



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE
COGNITIVE**

**IL FORAGING: IL DECISION-MAKING APPLICATO ALLE DIPENDENZE
PATOLOGICHE**

Relatore:

Chiar.mo Prof. CARLO MARCHESI

Correlatore:

Chiar.mo Prof. PAOLO OSSOLA

Controrelatore:

Chiar.ma Prof.ssa MARIA LIDIA

GERRA

**Laureanda:
ANNA RUZZARIN**

ANNO ACCADEMICO 2020 - 2021

Indice

INDICE	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	6
1.1 IL FORAGING: SVILUPPO DELLA TEORIA E ASSUNTI DI BASE	6
<i>1.1.1 Neurobiologia del foraging: aree e neurotrasmettitori implicati</i>	<i>10</i>
1.2 LE DIPENDENZE PATOLOGICHE	14
<i>1.2.1 Disturbi da uso di sostanze e indotti da sostanze</i>	<i>14</i>
<i>1.2.2 Disturbo da gioco d'azzardo.....</i>	<i>16</i>
<i>1.2.3 Bersagli neurobiologici delle sostanze di abuso.....</i>	<i>16</i>
<i>1.2.4 Teorie relative alle dipendenze</i>	<i>17</i>
1.3 FORAGING E DIPENDENZE PATOLOGICHE	20
<i>1.3.1 Foraging e Disturbo da Uso di Oppioidi.....</i>	<i>22</i>
<i>1.3.2 Foraging e Disturbo da Uso di Stimolanti.....</i>	<i>23</i>
<i>1.3.3 Foraging e Disturbo da Uso di Alcol.....</i>	<i>24</i>
<i>1.3.4 Foraging e Disturbo da Gioco d'Azzardo Patologico.....</i>	<i>26</i>
1.4 OBIETTIVI DELLO STUDIO	27
2. MATERIALI E METODI.....	28
2.1 CAMPIONE E RECLUTAMENTO	28
<i>2.1.1 Criteri di inclusione ed esclusione.....</i>	<i>28</i>
2.2 FASI DELLO STUDIO	29
<i>2.2.1 Valutazione al baseline: dati socio-demografici, anamnestici e questionari</i>	<i>30</i>
<i>2.2.2. Il Foraging Task.....</i>	<i>32</i>
3. ANALISI STATISTICA.....	38

3.1 ESTRAZIONE DEI PARAMETRI DAL FORAGING TASK.....	38
3.2 ANALISI DEI DATI	40
4. RISULTATI.....	44
4.1 DATI DEL CAMPIONE	44
4.2 ACCEPTANCE RATE	48
4.3 ASSOCIAZIONI TRA ACCEPTANCE RATE, VARIABILI SOCIO-DEMOGRAFICHE E CLINICHE.....	58
5. DISCUSSIONE.....	60
5.1 LIMITI DELLO STUDIO	63
6. CONCLUSIONI.....	64
BIBLIOGRAFIA.....	65

Abstract

La teoria del foraging è un modello di decision-making animale e umano in cui viene sottolineata l'importanza della scelta, da parte di chi compie un'azione, di un'opzione vantaggiosa tra quelle disponibili che porti ad un'utilità attesa (Hunter et Daw, 2021). Essa può rappresentare un approccio in grado di spiegare alcuni comportamenti disadattivi caratteristici delle dipendenze patologiche, tra cui l'impulsività, intesa come preferenza nella scelta di ricompense immediate seppur di valore minore (MacKillop et al., 2011; Noda et al., 2020). A livello neuropsicologico inoltre, è stato dimostrato che aree cerebrali e recettori su cui agiscono le sostanze di abuso, tra cui la corteccia cingolata anteriore (ACC), la corteccia prefrontale (PFC) e la dopamina, risultano essere coinvolte nel processo di foraging e che loro alterazioni possono determinare deficit nella presa di decisioni (Bechara et al., 1994; Kennerly et Walton, 2011; Kolling et al., 2012; Parvizi et al., 2013; Volkow et al., 2019). L'obiettivo del presente studio è di verificare in un compito di foraging se i pazienti con Disturbo da Uso di Sostanze e/o Disturbo da Uso di Alcol mostrino, rispetto ai controlli sani, variazioni nel processamento delle informazioni in compiti di decision-making. Ciò sarebbe espressione di un'alterazione dell'*optimism bias*, ossia la tendenza ad essere influenzati dalla valenza di ciò che si sceglie e dall'ambiente in cui avviene la decisione così che le informazioni considerate positivamente vengono integrate più facilmente rispetto a quelle a valenza negativa (Garrett et Daw, 2020).

Sono stati reclutati nel presente studio 80 soggetti, di cui 44 controlli sani e 36 pazienti con Disturbo da Uso di Sostanze e/o Disturbo da Uso di Alcol. Sono stati dapprima richiesti ad entrambi i gruppi dati socio-demografici ed ai pazienti informazioni specifiche sulla diagnosi ricevuta. Tutti i soggetti sono stati poi sottoposti a tre questionari auto-somministrati per valutare al baseline il grado di impulsività (UPPS-Ps), i sintomi depressivi (BDI-II) e l'ansia di stato (STAI-Y1). Infine, tutti i soggetti hanno svolto un task comportamentale al computer che si configurava come un'esperienza

di caccia di navicelle nello spazio, con la possibilità di scegliere tra prede che prevedevano un tempo di cattura ed un punteggio ottenibili differenti.

È stata quindi calcolata la variabile acceptance rate, ovvero la percentuale di trials accettati tra quelli presentati. In seguito è stata effettuata un'ANOVA a misure ripetute includendo come variabili within la valenza della preda (determinata dal tempo di cattura impiegato e dai punti ottenuti: good, intermediate e bad) e l'ambiente (rich e poor a seconda della maggiore o minore frequenza, rispettivamente, con cui si presentavano le prede good) e, come variabile between, i due gruppi diagnostici. Dall'analisi sono emersi effetti sull'acceptance rate della valenza della preda, nel senso che la percentuale di prede good accettate è maggiore di quella delle prede intermediate, a sua volta maggiore di quella delle prede bad, e dell'ambiente), per cui l'acceptance rate è maggiore nell'ambiente poor in entrambi i gruppi. Inoltre si è rilevata un'interazione tra valenza delle navicelle ed ambiente, ad indicare in particolare che i soggetti accettano un maggior numero di prede intermediate nell'ambiente poor che in quello rich, e tra valenza e gruppo, con i pazienti che tendono a catturare più prede good rispetto ai controlli. Dai risultati emerge quindi che, complessivamente, i soggetti si comportano come previsto, preferendo le prede good a quelle intermediate o bad, e dunque l'opzione più vantaggiosa, ed accettando più prede nell'ambiente poor al fine di aumentare la ricompensa ottenuta. I pazienti tendono però ad accettare più prede good rispetto ai controlli, come ad indicare un comportamento abitudinario e disadattivo; inoltre si osserva una differenza significativa nella cattura di prede intermediate nei due ambienti indipendentemente dal gruppo, con una percentuale maggiore di cattura di questo tipo di prede nell'ambiente povero rispetto a quello ricco, come se vi fosse una generale comprensione dell'ambiente in cui ci si trova. Possiamo dunque considerare quanto emerso di risultati come una forma di alterazione dell'*optimism bias* nei pazienti con Disturbo da Uso di Sostanze e/o Disturbo da Uso di Alcol.

Infine, attraverso delle correlazioni, abbiamo osservato come alcuni fattori tra cui l'età, la scolarità, gli anni di malattia ed il punteggio ottenuto alla scala UPPS-Ps per la valutazione dell'impulsività,

possano avere un effetto in un compito di foraging e, più in generale, sul processo di decision-making, e che potrebbero essere pertanto oggetto di approfondimento in studi futuri.

1. Introduzione

1.1 Il foraging: sviluppo della teoria e assunti di base

Una caratteristica fondamentale del decision-making, sia nell'ambito economico che in quello psicologico, è la scelta, da parte di chi compie l'azione, di un'opzione fra quelle disponibili che risulti vantaggiosa, che porti cioè, ad un'utilità attesa o ad una eventuale ricompensa (Hunter et Daw, 2021). Ciò risulta essere un elemento centrale nella teoria del foraging. Quest'ultima si è costituita negli anni '60 del secolo scorso, quando gli ecologisti comportamentali applicarono alle loro ricerche le scoperte del campo microeconomico effettuate tra il 1940 e il 1950 allo scopo di analizzare il comportamento degli animali, i quali, a loro avviso, potevano essere considerati come dei decision-makers che si sviluppavano imparando a massimizzare i benefici delle loro scelte ed a ridurre i costi (Hayden et Walton, 2014).

In origine quindi, la teoria si applicava al comportamento animale studiato attraverso paradigmi come quello dell'*Intertemporal choice task* in cui l'animale si trovava a dover affrontare una scelta di tipo binario tra una ricompensa modesta presentata immediatamente o una di valore maggiore ma differita nel tempo (Hayden, 2016; Hayden, 2018). Da questi studi emergeva come gli animali tendessero a preferire le prime opzioni proposte, dando così una risposta considerata impulsiva e, di conseguenza, spesso disadattiva. In seguito diversi autori hanno avanzato critiche verso questo task che, a loro detta, non veniva pienamente compreso dagli animali in quanto diverso da situazioni da loro incontrate quotidianamente nel loro ambiente naturale. È infatti stato dimostrato come, in altri paradigmi, tra i quali il foraging, essi potessero risultare anche più pazienti in quanto sceglievano l'opzione dilazionata nel tempo (Blanchard et al., 2015). Perciò il foraging si è dimostrato più adatto nello spiegare gli aspetti di impulsività e capacità di autocontrollo nel decision-making, tenendo conto non solo di fattori temporali (il fatto che l'opzione scelta fosse la prima presentata), ma anche della valutazione costi-benefici effettuata dall'animale, che poteva, in modo adattivo, considerare la scelta

più dilazionata come più costosa ed accontentarsi così di quella immediata. Infatti, il modello più noto utilizzato per spiegare le strategie decisionali animali in questi compiti di foraging, cioè la “teoria del valore marginale” (MVT, Marginal Value Theory) definita da Charnov nel 1976, sostiene che la strategia ottimale per un animale dovrebbe essere quella di abbandonare l’opzione attuale se si aspetta di trovarne una migliore esplorando l’ambiente, facendo riferimento ad una soglia che egli apprende sulla base del tasso medio di ricompensa fornito dal territorio in cui si trova.

