaluation of avoided negative outcomes." *J Exp Psychol Anim Learn Cogn* 40(1): 55-62.

Forbes, E. E. and R. E. Dahl (2012). "Research Review: altered reward function in adolescent depression: what, when and how?" *J Child Psychol Psychiatry* 53(1): 3-15.

Gorwood, P. (2008). "Neurobiological mechanisms of anhedonia." *Dialogues Clin Neurosci* 10(3): 291-299.

Harvey, P. O., J. Pruessner, Y. Czechowska and M. Lepage (2007). "Individual differences in trait anhedonia: a structural and functional magnetic resonance imaging study in non-clinical subjects." *Mol Psychiatry* 12(8): 703, 767-775.

Jessup, R. K. and J. P. O'Doherty (2014). "Distinguishing informational from value-related encoding of rewarding and punishing outcomes in the human brain." *Eur J Neurosci* 39(11): 2014-2026.

Kim, H., S. Shimojo and J. P. O'Doherty (2006). "Is avoiding an aversive outcome rewarding? Neural substrates of avoidance learning in the human brain." *Plos Biology* 4(8): 1453-1461.

Knutson, B., G. W. Fong, S. M. Bennett, C. M. Adams and D. Homme (2003). "A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI." *Neuroimage* 18(2): 263-272.

Knutson, B. and S. M. Greer (2008). "Anticipatory affect: neural correlates and consequences for choice." *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* 363(1511): 3771-3786.

Knutson, B. and A. Heinz (2015). "Probing psychiatric symptoms with the monetary incentive delay task." *Biol Psychiatry* 77(5): 418-420.

Larsen, R. J. and T. Ketelaar (1991). "Personality and Susceptibility to Positive and Negative Emotional States." *Journal of Personality and Social Psychology* 61(1): 132-140.

Lommen, M. J. J., I. M. Engelhard and M. A. van den Hout (2010). "Neuroticism and avoidance of ambiguous stimuli: Better safe than sorry?" *Personality and Individual Differences* 49(8): 1001-1006.

McCrae, R. R. (1991). "The five-factor model and its assessment in clinical settings." *J Pers Assess* 57(3): 399-314.

Paul T. Costa, R. R. M. (1992). "Four ways five factors are basic." *Personality and Individual Differences* 13(6): 653-665.

Paulus, M. P., C. Rogalsky, A. Simmons, J. S. Feinstein and M. B. Stein (2003). "Increased activation in the right insula during risk-taking decision making is related to harm avoidance and neuroticism." *Neuroimage* 19(4): 1439-1448.

Pizzagalli, D. A., D. Iosifescu, L. A. Hallett, K. G. Ratner and M. Fava (2008). "Reduced hedonic capacity in major depressive disorder: evidence from a probabilistic reward task." *J Psychiatr Res* 43(1): 76-87.

Santesso, D. L., R. Bogdan, J. L. Birk, E. L. Goetz, A. J. Holmes and D. A. Pizzagalli (2012). "Neural responses to negative feedback are related to negative emotionality in healthy adults." *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 7(7): 794-803.

Sheynin, J., A. A. Moustafa, K. D. Beck, R. J. Servatius and C. E. Myers (2015). "Testing the role of reward and punishment sensitivity in avoidance behavior: A computational modeling approach." *Behav Brain Res* 283: 121-138.

Simmons, A., S. C. Matthews, M. B. Stein and M. P. Paulus (2004). "Anticipation of emotionally aversive visual stimuli activates right insula." *Neuroreport* 15(14): 2261-2265.

Simmons, A. N., M. P. Paulus, S. R. Thorp, S. C. Matthews, S. B. Norman and M. B. Stein (2008). "Functional Activation and Neural Networks in Women with Posttraumatic Stress Disorder Related to Intimate Partner Violence." *Biological Psychiatry* 64(8): 681-690.

Thomsen, K. R. (2015). "Measuring anhedonia: impaired ability to pursue, experience, and learn about reward." *Frontiers in Psychology* 6.

Wrase, J., T. Kahnt, F. Schlagenhauf, A. Beck, M. X. Cohen, B. Knutson and A. Heinz (2007). "Different neural systems adjust motor behavior in response to reward and punishment." *Neuroimage* 36(4): 1253-1262.

Wu, C. C., G. R. Samanez-Larkin, K. Katovich and B. Knutson (2014). "Affective traits link to reliable neural markers of incentive anticipation." *Neuroimage* 84: 279-289.

Capitolo 6

Metodi

1. Partecipanti

Il campione coinvolge partecipanti che sono stati reclutati per un più ampio progetto chiamato SMARTSCAN, del quale il seguente studio ne condivide il campione, ma adottando un approccio dimensionale (Narrow and Kuhl 2011).

In generale, il progetto SMARTSCAN è volto alla ricerca di come la comparsa di problematiche relative alla malattia depressiva e psicotica (e quindi l'insorgenza di una sintomatologia sotto soglia) e fobia specifica in soggetti di giovane età, possa essere caratterizzata ad un livello multidimensionale della vita del partecipante, attraverso uno studio che integra tecniche quali la fMRI e dati ESM (applicazione per il campionamento delle esperienze quotidiane), l'indagine genetica e comportamentale e la valutazione psico-neurologica (interviste e questionari). Inoltre, offrendo terapia e training a quei partecipanti che riportano problematiche depressive, psicotiche o fobiche, tale progetto valuta gli effetti psicoterapeutici sullo stesso piano multidimensionale del partecipante dopo alcune settimane dalla valutazione iniziale (effetti sul funzionamento e struttura cerebrale, sul piano comportamentale e psicologico).

Per il presente studio, sono stati inclusi e valutati 75 partecipanti di età compresa fra 16 e 25 anni reclutati dalla popolazione degli studenti della regione del basso Limburgo che non

soddisfacessero diagnosi di patologia psichiatrica. Tale diagnosi è stata esclusa attraverso la somministrazione della Mini International Neuropsychiatric Interview, MINI (T.Overbeek 1999). L'eventuale sintomatologia depressiva è stata indagata anche con la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale MADRAS, (Schulte-van Maaren, Carlier et al. 2013), l'eventuale sintomatologia psicotica è stata anche indagata con la Community Assessment of Psychic Experiences, CAPE (Konings, Bak et al. 2006), gli eventuali cambiamenti neuro-cognitivi e funzionali sono stati valutati utilizzando la valutazione del funzionamento globale del DSM-IV, Global Assessment Functioning GAF. I criteri di esclusione sono stati: presenza di controindicazioni per la fMRI (e.g., uso di pacemaker, gravidanza o storia di claustrofobia).

Il comitato etico-medico locale ha approvato lo studio e tutti i partecipanti hanno firmato un consenso informato prima della partecipazione. In caso di minore, il consenso informato scritto è stato ottenuto da un genitore.

2. Questionari

I partecipanti hanno completato alcuni test psicometrici che valutano le caratteristiche personologiche e psicologiche. Tutti i questionari sono auto-somministrati.

2.1.1 Questionario di Eysenck (EPQ): valutazione della personalità

Il questionario di Eysenck (EPQ) è un questionario auto-somministrato utilizzato per valutare i tratti della personalità e del temperamento (Eysenck 1975). Il test comprende 12 items per il tratto di personalità estroverso e 12 per quello nevrotico. Ogni item richiede una risposta dicotomica si/no che individua la presenza di una caratteristica appartenente al tratto nevrotico od estroverso di personalità. Gli items 14 e 20 relativi alla valutazione del tratto estroverso necessitano di interpretazione inversa (i.e., la risposta positiva deve essere interpretata come assenza della relativa caratteristica). Questi due fattori o dimensioni della personalità sono ortogonali l'uno rispetto

all'altro, quindi non correlano tra di loro.

Eysenck et al. (1985) hanno riportato un'affidabilità (consistenza interna: Alfa di Cronbach) del questionario per maschie e femmine rispettivamente di 0.84 e 0.80 per il tratto nevrotico e 0.84 per quello estroverso e una validità test-retest elevata (a due settimane di distanza) $r = 0.92$ per entrambe le dimensioni (Eysenck 1975, Sato 2005).

2.1.2 La Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS): valutazione nei livelli di anedonia

La Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) a 14-items è uno strumento di valutazione auto-somministrato utilizzato per valutare i livelli del tono edonico (Snaith, Hamilton et al. 1995).

La SHAPS è stata sviluppata per ridurre al minimo le differenze culturali, di genere e di età nella valutazione della capacità edonica con una consistenza interna dello 0.91 e con una validità test retest (a tre settimane di distanza) elevata ($r = 0.70$) (Franken, Rassin et al. 2007).

Ogni item ha un insieme di quattro categorie possibili di risposta: "Assolutamente d'accordo", "D'accordo", "Disaccordo", e "Assolutamente in disaccordo", con le risposte "Disaccordo" e "Assolutamente in disaccordo" che ricevono un punteggio di 1 e le risposte "Assolutamente d'accordo" e "D'accordo" che ricevono un punteggio di 0.

Il punteggio totale alla SHAPS può essere ottenuto come somma dei punteggi ai 14 items che ricevono il valore di 1 e può variare tra 0 e 14. In alternativa, i punteggi possono essere ottenuti con l'aggiunta del punteggio ad ogni item (con valore 1 = "Assolutamente in disaccordo", 2 = "Disaccordo", 3 = "D'accordo", 4 = "Assolutamente d'accordo"), in modo cumulativo. In questo caso il punteggio totale varierà tra 14 e 56.

In generale, per ambedue le modalità di scoring dei risultati al test, un punteggio elevato indicherà un alto tratto anedonico del partecipante. Per il presente studio, abbiamo utilizzato la seconda modalità di calcolo del punteggio totale.

2.1.3 State-Trait Anxiety Inventory (STAI-DY2): valutazione ansia di tratto

La State-Trait Anxiety Inventory (STAI) è un questionario auto-somministrato composto da 40 items, 20 items misurano l'ansia di tratto e 20 quella di stato (Spielberger 1994). Tutte le risposte agli items sono valutate su una scala Likert a 4 punti (da "quasi mai" 1 a "quasi sempre" 4). Punteggi più alti indicano elevati livelli nei sintomi ansiosi.

La consistenza interna del questionario è maggiore di 0.86, lo strumento ha presentato inoltre un'eccellente validità test-retest (r da 0.69 a 0.89) (Spielberger 1989).

Il punteggio ad ogni item è sommato al precedente in modo cumulativo così da ottenere il punteggio totale. Alcuni punteggi devono essere invertiti per gli items indicanti l'assenza di ansia. Un punteggio di 39-40 è il cut-off che usualmente indica una situazione ansiosa significativa a livello clinico.

2.1.4 La scala visiva analogica per l'ansia di stato (VAAS)

La scala visiva analogica per l'ansia di stato (VAAS) (Lesage, Berjot et al. 2012) è uno strumento di valutazione auto-somministrata che misura l'ansia di stato. È costituita da una linea orizzontale di 100 mm di lunghezza, ancorata da due parole che descrivono lo stato del partecipante, collocate a ciascuna estremità. Prima di entrare nella camera di risonanza ad ogni partecipante è stato richiesto di segnare sulla linea il punto rappresentante il suo / la sua percezione di tensione attuale e paura attuale.