Successivamente tuttavia, è stato dimostrato che diversi aspetti ecologici, come la qualità e la quantità di cibo disponibile, cambiamenti nell’ambiente e nel comportamento predatorio, possono influenzare il foraging attraverso variazioni nelle funzioni cognitive ad esso correlate fra cui la memoria spaziale, il decision-making ed il controllo inibitorio (Rosati, 2017; Yedenberg et Prins, 2015). Infatti di recente è stata avanzata l’ipotesi (Ashton et al., 2018; Schultz et Dunbar, 2006) secondo cui non siano solo aspetti dell’intelligenza sociale legati al vivere in gruppo a determinare uno sviluppo cognitivo negli animali (la cosiddetta “ipotesi dell’intelligenza sociale” di Dunbar, 1998), ma anche la loro adattabilità in risposta a condizioni ambientali (“l’ipotesi dell’intelligenza ecologica”) quali la già citata disponibilità di cibo, che favorirebbe un incremento dell’apprendimento e della memoria. Questo ad esempio è stato dimostrato nel cercocebo dal mantello, un primate frugivoro, che sfrutta la memoria integrata ed episodica per ricordarsi i luoghi dove ha precedentemente trovato degli alberi, la maturazione dei frutti e quanto tempo aspettare prima di ritornarvi per procacciarsi il nutrimento (Janmaat et al., 2006). Rispetto all’ipotesi dell’intelligenza ecologica, un’altra condizione ambientale da considerare è la stagionalità, che determinerebbe ad esempio negli uccelli migratori un aumento della memoria spaziale a lungo termine e del volume dell’ippocampo rispetto ai non migratori (Pravosudov et al., 2006). Inoltre, sulle capacità di decision-making inciderebbero fattori come la stanzialità ed il tipo di dieta: animali che si alimentano grazie alla caccia o a frutti stagionali, come lupi, scimpanzé ed oranghi, tenderebbero ad effettuare scelte più rischiose rispetto ad altri la cui

alimentazione è basata su cibo sempre disponibile, come cani, bonobo e gorilla (Gilby et al., 2007; Gruber et Clay, 2016; Marshall–Pescini et al., 2016; Rogers et al., 2004; Wich et al., 2010).

Si è reso pertanto necessario aggiornare la teoria del foraging in modo tale che essa tenesse in considerazione sia la scelta strategica sequenziale trial–by–trial compiuta dal soggetto per massimizzare i benefici sia due problemi ad essa correlati ovvero il *diet selection problem* ed il *patch – leaving problem*. Il primo consiste nella decisione di catturare o rifiutare una preda incontrata e viene risolto integrando i costi ed i benefici della caccia appresi attraverso l’esperienza; in tal modo il soggetto può prendere in considerazione una eventuale scelta che deve essere poi confrontata con una soglia specifica, anch’essa appresa, che fa riferimento al margine di guadagno che esso può ottenere nell’ambiente in cui si trova. Il secondo aspetto è quello relativo al *patch – leaving problem*, che riguarda la decisione di restare in un territorio in cui il soggetto è dedito alla cattura delle prede oppure di abbandonarlo a favore di uno non conosciuto. Gli aspetti principali del foraging comprendono quindi il confronto tra costi e benefici, allo scopo di ottimizzare un possibile guadagno a fronte di variabili quali tempo e impegno spesi nell’ottenerlo. Inoltre, a differenza di altri modelli in economia in cui le scelte vengono presentate in modo simultaneo, tale confronto deve essere fatto tra un’opzione detta di *foreground*, ovvero quella attualmente disponibile, e una di *background*, sconosciuta. I suddetti elementi sono applicabili non solo al decision–making animale, ma anche a quello umano, dal momento che, in entrambi i casi, può succedere che le strategie di scelta vengano adattate sulla base di ciò che fornisce l’ambiente, sui bisogni attuali e sugli obiettivi a lungo termine (Hall-McMaster et Luyckx, 2019; Hayden et Walton, 2014; Kolling et al., 2014; Real et Caraco, 1986). Inoltre, è stato evidenziato come vi siano delle strategie cognitive e dei bias nel prendere decisioni in comune tra gli uomini e i primati non umani, i nostri parenti più stretti dal punto di vista filogenetico (Santos et Rosati, 2015). Tra queste possiamo annoverare il *framing effect*, ovvero la tendenza a visualizzare le opzioni possibili di scelta relativamente ad alcuni punti salienti e non in termini assoluti, che condividiamo con il cebo dai cornetti, e l’effetto di picco finale, che consiste nel

valutare un episodio passato solamente in base al suo punto massimo di bontà o di spiacevolezza e al modo in cui si è concluso, riscontrato anche nelle scimmie rhesus. Altri elementi in comune sono: il ragionamento controfattuale, cioè il pensiero di cosa si sarebbe potuto fare diversamente quando un evento finisce in modo negativo, che sembrerebbe essere presente anche nelle scimmie rhesus in forma di pensiero ipotetico quando prendono decisioni, infine la capacità di superare tentazioni immediate, agire in modo da avere benefici per se stessi in futuro così come le strategie per poterlo fare, che condividiamo con le scimmie antropomorfe.

Sulla base delle nuove scoperte è stato quindi aggiornato anche il modello comportamentale utilizzato per spiegare il comportamento di foraging. Il MVT, precedentemente citato, si è infatti dimostrato adatto solo nel caso in cui l'ambiente sia stabile, tuttavia bisogna considerare che il tasso di ricompensa da esso fornito possa variare nel tempo, nel senso di un aumento, di una diminuzione o di una mancanza di cambiamento. È stato osservato che il comportamento di foraging tende ad adattarsi a questo aspetto e che la decisione se restare in un ambiente o se abbandonarlo per esplorarne un altro viene effettuata sulla base di una stima del tasso di ricompensa attuale combinata con una stima del tasso di ricompensa futura (Kolling et Akam, 2017; Zhang et al., 2017). Inoltre si è visto come vadano anche valutati i diversi obiettivi che i soggetti possono voler raggiungere: Wolfe et al. (2018) hanno dimostrato che tendenzialmente vengono scelte opzioni più vicine, simili a quelle per cui si è già optato in precedenza e che hanno un valore maggiore.

Nel foraging umano riveste un ruolo fondamentale l'attenzione, che aiuta ad acquisire informazioni circa il valore delle opzioni presenti nell'ambiente al fine di indirizzare la scelta verso quella associata ad una ricompensa maggiore (Manohar et Husain, 2013), e con essa la flessibilità della memoria di lavoro visiva (Kristjánsson et Kristjánsson, 2018). Vanno inoltre considerate l'età, nel senso che con l'invecchiamento si tende a rimanere nello stesso luogo e a sfruttarlo più a lungo invece di continuare ad esplorare (Wiegand et al., 2019), e i valori personali, poiché è stato visto che quanto più si è self-

focused tanto più si tenderà a ricorrere ad un comportamento di foraging maggiormente incentrato su di sé (Zacharopoulos et al., 2018).

1.1.1 Neurobiologia del foraging: aree e neurotrasmettitori implicati

Al fine di comprendere in maniera più approfondita la capacità di foraging, è utile conoscere i meccanismi neurali che sottendono ad essa, i quali sono stati indagati attraverso tecniche di neuroimaging, in particolare con la risonanza magnetica funzionale (fMRI).

La corteccia cingolata anteriore (ACC) e posteriore (PCC)

Diversi studi (Kolling et al., 2012) hanno dimostrato un coinvolgimento della corteccia cingolata anteriore (ACC), sebbene non sia ancora chiaro il meccanismo con cui controlla il comportamento di foraging (Hall-McMaster et Luyckx, 2019). Essa costituisce un'estesa regione intorno al rostro del corpo calloso denominato "regione esecutiva anteriore", ha numerose proiezioni verso il sistema motorio che originano da zone differenti e gli studi funzionali hanno evidenziato che, dal momento che fornisce diversi contributi alle funzioni cerebrali, si può suddividere in due componenti: una affettiva e una cognitiva. In generale comunque, sembra rivestire un ruolo importante nella fase iniziale di un comportamento, nella motivazione a metterlo in atto e nei comportamenti diretti ad uno scopo (Devinsky et al., 1995). Dai primi studi di fMRI si è visto come il segnale più comunemente osservato in questa regione fosse inversamente correlato alla differenza di valore tra opzioni scelte e scartate, attribuendole un ruolo di comparatore tra i valori delle scelte disponibili. Inoltre, sembra che i neuroni qui localizzati riflettano il costo del foraging, nel senso che codificano segnali che determinano il valore di una scelta integrandone costi e benefici (Kolling et al., 2012). È stato poi dimostrato che una regione in particolare della ACC, la ACC dorsale (dACC), è coinvolta nei processi decisionali effort-based (Pessiglione et al., 2018) e che, se lesionata, potrebbe generare deficit motivazionali, se stimolata elettricamente, indurrebbe un aumento nella perseveranza (Parvizi et al.,

2013). Sembrerebbe quindi, che la dACC abbia un ruolo nella decisione tra scegliere un'opzione oppure cercare delle alternative (Hall-McMaster et Luyckx, 2019), tuttavia, studi più recenti di registrazione del segnale BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) hanno indicato come quest'area possa riflettere la difficoltà nel mettere in atto una scelta (Shenhav et al., 2016). Altri autori propongono che la dACC potrebbe determinare una flessibilità comportamentale nella presa di decisioni basata sul tasso di ricompensa futuro atteso grazie ad una valutazione delle strategie future prima che esse vengano attuate (Schuck et al., 2015; Wittmann et al., 2016). Inoltre, potrebbe integrare il valore della ricompensa immediata ed il costo del tempo necessario per un'eventuale esplorazione, al fine di ottenere una stima del profitto (Ramakrishnan et al., 2019).

Di recente è stato indagato anche il ruolo della corteccia cingolata posteriore (PCC), area strettamente e reciprocamente connessa con la ACC, altamente attiva dal punto di vista metabolico e con molte proiezioni differenti, la cui funzione non è stata ancora compresa appieno ma che sembrerebbe essere coinvolta in funzioni cognitive tra cui memoria, esplorazione e comprensione narrativa (Leech et Smallwood, 2019). Si è visto, in studi effettuati con le scimmie, come i neuroni di questa regione aumentino l'attività pochi secondi prima che l'animale scelga di cambiare la decisione presa: ciò è stato interpretato come un coinvolgimento di quest'area cerebrale nell'aumentare la motivazione a ritirarsi dalla opzione corrente, nel valutare le opportunità alternative o la difficoltà nella scelta (Barack et al., 2017).

La corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC)

Alexander e Brown (2011) hanno dimostrato come la corteccia prefrontale mediale (mPFC), che di solito è coinvolta in processi cognitivi di alto livello, avrebbe un ruolo nell'apprendimento e nel predire le possibili conseguenze, sia positive che negative, delle azioni.

Un'altra regione implicata nel foraging risulta essere quella prefrontale ventromediale (vmPFC). La sua funzione sarebbe quella di codificare il valore dell'opzione scelta confrontandola con quella che

si è esclusa (Boorman et al., 2009; Kolling et al., 2012; Lim et al., 2011). Un'ulteriore evidenza deriva dagli studi di neuropsicologia: lesioni in quest'area determinerebbero un'incapacità nel prendere decisioni in linea con i bisogni e gli scopi che si hanno, determinata da un deficit sia nell'apprendere le conseguenze di una scelta fatta che nell'operare scelte in futuro basandosi sulla valenza positiva o negativa delle scelte già effettuate. I pazienti con questo tipo di lesione non presentano disturbi a livello di intelligenza, memoria e funzioni cognitive in generale ma tendono ad essere impazienti, indecisi e a compiere scelte rischiose e svantaggiose, come nel celebre caso dell'incidente dell'operaio Phineas Gage (Bechara et al., 1994; Kennerley et Walton, 2011).

Dopamina

I neuroni dopaminergici rilasciano la dopamina, neurotrasmettitore aminergico, e danno origine a quattro vie: mesolimbica, mesocorticale, nigrostriatale e tuberoinfundibulare. Di queste le prime tre nascono nel mesencefalo: nello specifico le prime due terminano rispettivamente nel sistema limbico ed in quello corticale e sono implicate nelle manifestazioni emotive e nella regolazione di attenzione e motivazione, la terza proietta allo striato ed è coinvolta nel controllo del movimento (Kandel et al., 2000). È stato osservato che nel sistema mesolimbico, ed in particolar modo nel nucleus accumbens (NAc), i livelli di dopamina covariano con il tasso di ricompensa e sono causalmente collegati con la spinta motivazionale ad agire quando si prende una decisione. Inoltre il suo rilascio codifica per una ricompensa differita nel tempo (Hamid et al., 2016; Saddoris et al., 2015), e codificherebbe per le scelte effort-based (Salamone et al., 2007). Per quanto riguarda le connessioni con la corteccia, emergono implicazioni del sistema dopaminergico nella valutazione delle probabilità di ricompensa: la dopamina infatti, nelle connessioni tra striato ventrale e corteccia orbitofrontale, risulta coinvolta nella codifica del prediction error, vale a dire l'errore nel predire quando e quanto grande sarà la ricompensa (Kolling et al., 2012; Schultz et al., 1997). Nella corteccia prefrontale monitora invece eventuali cambiamenti nelle probabilità relative alla ricompensa (Addicott et al., 2017) e, attraverso l'attività dei suoi sottotipi recettoriali, influenza la propensione al rischio e la flessibilità nel

comportamento: quando vengono somministrati antagonisti dei recettori D1, si riduce la preferenza per opzioni con grandi ricompensa ma rischiose, contrariamente a quanto accade con la somministrazione di antagonisti dei recettori D2 (Floresco, 2013; Onge et al., 2011). Infine, la dopamina sembra essere implicata nella modulazione del comportamento in relazione anche al segnale metabolico interno: un suo aumento promuove l'esplorazione e quindi un maggior dispiego energetico, una sua diminuzione favorisce invece la conservazione e lo sfruttamento dell'energia (Beeler et al., 2012).

Noradrenalina

La noradrenalina, o norepinefrina, è il neurotrasmettitore del sistema nervoso centrale rilasciato dai neuroni del locus coeruleus, un nucleo localizzato nel tronco dell'encefalo (Kandel et al., 2000). Qui, il sistema noradrenergico presenta due tipi di attività, una fasica e una tonica. La prima codifica le scelte che ottimizzano la performance in risposta all'opzione attuale, mentre la seconda riguarda l'attività esplorativa, l'orientamento dell'attenzione dal compito che si sta svolgendo ad un altro e, se stimolata farmacologicamente nei ratti, fa sì che cambino decisione significativamente prima rispetto ai controlli (Addicott et al., 2017; Aston-Jones et Cohen, 2005; Kane et al., 2017). Inoltre, la noradrenalina agirebbe sulla regolazione del comportamento in base alle esperienze pregresse: quando aumenta la sua azione sulla ACC, quest'ultima ne riduce l'attivazione, attraverso un meccanismo di feedback negativo, determinando la tendenza a non tenere in considerazione conoscenze pregresse, e viceversa (Tervo et al., 2014).

Acetilcolina

L'acetilcolina è il principale neurotrasmettitore del sistema reticolare attivante che regola lo stato di coscienza (Kandel et al., 2000). Naudé et al. (2016) hanno dimostrato che l'attivazione dei suoi recettori nicotinici $\beta 2$ influenza l'attività della dopamina a livello dell'area ventrale tegmentale e codifica l'aspetto motivazionale nei comportamenti di decision-making. Inoltre, è stato dimostrato

nei ratti che, in un task di delay discounting in cui questi dovevano scegliere tra una ricompensa piccola fornita immediatamente ed una maggiore ma differita nel tempo, la somministrazione di antagonisti del recettore muscarinico, la scopolamina e l'atropina, facevano aumentare la probabilità di scelta della ricompensa minore e immediata (Mendez et al., 2012).

Serotonina

Recentemente è stato indagato anche il ruolo di un ulteriore neurotrasmettitore, la serotonina. Diversi neuroni serotoninergici sono localizzati nei nuclei del rafe della linea mediana del tronco encefalico ed intorno ad esso, e sono coinvolti nel controllo dell'attenzione e di funzioni cognitive complesse (Kandel et al., 2000). Si è osservato come l'attivazione optogenetica di questi neuroni nella porzione dorsale del nucleo del rafe dei topi determini una maggiore "pazienza" nell'attendere ricompense future, una tendenza a ricorrere principalmente a scelte che sfruttino le opzioni attuali e ad abbandonarle più tardi rispetto ai controlli (Lottem et al., 2018; Miyazaki et al., 2014).

1.2 Le dipendenze patologiche

Nel DSM-5, l'ultima versione del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (American Psychiatric Association, 2013), le dipendenze e l'abuso di sostanze vengono incluse nella categoria dei Disturbi correlati a sostanze e disturbi da addiction. Questa è suddivisa ulteriormente in due gruppi: i Disturbi da uso di sostanze e i Disturbi indotti da sostanze, tra cui figurano l'intossicazione, l'astinenza e altri disturbi mentali indotti. Inoltre, nella classificazione è stato incluso il Disturbo da gioco d'azzardo o Gambling.

1.2.1 Disturbi da uso di sostanze e indotti da sostanze

Il Disturbo da uso di sostanze si manifesta come un cluster di sintomi comportamentali, cognitivi e fisici che inducono il soggetto a fare un uso continuativo della sostanza nonostante i problemi che ne

derivano. La diagnosi si basa su un pattern comportamentale patologico costituito da (American Psychiatric Association, 2013):

- compromissione del controllo. L'individuo presenta un desiderio persistente e inarrestabile di assumere la sostanza di abuso (craving) e la assume in quantitativi maggiori o per più tempo rispetto a quanto voluto, impiega molto tempo a procurarsela e, nonostante il desiderio di interromperne o regolarne l'uso, non riesce a farlo,
- compromissione sociale. A causa dell'uso della sostanza l'individuo non adempie ai principali obblighi, abbandona attività come scuola o lavoro, hobby o attività familiari ma, nonostante problemi sociali o interpersonali, continua a farne uso,
- uso rischioso. Ciò fa riferimento al consumo della sostanza in situazioni pericolose fisicamente o nonostante l'insorgenza di problemi fisici o psicologici persistenti,
- criteri farmacologici. Consistono nella tolleranza, ovvero il bisogno di aumentare la dose assunta della sostanza per compensare l'effetto ridotto della stessa quando si consuma la dose abituale o per ottenere un effetto desiderato, e nell'astinenza che rientra tra i disturbi indotti da sostanze.

La gravità del disturbo è data dal numero di criteri manifestati dal soggetto: se 2-3 la dipendenza è lieve, se 4-5 è moderata, se 6 o più è grave. Le sostanze verso le quali si può sviluppare la dipendenza sono distinte in dieci classi, tra cui compaiono alcol, cannabis, oppiacei e stimolanti.

Nei Disturbi indotti da sostanze, oltre ad altri disturbi mentali che l'uso di sostanze può elicitare, sono inclusi l'intossicazione e la già citata astinenza. La prima consiste nello sviluppo di una sindrome reversibile caratterizzata da alterazioni comportamentali e cognitive a carico di vigilanza, attenzione, percezione, pensiero, critica, psicomotricità e comportamento a livello interpersonale, dovuta agli effetti dell'assunzione di una sostanza sul sistema nervoso centrale. L'astinenza invece, è una sindrome che si sviluppa quando i livelli della sostanza nel sangue declinano e si caratterizza per un

cambiamento comportamentale che conduce ad un disagio significativo nel funzionamento e, di conseguenza, ad assumere nuovamente la sostanza per limitare i sintomi spiacevoli (American Psychiatric Association, 2013).

1.2.2 Disturbo da gioco d'azzardo

Il Disturbo da gioco d'azzardo è stato il primo disturbo comportamentale ad essere incluso nella categoria dei Disturbi correlati a sostanze e disturbi da addiction nell'ultima versione del DSM (DSM-5, American Psychiatric Association, 2013). Questo, anche definito "Gambling", si manifesta come un comportamento disadattivo nel gioco d'azzardo che può avere conseguenze negative a livello personale, interpersonale e professionale: il soggetto infatti si espone ad un rischio al fine di ottenere qualcosa con un valore maggiore, ricorrendo eventualmente a menzogne, richieste di prestiti ed a comportamenti illegali che vengono taciuti.