La scala ha una validità test retest $r = 0.44$ a una settimana di distanza (Abend, Dan et al. 2014).

I punteggi VAAS sono stati determinati per ogni partecipante, misurando in millimetri dall'estremità sinistra della linea al punto sulla linea che il soggetto ha segnalato.

2.2 Disegno sperimentale

Il paradigma fMRI consiste nel compito di ritardo nella ricompensa monetaria (MID).

Prima di entrare nello scanner di fMRI, i partecipanti hanno completato una versione pratica del compito in modo da ridurre al minimo gli effetti di apprendimento durante la successiva acquisizione funzionale ed in modo da produrre una stima del tempo di reazione di ciascun individuo. Tale stima è stata ricavata per standardizzare la difficoltà del compito nello scanner per ciascun partecipante.

Una volta nello scanner, sono state raccolte le scansioni anatomiche e funzionali registrate durante due sessioni di 6.5 minuti del compito MID.

2.2.1 Compito di ritardo della ricompensa monetaria

Ciascuna delle due sessioni del compito MID consiste in un totale di 72 prove. Nel corso di ogni prova, i partecipanti vedono uno delle sette forme geometriche (cue, 2500 msec) (vedi Fig. 1), seguite da un intervallo variabile di tempo (ritardo, 2000-2500 msec) che anticipa l'apparizione di un target (un quadrato bianco) il quale appare per un periodo di tempo variabile (target, 166-266 msec) in cui il partecipante deve cercare di premere un pulsante. Dopo ogni scomparsa del target, l'ammontare della vincita-perdita in denaro a quella prova e l'ammontare totale aggiornato raggiunto fino a quel punto (feedback, 1650 msec) notifica ai partecipanti l'outcome che risulta dalla loro azione.

Ad ogni prova, i partecipanti potevano vincere o evitare di perdere denaro premendo il tasto durante la presentazione del target/non premendo il tasto prima o dopo l'intervallo temporale dello stesso.

La difficoltà del compito in base ai tempi di reazione registrati durante la sessione pratica nello scanner di fMRI è stata impostata in modo che ogni partecipante ottenesse il 66% delle risposte

corrette al target.

L'acquisizione di ogni volume cerebrale durante l'esame di fMRI è stata sincronizzata con l'inizio del compito MID e successivamente sono state analizzate le immagini secondo un disegno correlato ad eventi fMRI-ev (events related).

La tipologia ed il numero di forme geometriche utilizzate sono state: cues che segnalano potenziali ricompense (n = 27, indicate attraverso cerchi), potenziali punizioni (n = 27, indicate da quadrati), o nessun esito monetario (n = 18, indicato con triangoli). I cues di ricompensa (cerchi) segnalano la possibilità di vincere € 0,10 (n = 9, cerchi con una linea orizzontale), € 0,60 (n = 9, cerchi con due linee orizzontali) o € 3,00 (n = 9, cerchi con tre linee orizzontali). I cues di punizione (quadrati) segnalano la possibilità di perdere € 0,10 (n = 9, quadrati con una linea orizzontale), € 0,60 (n = 9, quadrati con due linee orizzontali) o € 3,00 (n = 9, quadrati con tre linee orizzontali). La sequenza delle prove è stata pseudo-randomizzata all'interno di ogni sessione per ogni soggetto.

3 Analisi dei dati comportamentali

Sezione 1

Considerando il primo obiettivo, gli indici delle performance al task hanno riguardato: il calcolo dei tempi di reazione corretti medi (entro la durata del target) l'ammontare del denaro ottenuto e la percentuale di risposte corrette (%). Per la valutazione dell'effetto del feedback sul comportamento, ovvero come la reazione ai feedback positivi e negativi possa incidere sul comportamento lungo il susseguirsi delle prove in relazione a variabili psicologiche quali tratti nevrotici, anedonici ed ansiosi, un algoritmo è stato applicato ai tempi di reazione corretti e non corretti (Wrase, Kahnt et al. 2007). Tale algoritmo individua l'adattamento del comportamento dato dal feedback, calcolando l'abilità di ogni partecipante nell'utilizzare il feedback per aggiustare i tempi di reazione susseguenti. Per le due valenze, feedback positivi e negativi (x), il numero delle prove dove l'outcome x della prova corrente

t è seguito da un tempo di reazione ridotto nella prova susseguente è diviso dal numero totale del numero delle prove con tale outcome. La probabilità di un aggiustamento (pa) data da un certo tipo di feedback x è definita dalla

formula:

$$pa(x) = \frac{\sum_t^{ntrials_x} \left\{ \begin{array}{ll} 1 & \text{if } RT_{t+1} < RT_t \\ 0 & \text{otherwise} \end{array} \right\}}{ntrials_x}$$

Valori (pa) vicini ad 1 indicano che il partecipante risponde più velocemente ad ogni prova $t+1$ relativa alla prova t per quella condizione, valori (pa) vicino allo 0 indicano che il partecipante risponde più lento su ogni prova $t+1$.

4 *Acquisizione fMRI*

I dati di risonanza magnetica sono stati acquisiti tramite scanner 3T Siemens Magnetom Prisma. Quarantasette fette spesse 3 mm sono state acquisite in modalità intervallata dal basso verso l'alto sopra la sezione assiale ($S \gg I$). Questo piano di acquisizione e le dimensioni dei voxel (3.0 x 3.0 x 3.0 mm) forniscono un'adeguata risoluzione spaziale delle regioni di interesse selezionate (ROI). Le scansioni funzionali sono state acquisite utilizzando un T2 * gradient-sensitive echo con i seguenti parametri: del tempo di ripetizione (TR), 2450 msec, tempo di eco (TE), 28 msec, flip angle (75 °) ed un numero di volumi 155 per ogni sessione del task con una matrice di grandezza 72 x 72 ed un gradiente GRAPPA di 3.

Le immagini anatomiche (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo – MPRAGE-; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) sono state acquisite utilizzando una sequenza T1 ponderata (TR, 2250 msec, TE, 2.21 msec, a fogli mobili, 9°) con una dimensione dei voxel di 1.0 x 1.0

x 1.0 mm, con 192 fette in direzione coronale e tempo di inversione 900 ms. La dimensione della matrice è di 256 × 256 ed il campo di vista di 256 × 256 mm. ed un gradiente GRAPPA di 2. Il tempo totale acquisizione di ogni sessione al task è stato di 6 minuti e 5 sec.

5 Analisi dei dati di fMRI

L'analisi di contrasto per il segnale BOLD (blood oxygen level-dependent) è stata effettuata per gli eventi relativi alla condizione ricompensa, neutrale e punizione ed è stata condotta usando Statistical Parametric Mapping SPM 8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/software/SPM>) e altre routine scritte in Matlab. In primo luogo, è stata comunque eseguita la conversione da immagini dicom al formato Nifti attraverso il software dcm2nii (https://www.nitrc.org/frs/?group_id=889).

5.1 Pre-processing dei dati

La pre-elaborazione per ogni singolo set di dati ha incluso:

a - Slice-timing: correzione temporale. Le slides di ogni partecipante sono state temporalmente riallineate a una slide di riferimento in base utilizzando un metodo di ricampionamento adeguato. Un'intera acquisizione cerebrale ha consistito in una serie di 47 slides. Nel presente studio abbiamo utilizzato un ordine di correzione delle slides intervallata dal basso verso l'alto e la prima slide è stata utilizzata come riferimento.

b - Motion-Correction: correzione del movimento. Poiché la qualità dei dati fMRI è fortemente ostacolata in presenza di sostanziale movimento della testa durante l'acquisizione delle immagini funzionali, abbiamo corretto le immagini attraverso un limite fisso nei parametri di movimento: la soglia di movimento massimo è stata fissata a ± 3 mm. Come ulteriore controllo per l'artefatto del movimento, è stato introdotto il margine nei parametri di movimento anche per il riallineamento alla slide centrale.

Tutti i parametri di traslazione e rotazione lungo il tempo di acquisizione, che mostra come i valori stimati cambino da volume per volume, sono stati controllati visivamente.

c - Co-registrazione: è l'allineamento delle immagini funzionali con quelle strutturali dello stesso partecipante, con l'intento di mappare informazioni funzionali in uno spazio anatomico. Nel presente studio sono state abbinate le immagini funzionali e strutturali (MPRAGE) per ciascun partecipante.

d - Normalizzazione: si riferisce alla co-registrazione dell'immagine anatomica di ogni partecipante ad un modello standard in modo da superare la questione della variabilità nella forma cerebrale di ogni soggetto. Nel presente studio, il modello EPI offerto dal pacchetto di SPM8 è stato adottato come immagine rappresentativa (template).

e - Smoothing spaziale: utilizzato per migliorare il rapporto segnale-rumore (migliorare l'individuazione dei segnali di attivazione cerebrale). Questa operazione viene di solito eseguita con un filtro gaussiano spazialmente stazionario. Lo smoothing aumenta la potenza statistica: a valori elevati di smoothing corrispondono maggiori probabilità di ottenere risultati significativi. Tuttavia, i risultati provenienti da uno smoothing spaziale basso producono una risoluzione spaziale ridotta dei dati. Al fine di ottenere una soluzione efficiente, nel presente studio abbiamo utilizzato un valore di 6mm Full Width at Half Maximum (FWHM).

5.2 Analisi di primo livello

I dati funzionali sono stati analizzati utilizzando un modello ad effetto fisso basato sul modello lineare generale (GLM) incentrato sull'attivazione al momento della presentazione del feedback, per ogni partecipante. I predittori di interesse sono stati modellati come eventi al momento dell'apparizione del feedback e convoluti con una funzione di risposta emodinamica.

Il predittori (regressori in Fig. 1) includono: ricompensa positiva (GG), la punizione negativa (GN), la punizione positiva (LL), ricompensa negativa (LN), per ogni somma di denaro, (\pm) 0,10 cent, (\pm) 0,60 cent. e (\pm) € 3,00.

La condizione di controllo in ogni confronto è stata considerata il momento del feedback susseguente alla risposta alla forma triangolare (N).

Figura 1 Analisi di primo livello: 13 regressori per ogni soggetto.

| Cue | Ricompensa | Punizione |
|---|--------------------|-----------------|
|  | + 0.10 | Nessuna vincita |
|  | + 0.60 | Nessuna vincita |
|  | + 3.00 | Nessuna vincita |
|  | Nessuna perdita | - 0.10 |
|  | Nessuna perdita | - 0.60 |
|  | Nessuna perdita | -3.00 |
|  | Nessun cambiamento | |

Tutti i tipi di cues utilizzati sono mostrati nella prima colonna a sinistra.

5.3 Regioni d'interesse (ROI)

I dati fMRI sono stati analizzati estraendo il segnale da specifiche regioni di interesse (ROI). La sperimentazione è stata limitata a regioni specifiche che sono state funzionalmente definite sulla base della letteratura sui risultati attinenti ai processi di ricompensa e punizione. La maschera contenente le ROI (corteccia frontale, caudato, corteccia cingolata anteriore, Insula, amigdala e ventrale striato) è stata ottenuta attraverso l'utilizzo del software WFU-PickAtlas (Maldjian, Laurienti et al. 2003, Maldjian, Laurienti et al. 2004) considerando separatamente il lato destro e sinistro.

5.4 Analisi di secondo livello






Sezione 2

Sono stati condotti due t-test per campioni indipendenti tra le condizioni di interesse: ricompensa vs punizione, punizione vs ricompensa. È stato utilizzato un p-value corretto –family wise error- (FWE) Pcorr 0,05.

Per verificare la presenza di sovrapposizione a livello dei neuro-correlati tra la condizione della ricezione di ricompensa e la ricezione della punizione è stata eseguita un'analisi della varianza ANOVA 2 x 2 (vedi Fig. 2). Come primo fattore è stato preso in considerazione il feedback con due livelli, feedback positivo e negativo; come secondo fattore sono stati presi in considerazione i cues con due livelli, il cerchio ed il quadrato.

La specificazione del modello ANOVA è stata eseguita inserendo ogni immagine di contrasto proveniente dal primo livello di analisi (confronto di ciascuna condizione alla condizione basale rappresentata dalla forma triangolare = N). L'effetto principale del primo fattore (main effect) è stato utilizzato per mostrare il grado di sovrapposizione dell'attività cerebrale durante il feedback, indipendentemente dalla sua valenza.

Figura 2 Analisi di secondo livello: ANOVA 2x2 e t-test.

| Cue | Ricompensa | Punizione |
|---|-----------------------------|------------------------------------|
|  | Vincita (Fb positivo) | Omissione vincita (Fb negativo) |
|  | | |
|  | | |
|  | No perdita (Fb positivo) | Perdita (Fb negativo) |
|  | | |
|  | | |

La tabella mostra a partire da sinistra i tipi di cues impiegati durante il task e lo schema dell'analisi ANOVA e t-test. Il primo fattore, il feedback con due livelli (positive e negativo); il secondo fattore, la forma geometrica (cerchi e quadrati).

Sezione 3

Considerando il terzo obiettivo, è stato eseguito un t test per campioni indipendenti tra la vincita di denaro e la non perdita di denaro (e comparazione opposta), per discriminare le attivazioni cerebrali durante la ricezione di ricompense positive e negative (entità della ricompensa). Lo stesso test è stato eseguito per la comparazione tra le entità della punizione. È stato utilizzato un p-value corretto –family wise error- (FWE) Pcorr 0.05.

Sezione 4

Considerando il quarto obiettivo, abbiamo utilizzato il modello di regressione multipla in spm8 per l'analisi dell'associazione tra livelli nella personalità nevrotica (ottenuti utilizzando il questionario di personalità Eysenck) ed i valori delle attivazioni durante la ricezione di ricompense e punizioni negative e positive (LN, LL, GG, GN) in confronto alla condizione neutrale. È stato utilizzato un p-value corretto –family wise error- (FWE) Pcorr 0.05.

Sezione 5

Le immagini di contrasto ottenute per l'analisi nei livelli ansiosi sono state utilizzate nel modello di regressione multipla di spm8 attraverso l'utilizzo dei punteggi al questionario STAI e VAAS, per la valutazione della relazione tra livelli di ansia di tratto e stato e attivazioni cerebrali funzionali durante la ricezione di ricompense e punizioni, negative e positive.

Sezione 6

Considerando il sesto obiettivo, sono state ottenute le immagini di contrasto riferite alla ricezione della ricompensa (vincita di denaro e non perdita di denaro) rispetto alla condizione neutra (N) e le immagini di contrasto riferite alla ricezione di punizione (perdita di denaro e omissione di della vincita) rispetto alla condizione neutra (N). Tali immagini di contrasto sono state correlate al livello corrispondente sulla scala del questionario SHAPS (anedonia) di ciascun partecipante, utilizzando un disegno di regressione multipla del programma spm8.

Bibliografia

Abend, R., O. Dan, K. Maoz, S. Raz and Y. Bar-Haim (2014). "Reliability, validity and sensitivity of a computerized visual analog scale measuring state anxiety." *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 45(4): 447-453.

Eysenck, H. J. E. S. B. G. (1975). "Manual of the Eysenck Personality Questionnaire."

Franken, I. H. A., E. Rassin and P. Muris (2007). "The assessment of anhedonia in clinical and non-clinical populations: Further validation of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS)." *Journal of Affective Disorders* 99(1-3): 83-89.

Konings, M., M. Bak, M. Hanssen, J. van Os and L. Krabbendam (2006). "Validity and reliability of the CAPE: a self-report instrument for the measurement of psychotic experiences in the general population." *Acta Psychiatr Scand* 114(1): 55-61.

Lesage, F. X., S. Berjot and F. Deschamps (2012). "Clinical stress assessment using a visual analogue scale." *Occup Med (Lond)* 62(8): 600-605.

Maldjian, J. A., P. J. Laurienti and J. H. Burdette (2004). "Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the Talairach atlas." *Neuroimage* 21(1): 450-455.

Maldjian, J. A., P. J. Laurienti, R. A. Kraft and J. H. Burdette (2003). "An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets." *Neuroimage* 19(3): 1233-1239.

Narrow, W. E. and E. A. Kuhl (2011). "Dimensional approaches to psychiatric diagnosis in DSM-5." *J Ment Health Policy Econ* 14(4): 197-200.

Sato, T. (2005). "The Eysenck personality questionnaire brief version: Factor structure and reliability." *Journal of Psychology* 139(6): 545-552.

Schulte-van Maaren, Y. W., I. V. Carlier, F. G. Zitman, A. M. van Hemert, M. W. de Waal, A. J. van der Does, M. S. van Noorden and E. J. Giltay (2013). "Reference values for major depression questionnaires: the Leiden Routine Outcome Monitoring Study." *J Affect Disord* 149(1-3): 342-349.

Snaith, R. P., M. Hamilton, S. Morley, A. Humayan, D. Hargreaves and P. Trigwell (1995). "A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale." *Br J Psychiatry* 167(1): 99-103.

Spielberger, C. D. (1989). "State-Trait Anxiety Inventory: Bibliography (2nd ed.)."

Spielberger, C. D., Sydeman, S.J. (1994). "State-Trait Anxiety Inventory and State-Trait Anger Expression Inventory. In M.E. Maruish (Ed.), The use of psychological testing for treatment planning and outcome.

Depression and Anxiety assessment." pp. 292-321.

T.Overbeek, K. S., E.Griez (1999). "Mini International Neuropsychiatric Interview, Nederlandse Versie 5.0.0." Maastricht: University of Maastricht.

Wrase, J., T. Kahnt, F. Schlagenhauf, A. Beck, M. X. Cohen, B. Knutson and A. Heinz (2007). "Different neural systems adjust motor behavior in response to reward and punishment." *Neuroimage* 36(4): 1253-1262.

Capitolo 7

Risultati

1. Partecipanti

Settantacinque partecipanti, 61 femmine e 14 maschi, aventi un'età di 21.00 ± 2 anni hanno partecipato allo studio. Un partecipante è stato escluso dall'analisi comportamentale e dall'analisi dei dati di fMRI a causa della non partecipazione al compito di ritardo della ricompensa monetaria, facendo ridurre a $n=74$ i partecipanti allo studio.

Il 74% del campione è rappresentato da studenti universitari tutti provenienti dalla regione del Limburgo.

La maggior parte dei partecipanti (92%) possiede uno stato civile celibe/nubile ed il rimanente 8% ha dichiarato di vivere regolarmente con il corrispettivo partner. Infine, il 60% dei partecipanti ha affermato di ricevere un reddito proveniente da borse di studio, il 21% di non beneficiare di alcun reddito, mentre il 19% ha dichiarato di avere un lavoro regolare.

2. Caratteristiche cliniche

I risultati inerenti le caratteristiche cliniche del campione raccolte con le scale autosomministrate sono riportati in tabella 1.

Tabella 1 Caratteristiche cliniche.

| variabile | n | media | DS |
|--|----|-------|-------|
| State-Trait Anxiety Inventory (STAI) | 73 | 35.73 | 11.74 |
| Snaith–Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) | 74 | 18.79 | 4.88 |
| Questionario di Eysenck | 73 | 4.52 | 3.41 |
| Visual Analogical Scale (VAAS) | 73 | 19.72 | 19.73 |

3. Risultati comportamentali

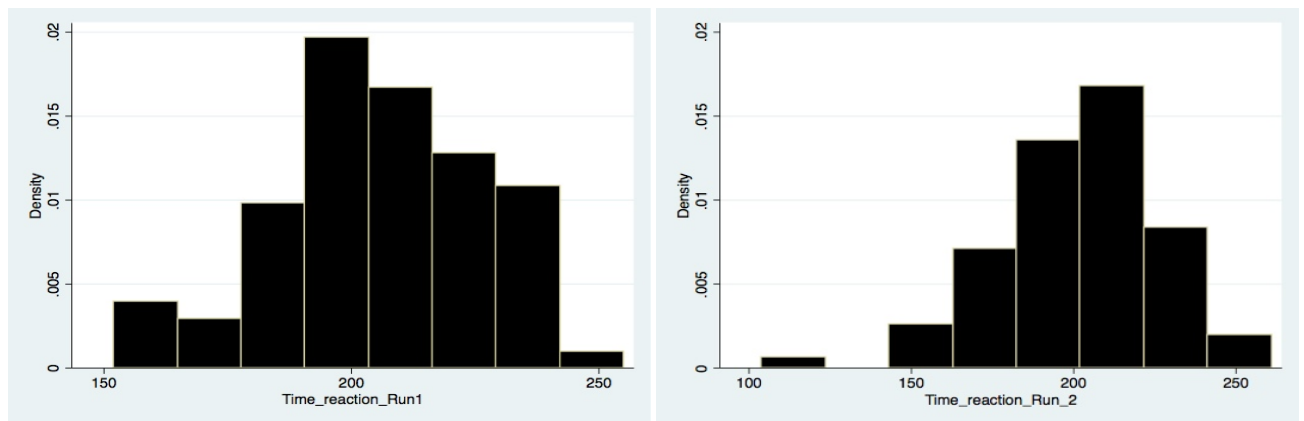
Sezione 1

In considerazione al primo obiettivo, il calcolo dei tempi medi di reazione corretti ha prodotto un risultato pari a 206 ± 21.17 msec per il primo run del task e pari a 202 ± 25.56 msec per il secondo run del task (vedi Fig. 1). L'ammontare del denaro ottenuto è stato di 14.91 ± 8.19 euro per il primo run del task di 16.96 ± 6.14 euro per il secondo run del task. La percentuale di risposte corrette medie (%) è risultata del 64.51% per il primo run del task e del 68.62% per il secondo run. Sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra percentuale media di risposte corrette ($t = -2.67$; $p = 0.0093$) tra il primo ed il secondo run attraverso il t-test per campioni appaiati e una differenza statisticamente significativa tra i tempi di reazione medi del primo e del secondo run ($t = 2.77$; $p = 0.0069$), ma nessuna differenza è stata evidenziata tra il primo ed il secondo run relativamente all'ammontare di denaro ottenuto ($p = 0.1152$).