1.2.3 Bersagli neurobiologici delle sostanze di abuso

Il sistema dopaminergico rappresenta il principale bersaglio delle sostanze di abuso: queste infatti, inducono in maniera diretta o indiretta un aumentato rilascio di dopamina da parte dei neuroni dopaminergici dell'area tegmentale ventrale (VTA). Inoltre, le sostanze possono agire su altri neurotrasmettitori, tra cui l'acido γ -amminobutirrico (GABA) che ha un'azione inibitoria, ed i cannabinoidi endogeni, che contribuiscono agli effetti rinforzanti della droga attraverso la modulazione di risposte edoniche o l'inibizione di stati affettivi negativi (Kandel et al., 2000; Volkow et al., 2019). I neuroni dopaminergici della VTA proiettano all'amigdala basolaterale, alla corteccia prefrontale mediale (mPFC) e al NAc. Su queste zone agiscono le sostanze di abuso: gli stimolanti aumentano la trasmissione dopaminergica nel NAc, gli oppioidi inibiscono gli interneuroni inibitori

GABA nella VTA e aumentano i livelli di dopamina attraverso la stimolazione dei recettori oppioidi μ o direttamente dei neuroni dopaminergici, i cannabinoidi alterano il normale funzionamento del sistema endocannabinoide sia a livello glutamatergico, con la soppressione retrograda dell'eccitazione, sia a livello GABAergico, con la soppressione retrograda dell'inibizione, e infine l'alcol attiva i neuroni GABAergici, inibisce i neuroni glutamatergici e stimola la proiezione dopaminergica tra la VTA e il NAc (Volkow et al., 2019).

1.2.4 Teorie relative alle dipendenze

Evolutiva

La comprensione delle implicazioni evolutive nell'instaurarsi di una dipendenza può essere utile per agire in maniera più efficace sulla prevenzione, intervenendo direttamente sulle radici del problema (Saah, 2005). Dalle scoperte archeologiche emerge che la presenza di piante psicotrope e l'uso di droghe fosse presente nelle civiltà antiche già 200 milioni di anni fa. Queste piante venivano utilizzate a scopo nutritivo, aumentando le energie e diminuendo il senso di fatica. Con questa interazione ecologica quindi, i primi ominidi e le piante psicotrope si sarebbero co-evoluti. L'evoluzione ha poi portato allo sviluppo delle emozioni nell'uomo: quelle positive, che inducevano ad ottenere guadagni e a mantenere uno stato di benessere, e quelle negative, che fungevano da difesa nei confronti di possibili minacce esterne o di diminuzioni nel livello di fitness. Si è quindi instaurato un paradosso nell'assunzione delle sostanze: queste infatti inducono ora una falsa emozione positiva, un falso senso di benessere, non orientato a procurarsi gli elementi adattivi necessari per la sopravvivenza come cibo e sonno, ma che spinge l'individuo a procurarsi nuovamente il piacere derivante dalle sostanze, come se il suo sistema emotivo fosse ora sintonizzato sulla ricerca della droga più che sulla sopravvivenza. Inoltre, l'assunzione delle sostanze di abuso potrebbe essere considerata disadattiva anche perché, con lo sviluppo di un'ipersensibilità dei meccanismi difensivi, spesso emergono risposte emotive

negative anche in relazione a stimoli non pericolosi, per cui una difesa preventiva può portare a un blocco di queste reazioni esagerate esponendo però al tempo stesso l'individuo a conseguenze più gravi, tra cui problemi di salute, e diminuendone la fitness (Nesse, 1994; Nesse, 1998; Nesse et Berridge, 1997; Panksepp et al., 2002; Saah, 2005).

Neurobiologica

Come visto in precedenza, il principale bersaglio delle sostanze di abuso è il sistema dopaminergico, in particolare la VTA e le sue proiezioni, che insieme costituiscono il circuito della ricompensa (Kandel et al., 2000). L'iniziale somministrazione di queste sostanze, producendo un aumento di dopamina indipendentemente dalla quantità assunta, a differenza di quanto accade con ricompense naturali, induce il cervello a considerarla una ricompensa migliore di quanto atteso e a ricercarla nuovamente. Inoltre, intervengono anche fattori quali apprendimento e memoria, come dimostrato dalle relazioni esistenti tra la sostanza assunta e gli stimoli ad essa collegati (cue), in quanto la dopamina a livello ippocampale e cerebrale è coinvolta nella creazione di memorie a lungo termine (Kandel et al., 2000). Un'eccessiva e ripetuta stimolazione di questo sistema attraverso l'uso continuativo di droghe induce dei cambiamenti nei neuroni dopaminergici del mesencefalo e nelle loro proiezioni verso il NAc e lo striato dorsale (Volkow et al., 2019). Il passaggio dal sistema ventrale a quello dorsale avviene in un momento in cui il comportamento di ricerca della droga è ben stabilito ed abituale, ed è mediato da un circuito ascendente striato–nigro–striato dopamina-dipendente che lega queste due aree e che è stato trovato anche nei primati e nel ratto (Belin et Everitt, 2008; Everitt et Robbins, 2005; Everitt et Robbins, 2013; Haber et al., 2000; Ikemoto, 2007). Ciò causa nel soggetto una maggiore attenzione verso i cue associati alla droga, così che la spinta motivazionale ad assumerla venga da essi stimolata e compaia prima ancora che la sostanza venga assunta (Volkow et al., 2019). Questo aspetto è segnalato da uno sbilanciamento nei recettori dopaminergici D1 e D2 striatali, con una riduzione del segnale di quest'ultimo che, a sua volta, è associato a una ridotta attività metabolica di base delle aree prefrontali, tra cui la corteccia orbitofrontale (OFC), la ACC e la prefrontale

dorsolaterale (dlPFC), implicate nell'attribuzione di salienza agli stimoli, nella regolazione emotiva, nel controllo dell'inibizione e nel decision - making (Volkow et al., 2019). Di conseguenza, come effetto, aumentano la reattività cerebrale alle droghe e la sensibilità a stimoli stressanti, data dalla maggiore sensibilità del sistema cerebrale dello stress che comprende amigdala e ipotalamo, e alla disforia. Inoltre si riduce la sensibilità a ricompense di altro tipo e diminuisce l'autoregolazione (Volkow et Morales, 2015; Volkow et al., 2019), assieme ad un mancato controllo dei comportamenti abituali. Si assiste quindi ad una minore flessibilità e ad un uso compulsivo della sostanza nonostante le conseguenze avverse causate dalla stessa (Smith et Laiks, 2018).

Comportamentale

Lo sviluppo di un Disturbo da uso di sostanze può anche essere spiegato in termini comportamentali come derivante da un'interazione tra un apprendimento di tipo strumentale o pavloviano ed i meccanismi cerebrali della memoria. Everitt (2014) sostiene infatti che inizialmente i comportamenti di assunzione delle droghe siano diretti ad uno scopo, ma che successivamente diventino un'abitudine e costituiscano quindi una risposta condizionata alla presentazione di un qualsiasi cue associato alla droga. Un altro approccio derivante dall'economia comportamentale propone che la vulnerabilità di un individuo all'assunzione di droghe possa essere determinata da un maggiore valore relativo attribuito alla sostanza rispetto ad altre ricompense, aspetto questo correlato a stati affettivi negativi (Hogarth et Field, 2020). La dipendenza quindi, sarebbe dovuta ad un ricorso eccessivo alla scelta della droga più che ad un'abitudine o ad una compulsione, in una condizione di affettività negativa che ne aumenta il valore mentre riduce quello di altri obiettivi come lavoro, astinenza, famiglia e salute, risultando pertanto in un uso ricorrente della sostanza medesima nonostante la volontà di interromperne l'assunzione (Hogarth, 2020). Infine, Lamb et al. (2016) concettualizzano la dipendenza come un disturbo nel compiere delle scelte. Un fattore che può costituire una vulnerabilità nel suo sviluppo è la sensibilità verso ricompense non dilazionate nel tempo per cui i soggetti

preferiscono i benefici immediati correlati all'uso della droga, l'intossicazione, rispetto a quelli derivanti dall'astinenza che sono però relativamente remoti.

1.3 Foraging e dipendenze patologiche

Sebbene non vi siano studi che abbiano esplicitamente valutato il comportamento di foraging nel Disturbo da uso di sostanze, si possono ricavare alcuni interessanti risultati dagli studi di decision-making.

Un tipico pattern presente nei soggetti con Disturbo da uso di sostanze e da gioco d'azzardo patologico è costituito dall'impulsività, che si può manifestare sia come una preferenza persistente per i benefici immediati, seppur temporanei, della droga rispetto a quelli che potrebbero esserci nel futuro qualora tali soggetti smettessero di abusarne, sia come un fallimento nell'autocontrollo, che emerge nella frequente indecisione tra la volontà di usare la sostanza e quella di smetterne l'assunzione (MacKillop et al., 2011). Questo tipo di impulsività fa riferimento ad uno stile specifico di decision-making, più che di personalità o di comportamento inibitorio, e, nell'ambito dell'economia comportamentale, viene chiamato *Delayed Reward Discounting* (DRD) (MacKillop et al., 2011; Noda et al., 2020). Il concetto venne introdotto nella prima metà del secolo scorso dagli economisti per indicare un processo basato su un profilo di consumo caratterizzato da continuità, transitività e completezza. In seguito, è stato adottato in psicologia sperimentale e nelle neuroscienze cliniche con l'accezione, nell'ambito del decision-making, di una preferenza verso ricompense immediate, anche se piccole, piuttosto che verso ricompense maggiori dilazionate nel tempo, rispetto alle quali diminuisce il valore personale attribuito (Noda et al., 2020). Esso sembra essere supportato da tre sistemi cognitivi, individuati attraverso risonanza magnetica (Noda et al., 2020):

- quello della valutazione della ricompensa, che comprende lo striato ventrale, correlato al valore della ricompensa, e la PFC, associata alla considerazione del valore,
- quello del controllo cognitivo, costituito da dlPFC, implicato nell'autocontrollo durante la presa di decisioni, da dmPFC, corteccia parietale inferiore, corteccia cingolata e precuneo,
- quello predittivo e affettivo, che includono giro temporale medio destro, giro fusiforme e mesencefalo (per la predizione) e putamen, ippocampo e amigdala (per l'affettività).