Per quanto riguarda la valutazione dell'effetto del feedback sul comportamento, la probabilità media di aggiustamento (pa) data dal feedback positivo è stata dello 0.49 per il primo run del task e

dello 0.48 per il secondo. La probabilità media di aggiustamento (pa) data dal feedback negativo è risultata invece di 0.55 nel primo run del task e di 0.56 nel secondo. Una differenza statisticamente significativa tra le probabilità di aggiustamento comportamentale (pa) date dai feedback positivi e negativi è stata evidenziata tramite il t-test per campioni indipendenti alla prima ($t = - 4.4113$; $p = 0.0000$) ed alla seconda ($t = - 5.3151$; $p = 0.0000$) sessione del task. Nessuna differenza è stata evidenziata tra le probabilità di aggiustamento comportamentale date dal feedback positivo alla prima ed alla seconda sessione del task ($t = 1.0921$; $p = 0.2784$) e tra le probabilità di aggiustamento comportamentale date dal feedback negativo tra la prima e seconda sessione del task ($t = - 0.3328$; $p = 0.7403$)

Figura 1 Tempi di reazione medi per la prima sessione del compito MID (a sinistra) e per la



seconda sessione del compito (a destra).

L'ammontare della vincita è positivamente associato alle percentuali di risposte corrette al task sia per la prima ($R^2 0.70$; $p = 0.000$) che per la seconda sessione del task ($R^2 0.47$; $p = 0.004$), mentre né i tempi di reazione né le percentuali di risposte corrette e l'ammontare della somma di denaro vinta hanno dimostrato un'associazione resistente alla correzione per comparazioni multiple con le variabili psicologiche indagate. L'effetto dato dai feedback positivi e negativi (pa) non è risultato associato con i livelli registrati nei tratti nevrotici, anedonici ed ansiosi: non è emerso alcun

risultato statisticamente significativo correggendo per comparazioni multiple di Bonferroni (vedi Tab. 2), seppur i partecipanti con più elevati punteggi nello stato ansioso registrato dalla scala VAAS mostrassero una tendenza a rispondere più lentamente sia durante la prima sessione ($R^2 = 0.27$; $p = 0.02$) sia durante la seconda sessione ($R^2 = 0.26$; $p = 0.03$).

Tabella 2 Correlazione non parametrica di Spearman fra variabili psicologiche misurate con le scale autosomministrate ed indici comportamentali ricavati dal task di ricompensa monetario.

| | SHAPS | STAI | Nevroticismo | VAS |
|------------------------|--------|--------|--------------|--------|
| Guadagno run 1 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 |
| Guadagno run 2 | 0.0105 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 |
| TR corretti run1 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | 0.0219 |
| TR corretti run2 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | 0.0289 |
| % Corr. run 1 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 |
| % Corr. run2 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 |
| (PA) Fb positivo run 1 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | 0.067 |
| (PA) Fb positivo run 2 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 |
| (PA) Fb negativo run 1 | 1.0000 | 1.0000 | 0.02 | 1.0000 |
| (PA) Fb negativo run 2 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 | 1.0000 |

* $p < 0.05$

4. Risultati dell'esame con fMRI

Sezione 2

Considerando il secondo obiettivo, l'analisi di secondo livello ha evidenziato significative attivazioni funzionali in concomitanza alla ricezione della ricompensa in confronto alla condizione

neutrale tra cui il giro frontale inferiore medio e superiore, i nuclei del caudato ed il polo frontale (vedi Tab. 3) come mostrate in figura 2 attraverso la sezione coronale (a sinistra), sagittale (centrale) e trasversale (a destra) dell'encefalo. Per quanto riguarda le attivazioni funzionali in concomitanza alla ricezione della punizione in confronto alla condizione neutrale, significative attivazioni sono state evidenziate a livello della zona laterale del giro frontale inferiore, del giro frontale medio e mediale, dei nuclei del caudato, insula e ACC (vedi Tab. 3) come mostrate in figura 3 attraverso la sezione coronale (a sinistra), sagittale (centrale) e trasversale (a destra) dell'encefalo.

Tabella 3 Attivazioni cerebrali relative al ricezione di ricompense rispetto alla condizione neutrale (sulla sinistra) ed attivazioni cerebrali relative alla ricezione di punizioni rispetto alla condizione neutrale (sulla destra) provenienti dall'analisi T-test per campioni indipendenti .

| Ricompensa vs Neutrale | | | Punizione vs Neutrale | | |
|---------------------------|----------------|------|-------------------------------|------------|------|
| Area | Brodmann | Lato | Area | Brodmann | Lato |
| Giro frontale inferiore | (BA 9, 45, 47) | d | Giro frontale inferiore | (BA 9, 47) | d/s |
| Giro frontale med. e sup. | (BA 8, 6) | d/s | Giro frontale medio e mediale | (BA 6, 10) | s,d |
| Caudato | | d/s | Insula | (BA 13) | d |
| Paraippocampo | | d/s | Caudato | | s/d |
| ACC, Polo frontale | (BA 10) | s | Paraippocampo | | d |
| Amigdala | | d | ACC | (BA 32) | d |

Figura 2 Attivazioni durante la ricezione di ricompense rispetto la condizione neutrale proveniente dall'analisi di t-test per campioni indipendenti.

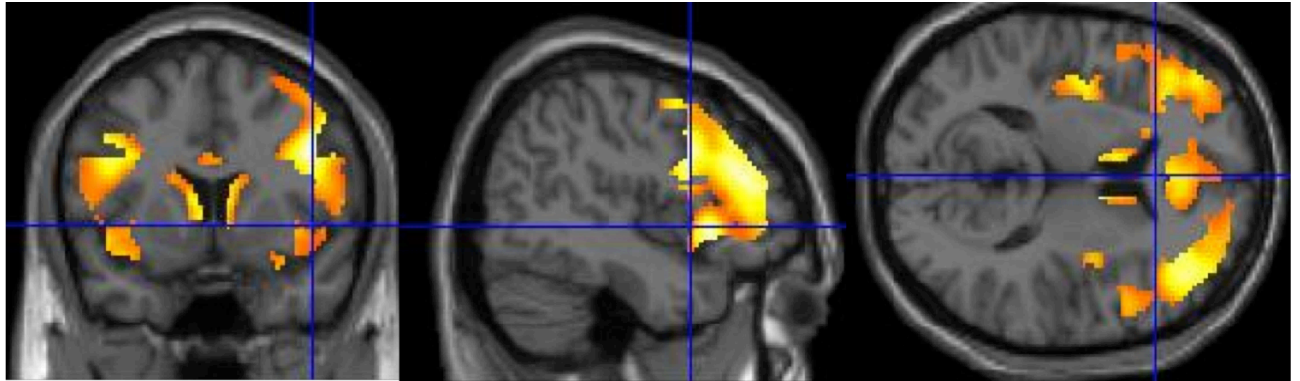
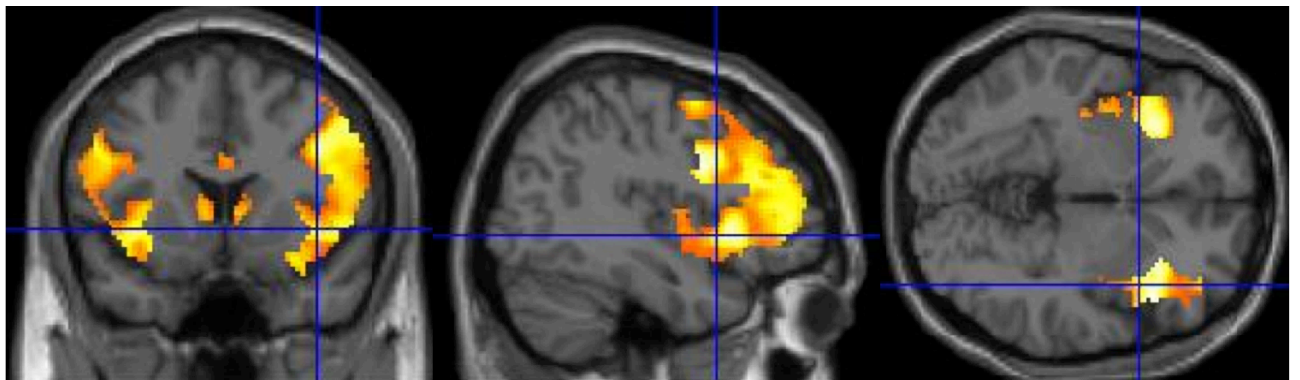


Figura 3 Attivazioni durante la ricezione di punizioni rispetto la condizione neutrale proveniente dall'analisi di t-test per campioni indipendenti.



L'analisi t-test di secondo livello ha evidenziato un'attivazione significativa e sostanzialmente resistente alla correzione per comparazioni multiple a livello del nucleo del caudato bilaterale e del giro frontale superiore mediale sinistro (BA 6/8/10) durante la ricezione di ricompense rispetto la ricezione di punizioni.

L'applicazione del contrasto opposto, punizioni vs ricompense, ha mostrato attivazioni significative

(vedi Tab. 4) e resistenti alla correzione per comparazioni multiple a livello dell'insula bilaterale, del giro frontale inferiore destro (BA 47), del giro frontale superiore destro e della corteccia anteriore cingolata (BA9 / BA32) (vedi Fig. 2).

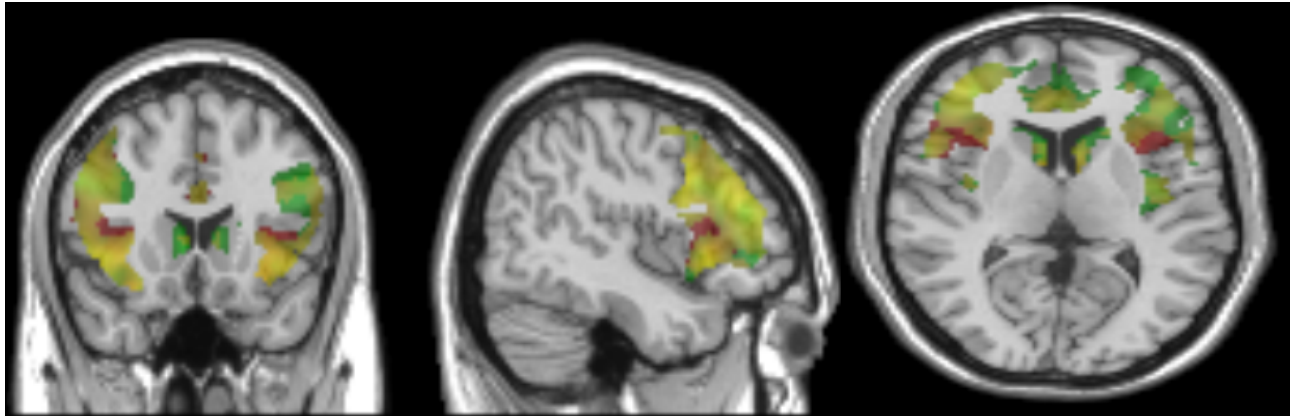
Tabella 4 Attivazioni cerebrali relative al ricezione di ricompense (in alto) ed alla ricezione di punizioni (in basso) provenienti dall'analisi T-test per campioni indipendenti .

| Ricompensa vs Punizione | | | |
|-------------------------|---------------|------|---------------------------------|
| Area | Brodmann (BA) | Lato | Coordinate talairach (x y z) |
| Giro Frontale Sup. | (BA 6, 8) | s | -20 30 46 |
| Giro Frontale Med. | (BA 10) | s | -6 59 6 |
| Caudato | | s/d | 18 5 20/-18 -2 22 |
| Punizione vs Ricompensa | | | |
| Area | Brodmann (BA) | Lato | Coordinate talairach (x y z) |
| Insula | (BA 13) | s/d | -30 18 5/32 18 6 |
| Giro Frontale Sup./ACC | (BA 9/32) | d | 2 38 28 |
| Giro Frontale Inf. | (BA 47) | d | 42 19 -1 |

Abbiamo trovato una grande sovrapposizione tra la ricezione della ricompense e la ricezione di punizioni evidenziata dai risultati dell'analisi della varianza ANOVA 2x2. A livello del nucleo caudato bilateralmente, e del giro frontale superiore mediale sinistro (BA 10, 8), dell'ACC destra (BA 32) e dell'insula (Pcorr < 0.01) come mostrato in Figura 4. Le sezioni coronale (a sinistra), sagittale (al centro) e trasversale (a destra) dell'encefalo mostrano i correlati anatomo-funzionali della ricezione della ricompensa (in verde) della ricezione della punizione (in rosso) e la sovrapposizione delle aree

attivate in entrambe le condizioni (in giallo).