Diverse metanalisi hanno evidenziato una forte associazione tra DRD e dipendenze patologiche, indipendentemente dalla sostanza assunta, e anche nel gambling (Amlung et al., 2017; MacKillop et al., 2011), nel senso di un maggior ricorso a questo comportamento in chi presenta i criteri di una dipendenza (MacKillop et al., 2011). Inoltre, è stato dimostrato da studi di fMRI che alcune aree coinvolte nel DRD sembrano essere disfunzionali in questi soggetti. In particolare si riscontrano (Owens et al, 2019; Schüller et al., 2019):

- una minore attività nel giro frontale inferiore (IFG) sinistro correlata ad una minor preferenza per le scelte posticipate,
- una minore attività nello striato ventrale associata ad un deficitario processo di valutazione,
- una ridotta attività di ACC/mPFC associata ad alterazioni nel processare scelte difficili,
- una maggiore attività neuronale nella dlPFC del network del controllo esecutivo durante la scelta tra gratificazioni posticipate rispetto a quelle immediate,
- un maggiore reclutamento, durante scelte con ricompense grandi e dilazionate, di aree che si attivano quando vengono prese decisioni in cui è richiesta un'attenzione rivolta internamente o quando si svolgono attività cognitive spontanee (il default network), tra cui PFC, PCC, corteccia parietale laterale, temporale mediale e laterale. Altre aree coinvolte in un maggior reclutamento sono quelle implicate nella valutazione della salienza, tra cui ACC e insula, e quelle implicate nella valutazione della ricompensa,
- una maggiore connettività tra i circuiti di controllo cognitivo, di salienza e di default.

È stato quindi ipotizzato (MacKillop et al., 2011; Noda et al., 2020) che alterazioni nel DRD possano spiegare alcuni comportamenti disadattivi che emergono nelle dipendenze patologiche, tra cui la procrastinazione, la ricerca della droga, l'impulsività e la propensione a scelte rischiose.

1.3.1 Foraging e Disturbo da Uso di Oppioidi

Una teoria, proposta nell'ambito dell'ecologia comportamentale, che aiuta nella comprensione dei comportamenti rischiosi nelle dipendenze, è quella del *Risk-Sensitive foraging* (RSF), che accosta il decision-making umano a quello animale in condizioni di deprivazione di cibo. Infatti, questa postula che le decisioni di foraging vengano prese così da aumentare le probabilità di sopravvivenza immediata e che il livello di rischio assunto sia proporzionato a quello di deprivazione alimentare ("regola del budget energetico") (Caraco, 1980; Kacelnik et Bateson, 1996). Al fine di indagare questa ipotesi, si sottopongono ai soggetti task in cui viene richiesta una scelta tra una fonte di cibo costante (5 unità) ed una, rischiosa, che in media ne fornisce la stessa quantità ma che è variabile (tra 1 e 9 per volta). Secondo la teoria RSF, quando un organismo si trova in una condizione di deprivazione di cibo (deficit di 6 o più unità, necessarie per l'immediata sopravvivenza) tende a preferire l'opzione rischiosa, mentre quando è sazio sceglie quella costante. Bickel et al. (2004) hanno verificato questa ipotesi su 30 pazienti con diagnosi di Disturbo da uso di oppioidi. La scelta doveva essere effettuata tra pacchi di eroina, di cui uno in quantità costante (3 sacchi) e uno variabile ma potenzialmente più ricco (tra 1 e 5 sacchi). Veniva inoltre simulato un ambiente ricco o povero: gli esaminatori leggevano dei copioni in cui erano descritte la deprivazione e le sue conseguenze (povero) o la sazietà con le rispettive conseguenze (ricco) da oppioidi. Come previsto, la teoria RSF si è rilevata valida nello spiegare le scelte rischiose degli individui: quando essi erano sottoposti ad una situazione di deprivazione tendevano ad optare maggiormente per la scelta rischiosa rispetto a quando si trovavano in una condizione di "sazietà" nella quale invece preferivano l'opzione costante. Un ulteriore studio a riguardo (Kirschenbaum et al., 2006) ha indagato la regola del budget energetico

giornaliero in soggetti in astinenza da oppioidi ed ha evidenziato come la propensione a scelte più rischiose fosse maggiore in coloro che abusavano della sostanza per via intravenosa rispetto alla via intranasale, suggerendo come la somministrazione per via venosa ponga maggiori limiti metabolici all'individuo e lo esponga ad assumersi maggiori rischi durante l'astinenza.

Sono stati inoltre indagati gli effetti a lungo termine dell'astinenza da oppioidi nei topi, allo scopo di verificare come questa influenzi il loro comportamento attraverso un compito di foraging (Sweis et al., 2018). Sembra che l'astinenza da morfina, nel lungo periodo, porti ad una interruzione delle rivalutazioni che si effettuano dopo aver inizialmente preso decisioni in modo affrettato.

1.3.2 Foraging e Disturbo da Uso di Stimolanti

L'uso di stimolanti può portare ad un maggiore coinvolgimento e preoccupazione rispetto al procurarsi la sostanza; questi aspetti possono essere sottesi dai comportamenti appetitivi presenti negli individui con dipendenza. Non sono disponibili al momento studi che indaghino il ruolo della valenza dell'ambiente nell'abuso di sostanze e come queste possano essere acquisite. Tuttavia sono stati elaborati tre diversi modelli matematici, a partire da scoperte ricavate dal comportamento animale, sulla modalità esplorativa assunta dai soggetti in funzione della ricerca della droga:

1. il “*Simple central place foraging*”, secondo il quale la ricerca della risorsa avverrebbe partendo da una base a loro familiare in cui si verifica consumo di alcol o i livelli di dipendenza e criminalità sono elevati, così che il soggetto possa controllarla fino ad ottenere la sostanza desiderata. Il numero di volte in cui una sostanza viene acquisita risulta quindi essere direttamente proporzionale al numero di luoghi frequentati,
2. il secondo modello sottolinea però come la relazione evidenziata dal modello precedente non sia lineare ma dipenda piuttosto da una serie di fattori (preferenze individuali, aspetti sociali

e strutturali). Quando le condizioni sono più incerte, la ricerca viene perciò effettuata secondo un foraging di tipo probabilistico, basata su movimenti definiti “*Random Brownian*”,

3. tuttavia, quando le risorse non sono abbondanti, si verifica un altro modello di ricerca, il “*Levy walk*”, per cui gli organismi, anche di natura inferiore, (dato che suggerisce che ciò non avviene sotto il controllo della coscienza) si spostano in un’area con movimenti diffusivi, a volte anche ampi, per estendere l’esplorazione e non limitarsi a coprire lo stesso terreno. Sembra che questo comportamento si riduca in periodi di carestia.

Infine, il già citato studio di Sweis et al. (2018) ha indagato anche gli effetti dell’astinenza da cocaina nel lungo termine ed è emerso che questa incide sul decision-making alterando il comportamento deliberativo prima che venga effettuata la scelta di un’opzione preferita ma economicamente sfavorevole.

1.3.3 Foraging e Disturbo da Uso di Alcol

Anche il Disturbo da uso di alcol, pur essendo l’etanolo una delle sostanze più abusate (Abraham et al., 2017), non è stato studiato dalla prospettiva del foraging; tuttavia, sono disponibili studi sulle aree su cui l’etanolo agisce e sugli effetti che esso determina a livello comportamentale.

Dalla review di Abraham et al. (2017) emerge che l’etanolo:

- facilita i potenziali d’azione dei neuroni dopaminergici mesencefalici e aumenta il livello extracellulare di dopamina nella VTA,
- fa aumentare i livelli dopaminergici nel NAc dei roditori,
- si associa ad una ridotta disponibilità dei recettori dopaminergici D2 striatali, che indica una minore responsività al neurotrasmettitore, la quale si verifica dopo un breve periodo di astinenza da una precedente esposizione cronica all’alcol,

- attiva la scarica dei neuroni GABAergici mesencefalici e inibisce la frequenza di scarica tonica degli interneuroni colinergici nello striato,
- inibisce i processi di memoria nell'ippocampo, inficiando l'apprendimento,
- induce dei cambiamenti neuronali nella PFC tali per cui si riduce la flessibilità comportamentale,
- compromette la disinibizione mediata dagli endocannabinoidi nello striato dorso laterale,
- induce deficit nella plasticità del NAc e dell'ippocampo, aspetto che potrebbe contribuire all'adattamento cronico all'etanolo.

Sembra inoltre, che il circuito costituito da mPFC ed insula, dal subicolo ventrale e NAc siano implicate nella ricerca di etanolo e nella motivazione a bere nonostante le conseguenze avverse (Marchant et al., 2016; Seif et al., 2013).

Studi su animali riportano gli effetti che l'assunzione di alcol può avere sul comportamento. Mejia-Toiber et al. (2014) hanno analizzato le conseguenze dell'esposizione cronica intermittente all'etanolo (CIE) sull'impulsività durante l'adolescenza e l'età adulta, attraverso un compito di *delay discounting* nei ratti. Hanno pertanto osservato che, inizialmente, la CIE non aveva effetto sulla preferenza per una ricompensa maggiore posticipata ma che una successiva esposizione all'alcol generava maggiore impulsività nei ratti più giovani, indicando che ciò potrebbe costituire un fattore di vulnerabilità nello sviluppo di una dipendenza. Sey et al. (2019) hanno poi scoperto che l'esposizione a quantitativi di etanolo da abbuffata in adolescenza (*adolescent intermittent ethanol*, AIE) faceva sì che i ratti apprendessero associazioni stimolo-risposta come i controlli ma che non riuscissero a modificare un'associazione appresa, suggerendo quindi l'acquisizione di un comportamento perseverativo. Inoltre, è stato evidenziato nei topi maschi che l'impulsività non è solo un fattore di rischio nello sviluppo di una dipendenza da alcol, ma che ne è a sua volta una conseguenza (Starski et al., 2020). Infine, Varlinskaya et al. (2020), valutando gli effetti della AIE precoce o più tardiva sulla flessibilità comportamentale dei ratti, hanno dimostrato che solo i maschi,

e non le femmine, sottoposti in età più giovane all'assunzione di etanolo mostravano deficit nella flessibilità comportamentale, individuando nel genere e nell'età un fattore di vulnerabilità nello sviluppo di tali conseguenze associate al consumo di alcol.

Dagli studi sull'uomo emerge come in adolescenza un uso eccessivo di alcol sia associato ad un funzionamento cognitivo più povero, rilevabile in molti aspetti neuropsicologici, tra cui la componente emotiva nel processamento delle ricompense e il decision-making, a causa della ridotta attivazione che esso induce rispettivamente nel cervelletto e nello striato dorsale. In essi si nota inoltre, un'aumentata attivazione della corteccia prefrontale e dell'insula durante compiti che richiedono una risposta di tipo inibitorio rispetto ai non bevitori o a chi ne fa poco uso (Lees et al., 2020).

1.3.4 Foraging e Disturbo da Gioco d'Azzardo Patologico

Attualmente il foraging, nell'ambito delle dipendenze, è stato direttamente studiato solo nel Gambling. Secondo questa prospettiva, diversamente da quelle convenzionali per cui il gioco d'azzardo sarebbe motivato da elementi quali credenze irrazionali, ricerca del rischio e temperamento impulsivo, esso rappresenta un'estensione del naturale comportamento di foraging all'ambiente "finanziario", dando però luogo a risultati indesiderati a causa delle sue caratteristiche stocastiche. Per verificare ciò, Addicott et al. (2015) hanno reclutato i soggetti in base alla loro frequenza di gioco (annuale o minore, mensile, settimanale), la quale è stata studiata in relazione a credenze irrazionali, comportamenti di rischio o impulsività e di foraging. Ne è emerso che l'aumento della frequenza di gioco era legato sia a credenze relative al gioco d'azzardo, ma anche a scelte esplorative in un compito di foraging di esplorazione/sfruttamento, a dimostrazione che il gioco d'azzardo possa riflettere l'applicazione di un comportamento di foraging disfunzionale.

1.4 Obiettivi dello studio

La letteratura esistente denota la presenza di un *optimism bias* nel modo in cui vengono integrate le informazioni ricavate dall'ambiente circostante: esse vengono cioè rielaborate in modo asimmetrico, tale per cui, dopo averne identificato la valenza, se essa risulta essere positiva e se, quindi, l'ambiente sembra migliorare, tale informazione viene appresa più velocemente; se invece appare negativa e l'ambiente sembra peggiorare, risulta più difficile integrare questa conoscenza (Garrett et Sharot, 2017). Inoltre di recente, Garrett et Daw (2020) hanno evidenziato come le scelte dei partecipanti in un task di foraging siano influenzate sia dalla valenza della preda da catturare (buona o cattiva), sia da quella dell'ambiente in cui si trovano a dover scegliere (considerato in termini positivi, "ricco", quando predominano le prede buone o in termini negativi, "povero", quando prevalgono in frequenza le prede cattive). Si è visto infatti che i soggetti sani:

1. scelgono anche le prede cattive in un ambiente povero, ma non in uno ricco,
2. quando incontrano una preda buona tendono ad ignorare la successiva se questa è cattiva, ma quando incontrano una cattiva non ignorano la successiva se buona,
3. quando da un ambiente povero passano ad uno ricco apprendono subito a cacciare esclusivamente prede buone, mentre se il passaggio avviene in senso opposto, ciò non accade.

Lo scopo del presente studio è quello di verificare se i pazienti che hanno ricevuto diagnosi di Disturbo da Uso di Sostanze non mostrino tale optimistic bias in un compito di foraging come avviene nei soggetti sani. In particolare, l'endpoint primario consiste nel confrontare il tasso di apprendimento nel passaggio da ambiente ricco a povero e viceversa tra un campione di pazienti con tale disturbo ed uno di controlli sani. Quello secondario invece, riguarda il confronto tra le due popolazioni circa l'apprendimento trial-by-trial.

2. Materiali e metodi

2.1 Campione e reclutamento

Il campione comprende 44 controlli sani e 36 pazienti con Disturbo da Uso di Sostanze. I soggetti inclusi sono di entrambi i sessi, maggiorenni, di diversa nazionalità e parlano e comprendono correttamente l'italiano.

I pazienti presentano una diagnosi di Disturbo da Uso di Sostanze (principalmente oppioidi e/o stimolanti) in comorbidità con o in alternativa ad una diagnosi di Disturbo da Uso di Alcol. Sono stati contattati e reclutati in seguito al loro accesso all'ambulatorio del Dipartimento di Salute Mentale e Dipendenze Patologiche dell'AUSL di Parma (nelle sedi presenti in città, a Langhirano e a Colorno).

I controlli sani invece, sono stati arruolati dalla comunità e dal personale dell'Ospedale Maggiore e dell'AUSL di Parma attraverso avvisi affissi e passaparola. Essi sono stati il più possibile matched per età rispetto al gruppo dei pazienti poiché, nonostante lo studio sia di tipo descrittivo, dalla letteratura si evince come ciò possa alterare l'update bias (Moutsiana et al., 2013; Chowdhury et al., 2014).

Ai partecipanti eleggibili in base ai criteri di inclusione (vedi sotto), dopo aver discusso ed escluso con gli Specialisti di riferimento eventuali criticità riscontrabili durante lo svolgimento del task, è stato quindi proposto lo studio e consegnato un foglio informativo e, in caso di loro volontà a partecipare, è stato fissato un appuntamento per poterlo effettuare in un luogo appositamente adibito.

2.1.1 Criteri di inclusione ed esclusione

I criteri che i pazienti dovevano rispettare per poter essere reclutati erano:

1. avere un'età compresa tra i 18 e i 75 anni,

2. avere ricevuto una diagnosi di Disturbo da Uso di Sostanze (oppioidi e/o stimolanti) e/o di Disturbo da Uso di Alcol,
3. non presentare caratteristiche psicotiche nel corso della valutazione al baseline che potessero inficiare la comprensione del task,
4. non presentarsi all'appuntamento per lo svolgimento del task in stato di intossicazione,
5. non mostrare un deterioramento cognitivo, valutato con un punteggio al Mini Mental State Evaluation (MMSE) inferiore a 25, tale da compromettere il consenso a partecipare allo studio e l'attendibilità delle valutazioni cognitive e psicopatologiche.

I controlli sani, a loro volta, dovevano rispecchiare i seguenti parametri:

1. avere un'età compresa tra i 18 e i 75 anni,
2. non aver manifestato abuso o dipendenza da sostanze nei tre mesi precedenti,
3. non mostrare un deterioramento cognitivo, valutato con un punteggio al Mini Mental State Evaluation (MMSE) inferiore a 25, tale da compromettere il consenso a partecipare allo studio e l'attendibilità delle valutazioni cognitive e psicopatologiche,
4. non avere una storia clinica di Episodio Depressivo Maggiore o di Disturbo dell'Adattamento con Umore depresso, evidenziato dall'assunzione di una terapia psicofarmacologica o dallo svolgimento di un percorso mirato di tipo psicoterapico,
5. non assumere alcuna terapia ad azione dopaminergica (come ad esempio, L-Dopa o pramipexolo) per il trattamento del morbo di Parkinson o della Restless legs syndrome.

2.2 Fasi dello studio

Il presente studio è di tipo osservazionale, descrittivo, non su farmaco e basato su un confronto caso-controllo, ovvero tra pazienti con diagnosi di Disturbo da Uso di Sostanze e/o Alcol e controlli sani.

Data la tipologia dello studio, non è stato effettuato il calcolo statistico della dimensione campionaria. Inoltre, non è stato possibile stimare una numerosità campionaria basandosi sulle approssimazioni con un'altra popolazione clinica, dal momento che il task era stato completato in precedenza solo da soggetti sani. Però, considerando studi già presenti in letteratura con ipotesi di ricerca e misure d'effetto simili ($\eta^2 = .017$; Korn et al. (2014)) e la fattibilità organizzativa, si è potuto fare una stima che prevedesse circa 33 soggetti per gruppo con una power analysis per l'analisi della varianza volta a calcolare la sample size dato un effect size (cioè $\eta^2 = .017$). Perciò, per ottenere una potenza del 95% ($\alpha < .05$), il campione doveva essere composto da 66 soggetti, di cui 33 controlli sani e 33 pazienti, per confrontare i due gruppi sul numero di scelte (ovvero la variabile dipendente) a due livelli (passaggio da ambiente povero a ricco o da ambiente ricco a povero, $df=1$) con cinque covariate (tre tratti di temperamento, tratti border di personalità ed età) (Figura 1).

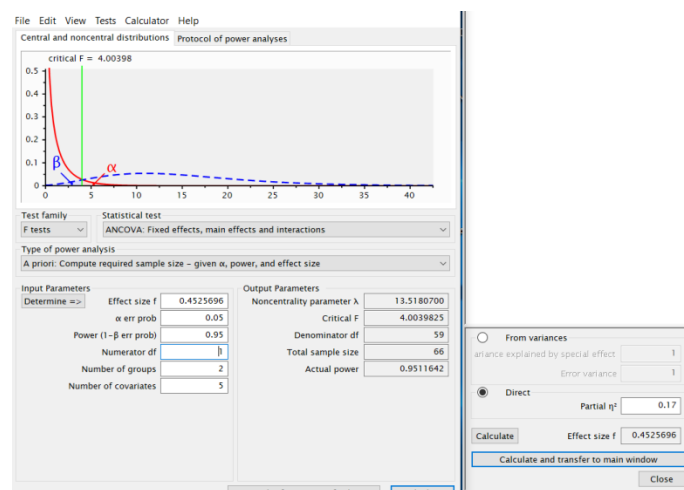


Figura1. Calcolo della numerosità campionaria con G*power (Faul et al. (2007); Faul et al. (2009)).

2.2.1 Valutazione al baseline: dati socio-demografici, anamnestici e questionari

Dopo aver raccolto il consenso informato, ai soggetti sono stati richiesti dati socio-demografici quali età, stato civile, livello scolastico, situazione abitativa e lavorativa. I pazienti inoltre, sono stati interrogati sulla diagnosi ricevuta, in particolare sulla sostanza di abuso e sulla sua modalità di

assunzione, su un'eventuale familiarità per dipendenza o altre patologie psichiatriche, sulla durata in anni della malattia, sulle date del il primo trattamento, dell'ultimo esame tossicologico e dell'ultimo risultato positivo, se fosse presente epatite e se venissero assunte eventuali terapie sostitutive o avversivanti e, in caso di risposta affermativa, con quale dosaggio (espresso in mg/die).

Successivamente, ai partecipanti sono stati proposti tre questionari al computer in modalità autosomministrata, volti ad indagare rispettivamente i tratti comportamentali di impulsività, la dimensione depressiva e quella dell'ansia di stato.

Il primo questionario proposto è stato l'UPPS-Ps (versione breve della UPPS, Impulsive Behavior Scale). Esso si propone di valutare il comportamento impulsivo attraverso 20 items sotto forma di affermazioni rispetto alle quali il soggetto deve indicare il suo grado di accordo su una scala Likert a 4 punti (in cui 1=completamente d'accordo e 4=completamente in disaccordo). In questo modo si possono esaminare cinque aspetti dell'impulsività, quali l'"urgenza negativa" e "positiva", intese come tendenze ad agire in maniera avventata in contesti emotivi rispettivamente negativi o positivi, la "mancanza di premeditazione" e l'incapacità di tenere in considerazione le conseguenze delle azioni, la "mancanza di perseveranza" vale a dire la difficoltà a mantenere la concentrazione durante lo svolgimento di compiti considerati difficili e noiosi ed infine, la "ricerca di sensazioni", di attività piacevoli e stimolanti (Cyders et al., 2014; D'Orta et al., 2015; Lynam et al., 2006).