Figura 4 Correlati anatomo-funzionali provenienti dall'analisi della varianza ANOVA 2x2 durante lo svolgimento del compito di ritardo della ricompensa monetaria relativo alla fase di outcome.



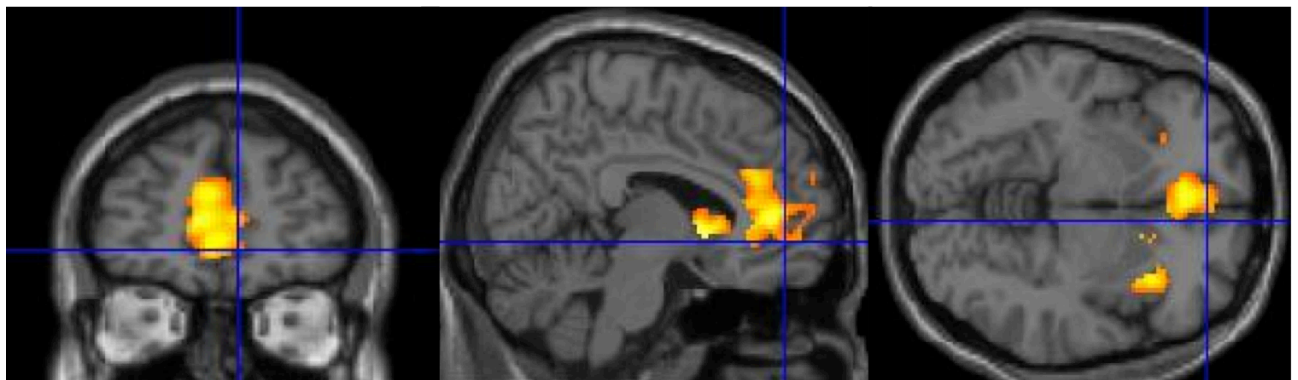
Sezione 3

Considerando il terzo obiettivo, il nucleo del caudato bilateralmente, il giro frontale inferiore (BA 46) e sotto-regioni della ACC (BA24 Sinistra e BA32 Destra) (vedi Tab. 5) riflettono in modo significativo e corretto per comparazioni multiple la ricezione di vincita di denaro rispetto all'evitamento della perdita di denaro (quindi specifiche per l'entità positiva della ricompensa), come mostrato dalle sezioni coronale (a sinistra), sagittale (al centro) e trasversale (a destra) dell'encefalo riportate in Figura 5.

Tabella 5 Risultati provenienti dall'analisi T-test per campioni indipendenti tra le entità (positiva e negativa) della ricezione della ricompensa.

| Contrasto | Area | Coordinate talairach (x y z) | Pcorr < 0.01 FWE |
|--|-------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Ricompensa positiva "vincita denaro" Vs Ricompensa negativa "no perdita di denaro" | Nucleo del caudato | 8 10 -2 | 0.004 |
| | Giro frontale inf. (BA 46) | 49 38 13 | 0.001 |
| | ACC (BA 24/32) | -2 35 4 | 0.000 |

Figura 5 Correlati anatomo-funzionali provenienti dall'analisi t-test per campioni indipendenti durante lo svolgimento del compito di ritardo della ricompensa monetaria relativo alla fase della ricezione delle ricompense.



Sezione 4

Considerando il quarto obiettivo, nessuna differenza statisticamente significativa tra livelli nei tratti nevrotici e le specifiche attivazioni neurali alla ricezione di ricompense negative e positive a livello della corteccia prefrontale mediale (LN vs GG) (Pcorr 0.006 > 0.01) sono stati trovati dall'applicazione del modello di regressione. Inoltre, anche se elevati livelli nel tratto nevrotico sono stati evidenziati come correlati a più elevate attivazioni a livello della corteccia Insulare (Puncorr,

0.002 e Pcorr 0.996) e giro frontale superiore-mediale sinistro (Puncorr, 0.001 e Pcorr 0.906) ed inferiore laterale (Puncorr 0.002 e Pcorr 1.000) durante la ricezione di punizioni rispetto alla condizione neutra, la significatività non resiste alla correzione per comparazioni multiple (Pcorr > 0.01).

Sezione 5

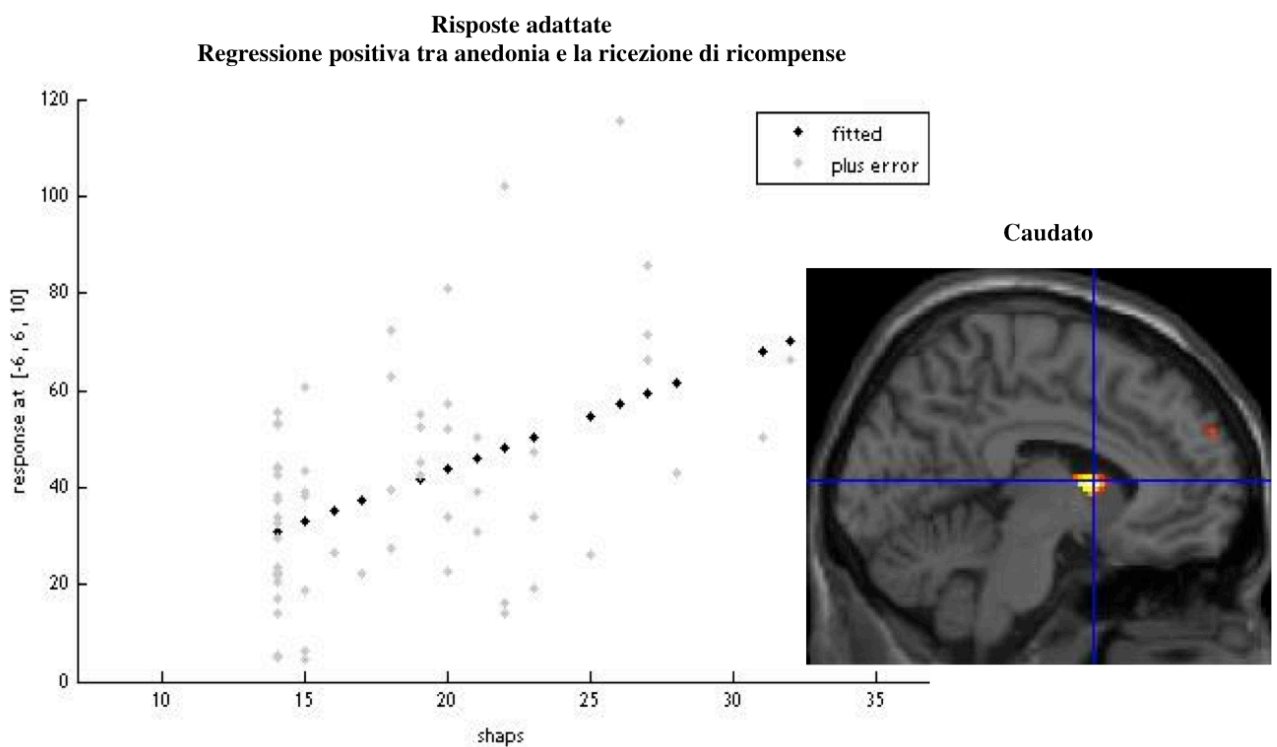
Considerando il quinto obiettivo, i risultati provenienti del modello di analisi di regressione multipla di spm8 non hanno mostrato una relazione significativa resistente alla correzione per comparazioni multiple tra i livelli di ansia di tratto registrate dal questionario della STAI (Puncorr, 0.005 e Pcorr 1.000) ed ansia di stato registrate dalla scala VAAS (Puncorr, 0.001 e Pcorr 0.982) e le attività cerebrali registrate durante la ricezione di ricompense negative rispetto la ricezione di ricompense positive (LN vs GG) a livello della corteccia prefrontale mediale. I partecipanti che hanno riportato un più elevato livello nel tratto ansioso della scala STAI (ansia di tratto) (Puncorr, 0.005 e Pcorr 1.000) e nella scala VAAS (ansia di stato) (Puncorr, 0.001 e Pcorr 0.972) non hanno mostrato variazioni funzionali significative dopo la correzione per comparazioni multiple nell'attività cerebrale concomitante la ricezione di punizioni rispetto ai partecipanti con livelli più bassi nello stesso tratto (Pcorr > 0.01).

Sezione 6

Considerando il sesto obiettivo, i partecipanti che hanno mostrato punteggi più alti alla SHAPS, non hanno mostrato un'alterata e significativa attività nello striato ventrale e mPFC corretta per comparazioni multiple, durante la ricezione di ricompense (vedi Fig. 6). Tuttavia, i risultati provenienti dall'analisi del modello di regressione multipla di spm8 evidenziano che i partecipanti con elevati livelli anedonici (vs bassi livelli) mostrano una significativa iperattivazione del caudato, se l'analisi statistica è corretta per comparazioni multiple, durante la condizione della ricezione della ricompensa rispetto alla condizione neutra (N) (Pcorr <0.05) indipendentemente dall' età dei

partecipanti (vedi Fig. 6). Il picco di attivazione è stato trovato in corrispondenza di particolari coordinate del nucleo caudato (coordinate MNI x = -4.00 mm, y = 6.00 mm e z = 10.00 mm) (vedi Tab. 6).

Figura 6 Associazione tra punteggi al questionario SHAPS e attivazioni cerebrali durante la ricezione di ricompense provenienti dal modello di regressione multipla spm8.



Il confronto tra la ricezione di punizioni e condizione di controllo neutrale in relazione ai livelli nel tratto anedonico non hanno mostrato risultati statisticamente significativi.

Tabella 6 Ricezione della ricompensa a livello del nucleo del caudato sinistro. Analisi di regressione a livello di cluster ed a livello di picco.

| Statistica: p aggiustati per ogni volume | | | | CAUDATO sinistro | | | |
|--|-----|--------------------|----------------|------------------|----------------|------|---------|
| A livello di gruppo | | A livello di picco | | mm mm mm | | | |
| p FWE corretto | Kc | p non corretto | P FWE corretto | T | p non corretto | (Z) | |
| 0.811 | 158 | 0.447 | 0.015 | 4.06 | 0.000 | 3.80 | -6 6 10 |

Capitolo 8

Discussione

I risultati presentati hanno riguardato l'indagine della reazione ai feedback positivi e negativi durante un compito di ritardo nella ricompensa monetaria sia attraverso l'analisi degli effetti del feedback sul comportamento, sia attraverso l'analisi dei correlati anatomo-funzionali della ricezione di ricompense e punizioni. Tale reazione è stata in seguito analizzata in relazione a variabili psicologiche in un giovane campione di partecipanti.