A questo faceva seguito il BDI-II (Beck Depression Inventory; Beck et al., 1996), la seconda edizione del noto strumento di riferimento utilizzato per diagnosticare l'esistenza e la severità di sintomi depressivi in accordo con i criteri del Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-IV, 1994). Comprende 21 gruppi di affermazioni riguardanti, tra gli altri, aspetti come pessimismo, sfiducia, autoaccusa, cambiamenti nelle abitudini di sonno e appetito, agitazione, difficoltà nella concentrazione e perdita di energia. Il soggetto è invitato a riflettere su come si è sentito nelle ultime due settimane relativamente ai suddetti aspetti ed a selezionare quella che meglio lo descrive tra quattro possibili opzioni (in una scala da 0 a 3). Vengono poi sommati i punteggi ricavati dai diversi

item e si confronta il totale ottenuto con i valori soglia: un valore compreso tra 0 e 13 denota assenza di sintomi depressivi, tra 14 e 19 una depressione lieve, tra 20 e 28 una depressione moderata, tra 29 e 63 una depressione grave.

L'ultimo questionario ad essere proposto è stato lo STAI (State Trait Anxiety Inventory), in particolare nella forma Y1 (Spielberger et al., 1983), allo scopo di indagare la presenza di ansia di stato, intesa come sintomo percepito durante l'esecuzione del task. Il test si compone di 20 affermazioni su come si potrebbe sentire il soggetto nel momento della compilazione, ad esempio calmo, arrabbiato, nervoso o rilassato, a cui egli può rispondere secondo quattro possibilità presentate in forma di Scala Likert (da 1 che corrisponde a "per nulla" a 4 che corrisponde a "moltissimo").

2.2.2. Il Foraging Task

Nel presente studio ci siamo avvalsi di un task comportamentale da svolgere al computer, al fine di valutare se e come i soggetti tengano conto delle informazioni che ricevono dall'ambiente circostante per prendere decisioni ottimali rispetto a come agire di conseguenza. Esso consiste in un'esperienza di caccia nello spazio in cui il partecipante incontra diverse navicelle o prede, che può scegliere di catturare o meno con lo scopo di guadagnare il maggior numero di punti possibile. Le prede (Figura 2) sono quattro e si differenziano per forma, colore e valenza: si annoverano quelle *good* (Low Delay–High Reward, LDHR, navicella gialla), che forniscono una notevole ricompensa in termini di punti guadagnati a fronte di un tempo di cattura ridotto, le prede *bad* (High Delay–Low Reward, HDLR, navicella verde), le quali invece richiedono un intervallo di tempo superiore per la cattura per ottenere solo pochi punti, infine, si possono trovare due tipi di prede *intermediate*, delle quali una (High Delay–High Reward, HDHR, navicella viola) consente di ottenere molti punti ma solo dopo un discreto intervallo di tempo, mentre l'altra (Low Delay–Low Reward, LDLR, navicella rosa) permette di conquistare pochi punti ma in un tempo breve. I partecipanti non conoscono precedentemente la

valenza delle navicelle, ma la possono intuire nel corso dell'esecuzione del task. Esse appaiono in alto sullo schermo e, in 2 secondi, durante i quali i soggetti possono scegliere se catturarle o meno, si dirigono verso uno dei due quadrati posti sul desktop, uno a sinistra ed uno a destra. Nel caso in cui si scelga di prendere la preda, si deve premere sulla tastiera "N" se la navicella sta andando verso sinistra, "M" se verso destra prima che essa entri nel quadrato di cattura e finché non avrà smesso di lampeggiare così da poter visualizzare i punti che sono stati ottenuti. Se invece, il soggetto decide di non catturarla, con le stesse modalità deve premere il tasto opposto rispetto alla direzione della navicella, quindi in questo caso "M" se si dirige a sinistra, "N" se si dirige a destra. Qualora il partecipante sbaglia a premere il tasto o smetta di schiacciarlo prima che la preda venga catturata, compare sulla schermata un messaggio con scritto "MANCATA CATTURA" ed il gioco viene interrotto forzatamente per otto secondi senza che venga attribuita una penalità in termini di punteggio.

Prima che il task vero e proprio inizi, ai soggetti vengono spiegate le istruzioni e viene fatta svolgere una prova per valutare l'effettiva comprensione del compito, senza che si tenga conto dei punti totalizzati. Dopodiché si svolge la caccia vera e propria che si articola in due sessioni o livelli, da 12 minuti ciascuno, che hanno luogo in due ambienti o galassie differenti (Figura 2) e che compaiono ai partecipanti in ordine casuale: uno è l'ambiente *Rich*, in cui le navicelle *Good* si presentano con una frequenza superiore a quelle *Bad*, l'altro è quello *Poor*, dove le prede *Bad* superano in proporzione quelle *Good*.

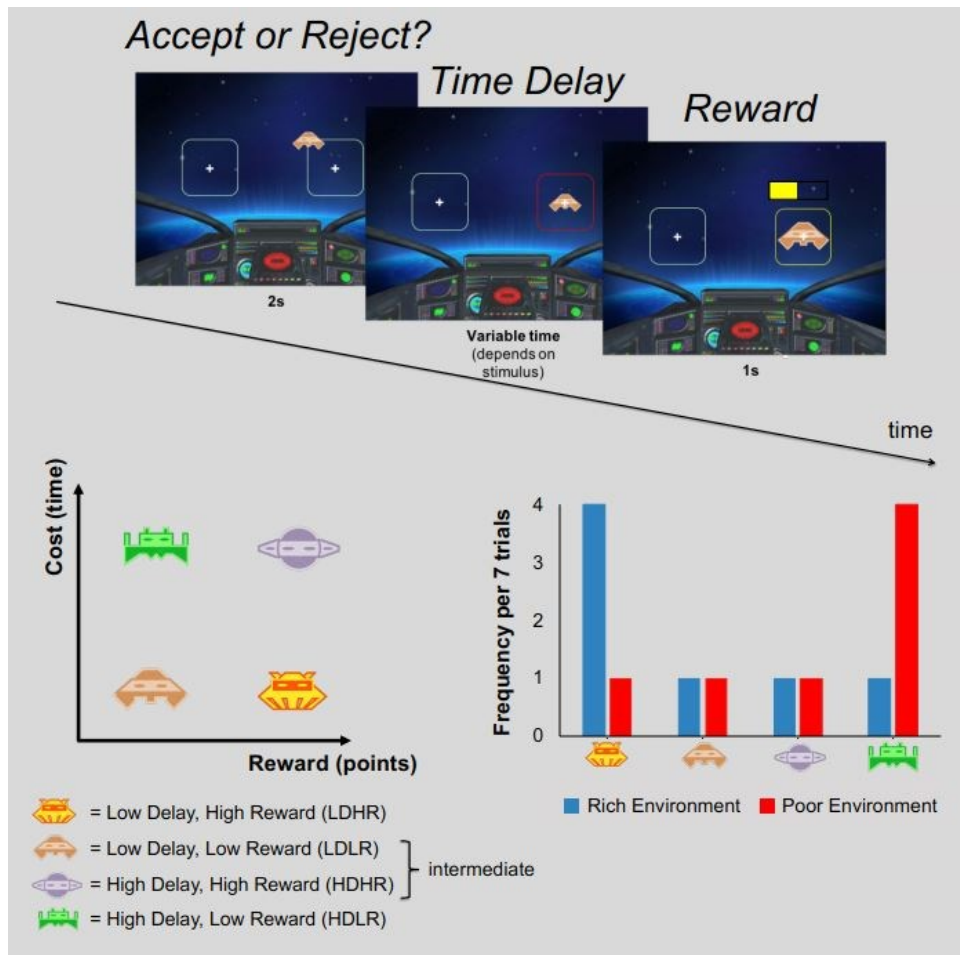


Figura2. Foraging Task: le fasi, i tipi di prede e la loro proporzione nei due ambienti (Garrett et Daw, 2020).

Come precedentemente sottolineato, in letteratura si osserva la presenza di un optimism bias nel modo in cui i soggetti elaborano le informazioni ricavate dall'ambiente circostante: se sono positive e in accordo con le loro credenze, vengono apprese più velocemente e le preferenze dell'individuo diventano più flessibili, invece, se sono considerate negative e, di conseguenza, l'ambiente sembra risultare peggiore in termini di possibilità offerte, risulta più difficile integrare questa conoscenza e si tenderà ad essere più perseveranti nelle scelte successive (Garrett et Sharot, 2017). Questa differenza sembra essere sostenuta da dati provenienti dalle ricerche in neuroscienze: Moutsiana et al. (2015) hanno evidenziato attraverso un compito di imaging comportamentale come alla base dei due processi vi siano due diversi meccanismi neurali. In particolare, quando le informazioni vengono

considerate a valenza positiva, aumenta la connettività anatomica tra sistema frontale sinistro e materia bianca sottocorticale, soprattutto tra giro frontale inferiore (IFG) sinistro ed amigdala sinistra, ippocampo, putamen, pallido, talamo e corteccia insulare, aspetto associato a cambiamenti maggiori nelle credenze. Quando invece, le informazioni apprese vengono valutate come negative, l'accresciuta connettività tra IFG sinistro e putamen sinistro, pallido e corteccia insulare è correlata ad un ridotto cambiamento nelle opinioni, e quindi, ad una maggiore perseveranza.

Per questi motivi, è ragionevole ipotizzare che i soggetti sani, durante lo svolgimento del task, una volta appresa la valenza dell'ambiente in cui si trovano:

1. nell'ambiente ricco si dimostrino più selettivi preferendo la cattura di prede *Good* a scapito delle *Intermediate* o delle *Bad*, in quello povero invece, si "accontentino" anche delle navicelle *Intermediate*, data la scarsa presenza di quelle *Good* (Figura 3),

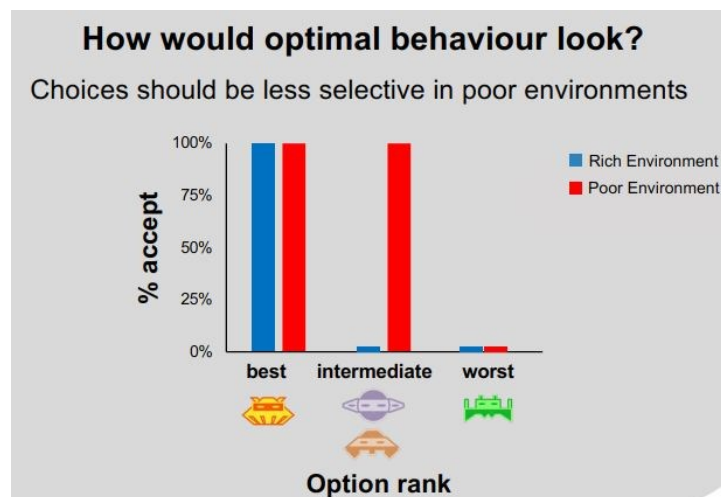


Figura3. Le scelte dovrebbero essere meno selettive nell'ambiente povero (Garrett et Daw, 2020).