Poiché esistono ancora pochi studi che riguardano gli effetti del feedback sul comportamento susseguente la sua ricezione in relazione a variabili psicologiche sottosoglia clinica, i risultati ottenuti e presentati all'interno della *Sezione 1* offrono evidenze su come la ricezione ad un feedback positivo e negativo possa influenzare il comportamento di un individuo impegnato nell'ottenimento di un risultato (comportamento finalizzato) e come la reazione al feedback possa essere influenzata da variabili psicologiche quali tratti nevrotici, ansiosi ed anedonici. In dettaglio, i risultati presentati dimostrano che i feedback, sia positivi che negativi, incidono in modo sostanziale nel miglioramento dei tempi di reazione durante l'esecuzione del task e perciò nell'accuratezza delle risposte. L'assenza di una differenza statisticamente significativa tra l'effetto dei feedback positivi e negativi tra la prima e la seconda sessione del task e l'assenza di una differenza tra la percentuale di risposte corrette tra le due sessioni del task confermano che ogni partecipante ha acquisito ed appreso la modalità di risposta sin dall'inizio del compito. Tuttavia, il feedback negativo ha mostrato un effetto maggiore

rispetto al feedback positivo sul comportamento dei partecipanti, aumentando la probabilità di aggiustamento comportamentale del 55% e del 56% durante le prove di punizione rispettivamente durante la prima e la seconda sessione del task. Il feedback positivo, invece, si è dimostrato meno efficace nell'aumentare la probabilità di aggiustamento comportamentale dei partecipanti durante le prove di ricompensa. Tale dato conferma che il comportamento in tasks che coinvolgono le abilità motorie, come il MID, la prestazione è positivamente influenzata sia dai feedback positivi durante le prove dove i partecipanti ottengono delle buone performance sia dai feedback negativi in prove nelle quali i partecipanti mostrano peggiori performance. Tale dato non conferma quello riportato da Chiviacowsky e Wulf (2007) i quali hanno riportato una maggiore efficacia del feedback positivo rispetto al negativo nel migliorare le performance dei partecipanti. Infatti, alcuni approcci teorici suggeriscono che i feedback positivi aumentino la confidenza sulle proprie capacità rispetto all'ottenimento di un risultato ed aumentano le aspettative di un ricompensa futura. Invece, i feedback negativi minano la confidenza rispetto alle proprie abilità e le loro aspettative di successo (Bandura 1983, Ayelet Fishbach 2010). Poiché la presente ricerca non è stata rivolta alla fase anticipatoria dei processi di ricompensa e di punizione, e quindi escludendo le aspettative e la sfera motivazionale dei partecipanti, non è stata evidenziata una preminente capacità del feedback positivo rispetto al negativo nell'incidere sull'adeguatezza delle performance e specificatamente nella probabilità di aggiustamento comportamentale, bensì una migliore capacità nell'aggiustare il proprio comportamento a seguito di feedback negativi. Tuttavia, tale dato è in accordo con altre teorie secondo cui la ricezione di un feedback negativo rispetto alle proprie performance segnala attraverso una reazione emotiva negativa che un maggiore impegno è necessario per il raggiungimento di un obiettivo e quindi rappresenta una reazione maggiormente capace di influire sul comportamento (Kluger and DeNisi 1996, Carver 1998).

La stabilità dei tempi di reazione e dell'ammontare del denaro ottenuto, nonché il generale effetto dei feedback positivi e negativi sulla probabilità di aggiustamento comportamentale, può essere sostanzialmente giustificata dal fatto che ogni partecipante è ben consapevole, allenato ed ha

correttamente acquisito la modalità di risposta al compito prima di iniziare le due sessioni del task in concomitanza all'acquisizione delle immagini cerebrali funzionali. Si può, quindi, ipotizzare che le reazioni ai feedback positivi e negativi abbiano un effetto positivo e di mantenimento nell'accuratezza delle azioni motorie compiute durante lo svolgimento del compito di ricompensa e quindi durante un comportamento finalizzato. Un'evidenza estremamente importante che tale stabilità nelle performance suggerisce è che il MID non è un tipo di compito adatto allo studio della componente di apprendimento dei processi di ricompensa e di punizione, ma un compito adatto allo studio della fase anticipatoria e della reazione emotiva ai feedback. Tuttavia, la reazione a feedback positivi e negativi riveste un ruolo importante per un efficace mantenimento nel conseguimento di un outcome positivo nel tempo anche quando il processo di apprendimento rispetto all'esecuzione del compito non è più attivamente coinvolto, come nel caso del task MID.

La reazione comportamentale al feedback non è risultata associata a variazioni in età, tratti nevrotici, anedonici e ansiosi dei partecipanti, suggerendo che l'età ed i tratti psicologici analizzati non influenzano l'accuratezza nella reazione al feedback, neppure in quei partecipanti che dimostrano valori sub clinici. Tale risultato può essere spiegato dal fatto che, specialmente in giovani individui, la presenza di una sintomatologia sottosoglia non è in grado di incidere sulla funzionalità e sofferenza generale del partecipante e non è uno stato capace *per sé* di influenzare la reazione al feedback indagata tramite le misure comportamentali. Tuttavia, l'ansia di stato sembra rappresentare una variabile psicologica che può incidere sul comportamento dei partecipanti, rallentando la risposta nel momento in cui è possibile ottenere una ricompensa. Tale dato, seppur con cautela data la debole relazione riscontrata, potrebbe significare che partecipanti con una più elevata ansia di stato adottano un comportamento diverso nel momento in cui non percepiscono il rischio di un'imminente punizione, mostrando una reazione al feedback riflessa in un leggero allungamento nei tempi di reazione quando un segnale di ricompensa viene presentato.

La presente stabilità nei risultati comportamentali, tuttavia, non esclude la possibilità che i partecipanti con una più elevata vulnerabilità per lo sviluppo di un disturbo affettivo (ansioso e

depressivo) possano evidenziare precoci alterazioni associabili ad altre fasi dei processi di ricompensa e di punizione, come ad esempio a livello dei processi di apprendimento per ricompense e punizioni, per il cui studio tuttavia è auspicabile l'utilizzo di task alternativi al MID. Un'ulteriore possibile spiegazione è che precoci alterazioni, intese come una reazione inaccurata al feedback, possano svilupparsi ed essere evidenziabili ad un'analisi comportamentale effettuata solo a seguito di una diagnosi conclamata del disturbo affettivo e perciò non evidenziabili attraverso un approccio dimensionale in una giovane popolazione.

Poiché il metodo di neuroimmagine, in special modo quello funzionale, utilizzato a servizio delle indagini psicologiche non è per la maggior parte utilizzato per studi di replica, le *Sezioni 2 e 3* dei risultati presentano dati ottenuti dall'acquisizione delle immagini funzionali cerebrali durante lo svolgimento del compito MID. Tali studi di replica sono importanti non solo per rendere valide le evidenze sui correlati anatomo-funzionali già constatati un modo più o meno uniforme da altre ricerche, ma, come nel caso dello studio dei processi della ricezione di ricompense e di punizioni, sono altrettanto importanti quando non sussiste una sostanziale univocità tra i risultati di neuroimmagine in letteratura.

In dettaglio, i risultati della *Sezione 2* fanno escludere un ruolo significativo dei nuclei Accumbes NAcc durante la fase ricettiva della ricompensa e della punizione in disaccordo con i risultati provenienti di alcuni studi (Breiter, Aharon et al. 2001, Pizzagalli, Holmes et al. 2009), a favore invece di un coinvolgimento sostanziale delle zone mediali prefrontali e del caudato (Knutson, Westdorp et al. 2000, Knutson, Fong et al. 2003). A favore dei risultati presentati, è stato recentemente reso noto attraverso studi sull'attività cellulare di neuroni a livello delle zone mediali della corteccia prefrontale, che tali neuroni sono guidati nella loro attività dal "consumo" dalla "fase finale" del processo di ricompensa, rispondendo ad alcuni aspetti delle performance comportamentali, tra cui la registrazione degli outcomes da una prova alla successiva, la valutazione se una certa azione ha prodotto o meno un risultato di successo e la componente emotiva relativa ai comportamenti selezionati (Horst and Laubach 2012, Horst and Laubach 2013).

Nel presente studio l'attività della corteccia mediale prefrontale è risultata in parziale sovrapposizione sia durante la ricezione di ricompense che di punizioni, avvalorando il suo ruolo funzionale nella discriminazione della valenza degli outcomes (O'Doherty, Critchley et al. 2003).

Tuttavia, la zona rostrale (apicale) della corteccia mediale prefrontale (BA 10) insieme al caudato, è stata specificatamente implicata nella ricezione di ricompense. In definitiva, tale dato conferma i risultati provenienti dalla letteratura che evidenziano come l'attività neuronale della corteccia prefrontale, specie quella apicale, sia guidata dal comportamento concomitante alla delibera e ricezione di una ricompensa (Horst and Laubach 2013).

Lo striato dorsale, in special modo i nuclei del caudato, si distingue dal resto dei gangli basali per il suo coinvolgimento nell'azione contingente all'apprendimento: esso riveste un ruolo nell'apprendimento tramite azioni e nella verifica della loro conseguenza (Balleine, Delgado et al. 2007). Infatti, il ruolo dei nuclei del caudato è prominente durante il condizionamento strumentale appetitivo dove le ricompense sono dipendenti dalle risposte comportamentali in quanto lo striato dorsale è associato alla capacità di incrementare la probabilità di certi comportamenti; lo striato ventrale (NAcc) è invece attivo in entrambi i condizionamenti classico e strumentale dove la ricompensa è associata a stimoli predittivi e non ad azioni (O'Doherty 2004). Tuttavia, nel task utilizzato nel presente studio, i partecipanti non acquisiscono la modalità di risposta volta alla ricompensa durante l'acquisizione funzionale dei dati di neuroimmagine, poiché ognuno di loro è stato preventivamente sottoposto ad un allenamento pratico prima dell'inizio dell'esame, proprio per evitare al massimo effetti di apprendimento. Tuttavia, la significativa attivazione evidenziata all'interno dei nuclei del caudato sinistro durante la ricezione di feedback positivi potrebbe significare che ancora il partecipante sia suscettibile ad un aggiustamento nelle proprie performance motorie al task (Wrase, Kahnt et al. 2007), in accordo con i dati provenienti dall'analisi comportamentale riguardante la probabilità di aggiustamento comportamentale per le prove di ricompensa, sia nella prima che nella seconda sessione del task.

In definitiva, nel momento in cui il feedback rivela la valenza del risultato (positivo o negativo), il

caudato sarebbe implicato nell'associazione tra tale outcome e l'azione che lo ha procurato (Balleine, Delgado et al. 2007).

Un risultato importante per quanto riguarda i correlati anatomo-funzionali della ricezione della punizione è relativo alla regione insulare. L'attività in tale regione cerebrale è stata nella maggior parte degli studi di neuroimmagine evidenziata come presente durante l'anticipazione di un evento spiacevole (Nitschke, Sarinopoulos et al. 2006, Seymour, Singer et al. 2007, Samanez-Larkin, Hollon et al. 2008) e pochi studi hanno evidenziato la possibilità che tale regione sia coinvolta anche nell'esperienza emozionalmente spiacevole caratterizzante la ricezione della punizione (Kim, Shimojo et al. 2006). In dettaglio, l'insula ha un ruolo importante nella ri-rappresentazione delle sensazioni corporee enterocettive e perciò riflettere lo stato emotivo-affettivo momentaneo dell'individuo (Craig 2002), specialmente in concomitanza ad emozioni a valenza negativa (Wicker, Keysers et al. 2003, Segerdahl, Mezue et al. 2015) . Nello specifico, l'attivazione simultanea della parte anteriore dell'insula insieme alla parte laterale della corteccia orbitofrontale, sembra riflettere la ricezione di feedback a valenza negativa a livello cerebrale (O'Doherty, Critchley et al. 2003).

Quindi, risulta plausibile che anche le co-attivazioni trovate a livello insulare e orbitofrontale laterale durante la ricezione di punizioni possano riflettere uno stato emotivo-affettivo negativo dato dalla perdita di denaro e dall'omissione della possibilità di vincita dello stesso, stato che viene ri-rappresentato a livello insulare e orbitofrontale laterale. Quindi, il ruolo dell'insula non rifletterebbe solamente l'anticipazione di un evento negativo ma, insieme alla regione prefrontale laterale, si estenderebbe alla ricezione dello stesso.

Come atteso, vi è una sovrapposizione delle attivazioni concomitanti la ricezione del feedback indipendentemente dalla loro valenza (positiva o negativa). Stesse regioni cerebrali possono rivestire ruoli diversi all'interno dei processi di ricezione di ricompense e punizioni o possono rivestire il medesimo ruolo per ambedue i processi (O'doherty, Kringelbach et al. 2001, O'Doherty, Critchley et al. 2003). Infatti, l'analisi di secondo livello evidenzia una sostanziale sovrapposizione all'interno della regione ACC (BA 32), una zona cerebrale implicata nel monitoraggio delle performance

(MacDonald, Cohen et al. 2000). Risulta, quindi, plausibile riscontrare un'attività a livello di tale area cerebrale sia durante l'outcome di performance positive che negative. Invece, l'attivazione per entrambi gli outcomes a livello del caudato può essere spiegata dal ruolo che riveste nell'associazione tra azione adottata e verifica del risultato ottenuto, estendibile anche ai risultati a valenza negativa. Tuttavia, anche se un'associazione tra azione adottata e verifica dell'outcome prodotto tramite il feedback si verifica sia in condizioni di ricezione di una ricompensa che di una punizione (giustificando l'attivazione del caudato in entrambe le condizioni), la maggiore attività di tale nuclei durante gli outcome positivi sembra riflettere la maggiore motivazione del partecipante durante la prove in cui esso può potenzialmente ricevere una ricompensa. Infatti il caudato è una regione particolarmente sensibile ai cambiamenti del contesto motivazionale del compito (Delgado, Stenger et al. 2004), per cui è possibile speculare che i cues di ricompensa (cerchi), riflettendo un maggiore incentivo, elicitino un maggiore effetto nei livelli dell'attività dello striato dorsale durante la verifica dell'outcome positivo (Delgado, Stenger et al. 2004). Probabilmente, anche la regione dell'insula risulta attiva per ambedue gli outcomes dato il suo ruolo nella ri-rappresentazione dello stato affettivo-emotivo momentaneo di un individuo (Craig 2002). poiché, però, essa sembra riflettere maggiormente sensazioni corporee che danno vita a sentimenti a valenza negativa (Wicker, Keysers et al. 2003, Segerdahl, Mezue et al. 2015), è possibile ipotizzare che, in modo diverso dai nuclei del caudato, l'insula sia implicata in circuiti che riflettono altri aspetti affettivi coinvolti nei processi di ricezione di ricompense e punizioni. Infatti, se il caudato è collegato ad un ruolo funzionale tra associazione dell'azione adottata e valutazione dell'outcome da essa prodotto, l'insula riflette il grado dei segnali somatici avversivi afferenti che sono in essa ri-rappresentati e che rifletterebero il sentimento corrente negativo di per sé in accordo con la teoria dei marcatori somatici di Damasio (Damasio 1996, Paulus, Rogalsky et al. 2003).

Nella *Sezione 3* non emerge alcuna differenza tra le entità a livello cerebrale funzionale se non confrontando la ricezione di ricompense positive e la ricezione di ricompensa negative a livello della corteccia prefrontale ventro-mediale, in special modo la ACC (BA 24/32) ed il caudato. Come già

menzionato, tali aree rivestono un ruolo importante nel grado di motivazione del partecipante e nei processi attentivi come ad esempio il monitoraggio delle proprie performance (MacDonald, Cohen et al. 2000, Delgado, Stenger et al. 2004). Quindi, appare plausibile ipotizzare che la ricezione di una ricompensa positiva, rispetto all'evitamento di una punizione, sia in grado di elicitare un livello di motivazione maggiore ed in grado di aumentare l'attenzione nel partecipante. Infatti, nessuna differenza è stata evidenziata tra la ricezione di ricompense negative e la ricezione di ricompense positive, né tra ricezione di una punizione negativa e la ricezione di una punizione positiva evidenziando che è la ricezione di ricompense positive a suscitare una maggiore attivazione in aree cerebrali che riflettono un aumento del controllo cognitivo al compito.

I risultati evidenziano anche che ricevere un outcome negativo, riflette gli stessi correlati anatomo-funzionali indipendentemente dall'entità della punizione (positiva o negativa). Una speculazione a riguardo di tale risultato potrebbe essere quella che, seppur a livello comportamentale, il partecipante possa riportare un grado specifico e differente nell'ammontare di una sensazione che caratterizza il sentimento di rimpianto, quale quello associato alla ricezione di una punizione negativa, e il sentimento di perdita e fallimento, associati alla ricezione di una punizione negativa (Chua, Gonzalez et al. 2009) a livello neuronale tali sensazioni rifletterebbero attivazioni funzionali comuni. Ciò potrebbe essere spiegato dalla natura dell'emozione, negativa per entrambe le entità degli outcome del processo di ricezione di punizioni. Tale spiegazione sembra essere supportata dalla, seppur scarsa, letteratura secondo cui punizioni negative e positive condividono network neurali (tra cui insula e corteccia prefrontale laterale) seppur con variazioni nel grado ed intensità delle loro attivazioni (Chua, Gonzalez et al. 2009). Tuttavia, tali variazioni non sono state evidenziate dal presente studio, probabilmente per il fatto che il task utilizzato da Chua et al. (2009) si differenzia dal MID: pur impiegando un task di ricompensa monetario sulla base della strategia di scelta del partecipante, l'outcome di ricompensa è spesso truccato per indurre diverse emozioni, tra cui delusione e rimpianto/rammarico che possono essere percepite come non dipendenti dalla propria scelta. Invece, nel MID l'outcome rispecchia sempre in modo fedele la scelta del partecipante

(Mellers, Schwartz et al. 1999, Chua, Gonzalez et al. 2009).

Sulla base della maggiore sensibilità dei partecipanti con elevati tratti nevrotici all'anticipazione della ricezione di punizioni (Larsen and Ketelaar 1991, Lommen, Engelhard et al. 2010), nella *Sezione 4* si è verificato se tale sensibilità potesse essere estesa anche alla ricezione della punizione. I risultati non hanno evidenziato nessuna associazione significativa dopo correzione per comparazioni multiple tra i livelli nel tratto nevrotico e attivazione a livello di particolari regioni cerebrali attese (del cingolo anteriore, insula e OFC laterale) durante la ricezione di punizioni nè una differenza nei correlati anatomo-funzionali tra le ricezione di ricompense positive e negative. Tale dato è in accordo con quanto mostrato nella sezione 1. Si può ipotizzare che i giovani partecipanti con più elevati tratti nevrotici non presentino alterazioni significative nei neuro-correlati che riflettono la ricezione di outcome negativi, ma possano essere caratterizzati da un'alterazione a livello della fase di anticipazione della punizione che caratterizza il comportamento di evitamento (Paulus, Rogalsky et al. 2003, Lommen, Engelhard et al. 2010, Wong, Lam et al. 2015). Inoltre, sono state studiate le attivazioni cerebrali concomitanti alla ricezione di ricompense negative rispetto le positive in relazione al tratto nevrotico dei partecipanti. La comparazione tra i correlati anatomo-funzionali della ricezione di una ricompensa positiva rispetto ad una ricompensa negativa non ha prodotto risultati significativi, sottolineando che i partecipanti con elevati livelli nevrotici, indipendentemente dall'entità della ricompensa, reagiscono a livello cerebrale nello stesso modo. Così, seppur l'appropriatezza della reazione emotiva al feedback negativo e positivo e le sue conseguenze sul comportamento siano preservate nel campione utilizzato dal presente studio, non può essere escluso che gli effetti del tratto nevrotico di personalità possano essere riscontrabili solo in una popolazione più adulta e non in giovani partecipanti.

La relazione tra i livelli di ansia dei partecipanti e l'appropriatezza nella reazione emotiva al feedback e delle sue conseguenze sul comportamento, è stata affrontata nella *Sezione 5*. Come per il tratto di personalità nevrotico, livelli elevati in ansia di stato e di tratto non hanno dimostrato un'associazione statisticamente significativa con la probabilità di aggiustamento della performance

comportamentale sia dopo feedback positivi che negativi. In aggiunta e coerentemente con il dato comportamentale, nessuna alterazione a livello funzionale durante la ricezione di punizioni e ricompense, è emersa dall'analisi di secondo livello tra i livelli d'ansia e le attivazioni cerebrali. Tale risultato evidenzia che i giovani partecipanti con ansia sub-clinica preservino un'appropriata reazione al feedback. Dato ciò è possibile che problematiche riguardo la ricezione di punizioni a livello cerebrale funzionale ed un loro effetto negativo sul comportamento possano essere rilevabili solo dopo il manifestarsi di una sintomatologia ansiosa sopra soglia e non rappresentare un segnale precoce per l'insorgenza futura di una patologia ansiosa.

La relazione tra i livelli anedonici dei partecipanti e l'appropriatezza nella reazione emotiva al feedback e delle sue conseguenze sul comportamento è stata affrontata nella *Sezione 6*. I dati ricavati dalle analisi hanno permesso di evidenziare che i partecipanti con maggiori livelli di anedonia presentano una maggiore attività a livello del caudato sinistro durante la ricezione di ricompense. Tuttavia, l'anedonia non è risultata associata a cambiamenti nel comportamento dovuti al feedback positivo, ma solo a livello cerebrale funzionale. Seppur i risultati escludano la possibilità che partecipanti con sintomatologia depressiva sub-clinica possano mostrare una difficoltà nell'aggiustamento comportamentale dato dal feedback, alterazioni nella zona cerebrale del caudato, coinvolto nell'associazione tra azione adottata e successiva verifica dell'outcome ottenuto, sussistono durante la ricezione di ricompense. Tale dato, seppur con cautela nella sua interpretazione, pone attenzione sulla possibilità che un soggetto a rischio di sviluppare una sintomatologia depressiva reagisca inappropriatamente alla ricezione di feedback, specificatamente a quella di ricompensa. Poiché l'attività dei nuclei del caudato è modulata dal senso di auto-efficacia per una ricompensa appresa, per la quale il compito di MID è specificatamente disegnato (riproducendo tale apprendimento in un ambiente controllato), e poiché l'attività del caudato aumenta se un certo feedback segnala l'ottenimento di un obiettivo (Lutz, Pedroni et al. 2012), è possibile che i partecipanti che dimostrano un'alterata capacità a provare piacere presentino precoci problematiche nell'appropriatezza dell'interpretazione di feedback positivi in relazione alle proprie

azioni ed una particolare sensibilità nella reazione della ricompensa. Tale risultato esclude inoltre la possibilità che in soggetti con elevati livelli nel tratto anedonico, e quindi ad alto rischio di sviluppo depressivo, sia presente un' ipoattivazione a livello dei Nuclei accumbens (non coinvolti durante la fase ricettiva) ed una ipo-iper attivazione a livello della mPFC (coinvolta nella discriminazione della valenza dell'outcome) durante la ricezione di una ricompensa. Tuttavia, se il sintomo anedonico possa essere precocemente individuato a livello dei nuclei del caudato deve essere verificato da ulteriori studi e deve essere valutato in modo longitudinale sullo stesso campione.

Conclusioni

Il presente manoscritto ha descritto ed indagato come si caratterizzano i processi di ricompensa e punizione, specificatamente nella loro fase ricettiva, attraverso l'utilizzo di strumenti diversificati e l'integrazione di informazioni provenienti da un approccio multidimensionale che comprende indagini psicologiche, indici provenienti da task comportamentali e dati provenienti dall'analisi cerebrale funzionale.

Attraverso un compito di ricompensa monetaria, si è dimostrato che i feedback positivi e negativi hanno un'influenza sulle performance al task in termini di probabilità di aggiustamento comportamentale. Così, la reazione ai feedback positivi e negativi riveste un ruolo importante nel giusto mantenimento delle performance. Variazioni nei livelli del tratto nevrotico, ansioso ed anedonico non sono associate a tale capacità, seppur l'ansia di stato incida sul comportamento finalizzato.

Le analisi di neuroimaging funzionale durante il compito di ricompensa monetaria hanno dimostrato che la ricezione di ricompense e punizioni riflette il funzionamento dell'area corticale prefrontale coinvolta in abilità e capacità cognitive ad alto livello funzionale. Tuttavia, zone cerebrali specifiche

che non sono localizzate a livello corticale prefrontale, come i nuclei del caudato e la regione dell'insula, sono risultati centri nella reazione al feedback positivo e negativo, rispettivamente.

I tratti nevrotici ed ansiosi non hanno dimostrato effetti significativi sull'attività di queste aree cerebrali durante la ricezione di ricompense e punizioni mentre il tratto anedonico è risultato influire sulla funzionalità dei nuclei del caudato durante la ricezione di ricompense.

Un possibile limite è la disomogeneità di genere, a vantaggio delle femmine, che non rende possibile evidenziare se possano esserci differenze di genere nella reazione ai feedback di ricompensa e di punizione.

Seppur l'inclusione nel campione di soggetti con sintomatologia sottosoglia abbia offerto l'occasione per indagare i segnali precoci dell'instaurarsi della sintomatologia affettiva conclamata essa rappresenta anche un possibile limite. Infatti, la ricerca dei segnali precoci che possano funzionare da predittori nello sviluppo di tali psicopatologie è una procedura che molto spesso non produce evidenze significative.

Sarebbe utile che ricerche future fossero volte a studi longitudinali che verificare chi poi veramente sviluppa un disturbo depressivo. Inoltre, sarebbe interessante estendere le analisi funzionali cerebrali registrate durante l'esecuzione del compito di ricompensa alla fase precedente il feedback per avere una panoramica completa dei processi relativi alla fase di reazione al feedback e relativi alla fase anticipatoria della ricompensa e della punizione. Questo permetterebbe di analizzare la sfera motivazionale ed il comportamento di approccio-evitamento dei partecipanti.

Bibliografia

Admon, R. and D. A. Pizzagalli (2015). "Dysfunctional Reward Processing in Depression." *Curr Opin Psychol* 4: 114-118.

Ayelet Fishbach¹, T. E., and Stacey R. Finkelstein (2010). "How Positive and Negative Feedback Motivate Goal Pursuit." *Social and Personality Psychology Compass* 4/8: 517-530.

Balleine, B. W., M. R. Delgado and O. Hikosaka (2007). "The role of the dorsal striatum in reward and decision-making." *J Neurosci* 27(31): 8161-8165.

Bandura, A., and Cervone, D. (1983). "Self-evaluative and self-efficacy mechanisms governing the motivational effects of goal systems." *Journal of Personality and Social Psychology* 45: 1017-1028.

Breiter, H. C., I. Aharon, D. Kahneman, A. Dale and P. Shizgal (2001). "Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses." *Neuron* 30(2): 619-639.

Carver, C. S., and Scheier, M. F. (1998). "On the Self-regulation of Behavior." New York: Cambridge University Press.

Chiviawsky, S. and G. Wulf (2007). "Feedback after good trials enhances learning." *Research Quarterly for Exercise and Sport* 78(2): 40-47.

Chua, H. F., R. Gonzalez, S. F. Taylor, R. C. Welsh and I. Liberzon (2009). "Decision-related loss: regret and disappointment." *Neuroimage* 47(4): 2031-2040.

Craig, A. D. (2002). "How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body." *Nat Rev Neurosci* 3(8): 655-666.

Damasio, A. R. (1996). "The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351(1346): 1413-1420.

Delgado, M. R., V. A. Stenger and J. A. Fiez (2004). "Motivation-dependent responses in the human caudate nucleus." *Cereb Cortex* 14(9): 1022-1030.

Henriques, J. B. and R. J. Davidson (2000). "Decreased responsiveness to reward in depression." *Cognition & Emotion* 14(5): 711-724.

Horst, N. K. and M. Laubach (2012). "Working with memory: evidence for a role for the medial prefrontal cortex in performance monitoring during spatial delayed alternation." *J Neurophysiol* 108(12): 3276-3288.

Horst, N. K. and M. Laubach (2013). "Reward-related activity in the medial prefrontal cortex is driven by consumption." *Frontiers in Neuroscience* 7.

Kim, H., S. Shimojo and J. P. O'Doherty (2006). "Is avoiding an aversive outcome rewarding? Neural substrates of avoidance learning in the human brain." *PLoS Biol* 4(8): e233.

Kluger, A. N. and A. DeNisi (1996). "The effects of feedback interventions on performance: A historical review, a meta-analysis, and a preliminary feedback intervention theory." *Psychological Bulletin* 119(2): 254-284.

Knutson, B., G. W. Fong, S. M. Bennett, C. M. Adams and D. Homme (2003). "A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: characterization with rapid event-related fMRI." *Neuroimage* 18(2): 263-272.

Knutson, B., A. Westdorp, E. Kaiser and D. Hommer (2000). "fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task." *Neuroimage* 12(1): 20-27.

Larsen, R. J. and T. Ketelaar (1991). "Personality and Susceptibility to Positive and Negative Emotional States." *Journal of Personality and Social Psychology* 61(1): 132-140.

Lommen, M. J. J., I. M. Engelhard and M. A. van den Hout (2010). "Neuroticism and avoidance of ambiguous stimuli: Better safe than sorry?" *Personality and Individual Differences* 49(8): 1001-1006.

Lutz, K., A. Pedroni, K. Nadig, R. Luechinger and L. Jancke (2012). "The rewarding value of good motor performance in the context of monetary incentives." *Neuropsychologia* 50(8): 1739-1747.

MacDonald, A. W., 3rd, J. D. Cohen, V. A. Stenger and C. S. Carter (2000). "Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control." *Science* 288(5472): 1835-1838.

Mellers, B., A. Schwartz and I. Ritov (1999). "Emotion-based choice." *Journal of Experimental Psychology-General* 128(3): 332-345.

Nemeth, V. L., N. G. Greminger, G. Drotos, Z. Janka and A. Must (2015). "Reward sensitivity modulates associative learning in major depression - an eye-tracking study with 6 months follow-up." *European Neuropsychopharmacology* 25: S352-S352.

Nitschke, J. B., I. Sarinopoulos, K. L. Mackiewicz, H. S. Schaefer and R. J. Davidson (2006). "Functional neuroanatomy of aversion and its anticipation." *Neuroimage* 29(1): 106-116.

O'Doherty, J., H. Critchley, R. Deichmann and R. J. Dolan (2003). "Dissociating valence of outcome from behavioral control in human orbital and ventral prefrontal cortices." *J Neurosci* 23(21): 7931-7939.

O'doherty, J., M. L. Kringelbach, E. T. Rolls, J. Hornak and C. Andrews (2001). "Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex." *Nature Neuroscience* 4(1): 95-102.

O'Doherty, J. P. (2004). "Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging." *Curr Opin Neurobiol* 14(6): 769-776.

Paulus, M. P., C. Rogalsky, A. Simmons, J. S. Feinstein and M. B. Stein (2003). "Increased activation in the right insula during risk-taking decision making is related to harm avoidance and neuroticism." *Neuroimage* 19(4): 1439-1448.

Pizzagalli, D. A., A. J. Holmes, D. G. Dillon, E. L. Goetz, J. L. Birk, R. Bogdan, D. D. Dougherty, D. V. Iosifescu, S. L. Rauch and M. Fava (2009). "Reduced Caudate and Nucleus Accumbens Response to Rewards in Unmedicated Individuals With Major Depressive Disorder." *American Journal of Psychiatry* 166(6): 702-710.

Samanez-Larkin, G. R., N. G. Hollon, L. L. Carstensen and B. Knutson (2008). "Individual differences in insular sensitivity during loss anticipation predict avoidance learning." *Psychological Science* 19(4): 320-323.

Segerdahl, A. R., M. Mezue, T. W. Okell, J. T. Farrar and I. Tracey (2015). "The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain." *Nat Neurosci* 18(4): 499-500.

Seymour, B., T. Singer and R. Dolan (2007). "The neurobiology of punishment." *Nature Reviews Neuroscience* 8(4): 300-311.

Wicker, B., C. Keysers, J. Plailly, J. P. Royet, V. Gallese and G. Rizzolatti (2003). "Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust." *Neuron* 40(3): 655-664.

Wong, W. S., H. M. J. Lam, P. P. Chen, Y. F. Chow, S. Wong, H. S. Lim, M. P. Jensen and R. Fielding (2015). "The Fear-Avoidance Model of Chronic Pain: Assessing the Role of Neuroticism and Negative Affect in Pain Catastrophizing Using Structural Equation Modeling." *International Journal of Behavioral Medicine* 22(1): 118-131.

Wrase, J., T. Kahnt, F. Schlagenhauf, A. Beck, M. X. Cohen, B. Knutson and A. Heinz (2007). "Different neural systems adjust motor behavior in response to reward and punishment." *Neuroimage* 36(4): 1253-1262.