2. mostrino una forma di apprendimento trial-by-trial, ovvero quando incontrano una preda *Good* tendono ad ignorare le successive *Intermediate* o *Bad* ma, quando appare una preda *Bad*, è maggiore la probabilità che non ignorino una *Intermediate* nel caso in cui compaia subito dopo (Figura 4);

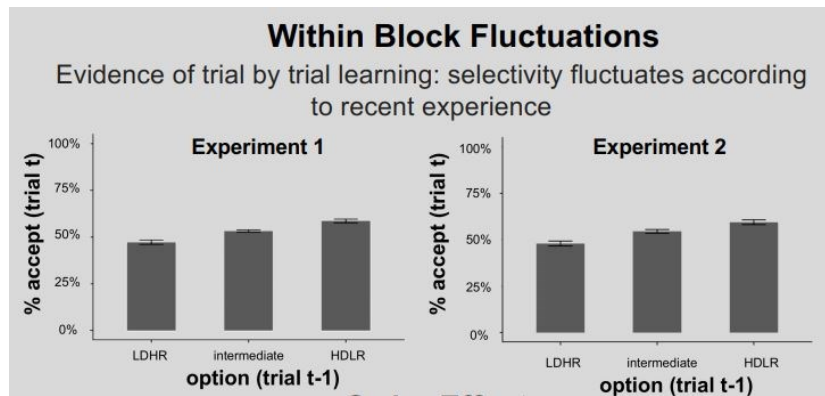


Figura 4. Selettività basata sull'esperienza precedente (Garrett et Daw, 2020).

- manifestino un apprendimento per ambiente, dimostrato dal fatto che, nel passaggio da un livello all'altro, in particolare da ambiente povero a ricco, apprendono subito questa informazione e cominciano a cacciare quasi esclusivamente prede *Good*. Quando invece il passaggio avviene nel modo inverso, continuano a catturare navicelle *Good*, come se l'informazione derivante dall'ambiente venisse più difficilmente appresa (Figura 5).

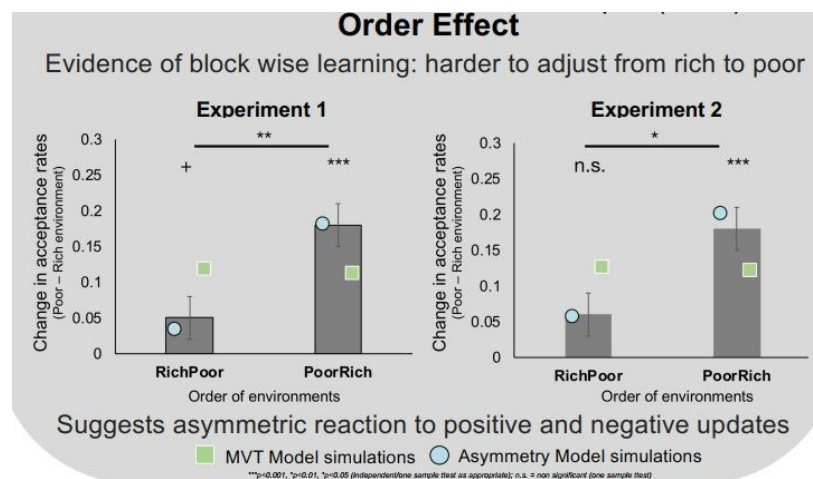


Figura 5. Blockwise learning: difficoltà nel passaggio da un ambiente ricco a povero (Garrett et Daw, 2020).

Tali ipotesi sono state verificate attraverso due variabili: *Delay*, il ritardo legato alla cattura della preda, e *Reward*, il punteggio ottenuto dalla cattura stessa, che definiscono la valenza (*Good*, *Intermediate* e *Bad*) della preda e l'ambiente (Rich e Poor).

3. Analisi statistica

3.1 Estrazione dei parametri dal Foraging task

Il task ha una durata di 24 minuti ed è suddiviso in due blocchi che rappresentano l'alternanza dei due diversi ambienti (i.e. ricco e povero). Ciascun blocco presenta numeri diversi di trial bilanciati, come indicato in Tabella 1. Dal momento che il tempo intermedio dipende dal tipo di preda catturata, quindi più lungo nel caso di quelle bad, i blocchi dell'ambiente povero saranno più lunghi di quelli dell'ambiente ricco, a causa della maggior proporzione di prede bad, ed al fine di mantenere costante il numero dei target. Sono state quindi estratte per ogni partecipante le informazioni su una base trial by trial secondo i seguenti criteri:

Sub_n	1	1	1	1
Trail_index	1	2	3	4
Trial_index_per_block	1	2	3	4
Block	0	0	0	0
Rank	1	2	3	4
Reward	80	20	80	20
Delay	2	2	8	8
Profitability	40	10	10	2,5
Approach_avoid	0	1	0	NaN
Missed	0	0	0	1
Order_condition	2	2	2	2
RT	1.02	0.71	0.78	1.44
Approach_dir	-1	1	1	-1
Background	1	1	1	1

Tabella 1. Estrazione dei parametri dal task

Note.

- *Sub_n* indica il numero assegnato al soggetto reclutato,
- *Trail_index* indica il numero di trial (navicelle) comparse durante il task,
- *Trial_index_per_block* indica il numero di trial per ogni blocco (ambiente): 150 in quello *rich*, 160 in quello *poor*,
- *Block* indica l'ambiente in cui ci si trova: 0 per il *rich*, 1 per il *poor*,
- *Rank* indica il tipo di trial che si è presentato: 1 per LDHR o *best*, 2 per LDLR o *intermediate*, 3 per HDHR o *intermediate*, 4 per HDLR o *bad*,
- *Reward* indica il valore del trial: 80 per HR, 20 per LR,
- *Delay* indica il tempo di cattura del trial: 2 per LD, 8 per HD,
- *Profitability* indica il punteggio che si ottiene se si cattura il trial ed è di tre tipi: 40 per i *best*, 10 per gli *intermediate*, 2,5 per i *bad*,
- *Approach_avoid* indica se il soggetto ha rifiutato (0) o accettato (1) il trial oppure se non ha compiuto alcuna scelta (NaN),
- *Missed* indica i trial per i quali il soggetto non ha fatto alcuna scelta (i NaN precedentemente citati),
- *Order_condition* indica l'ordine in cui si presentavano gli ambienti (nel nostro caso sempre prima *rich* e poi *poor*, ovvero 2),
- *RT* indica il tempo di reazione, i secondi impiegati dal soggetto per scegliere se catturare o meno il trial presentatosi,
- *Approach_dir* indica la direzione del trial, ovvero il target verso cui si dirigeva (-1 se a sinistra, 1 se a destra),
- *Background* indica l'ambiente in cui il soggetto si trovava, indicato da due colori diversi nello sfondo dello schermo di gioco (1 se rosa, 2 se azzurro).

3.2 Analisi dei dati

L'estrazione dei dati e le analisi sono state svolte con i programmi Matlab (R2019a) e SPSS (27.0).

Cleaning the data

Per ciascun partecipante è stato conteggiato il numero di trial mancanti, codificati come NaN nella variabile di accept/reject, nell'ambiente *poor* (block = 0) e in quello *rich* (block = 1).

A seguire, lo script in cui *dat* indica il database, *block* definisce l'ambiente (0 per il *poor*, 1 per il *rich*), *rank* designa il tipo di trial (1 per LDHR, 2 per LDLR, 3 per HDHR, 4 per HDLR); la risposta del soggetto, invece, è codificata dalla variabile *approach_avoid*, in cui 0 = reject e 1 = accept.

```
for sub = 1:length(sub_no)

dat_tmp = dat(find(dat.sub_no==sub_no(sub)), :);

dat_poor = dat_tmp(find(dat_tmp.block==0),:);

missed_poor=sum(isnan(dat_poor.approach_avoid));

dat_rich = dat_tmp(find(dat_tmp.block==1),:);

missed_rich=sum(isnan(dat_rich.approach_avoid));

missed=sum(isnan(dat_tmp.approach_avoid));

err_acc = sum(dat_tmp.force_trial==1 & dat_tmp.approach_avoid==0);

err_rej = sum(dat_tmp.force_trial==1 & dat_tmp.approach_avoid==1);

t_missed(sub,:) = [sub missed];

t_miss_poor(sub,:) = [sub missed_poor];
```

```
t_miss_rich(sub,:) = [sub missed_rich];
```

```
t_err_acc(sub,:) = [sub err_acc];
```

```
t_err_rej(sub,:) = [sub err_rej];
```

```
end
```

Calcolo dell'acceptance rate nelle tre condizioni nei due ambienti

Controlli e pazienti sono stati confrontati con un test del chi–quadrato per le variabili categoriali e con un t–test per quelle continue.

Al fine di testare l'obiettivo primario, sono prima state indagate le differenze nei due gruppi per quanto riguarda il tasso di accettazione delle prede (accept vs reject). Per fare ciò, è stata calcolata per ogni soggetto la percentuale di trials accettati in ogni condizione (*acceptance rate*), per cui

Percentuale trials accettati = n° trials accettati/n° trials totali.

Da questo calcolo sono stati esclusi i primi 20 trials di ciascun soggetto in entrambi gli ambienti, dal momento che fra questi si rilevava il maggior numero di trial mancanti poiché i partecipanti non avevano ancora ben appreso il meccanismo del task.

Segue lo script in cui *dat* indica il database, *block* definisce l'ambiente (0 per il *poor*, 1 per il *rich*), *rank* designa il tipo di trial (1 per LDHR, 2 per LDLR, 3 per HDHR, 4 per HDLR); la risposta del soggetto, invece, è codificata dalla variabile *approach_avoid*, in cui 0 = reject e 1= accept.

```
dat = dat(all(~isnan((dat.approach_avoid)),2),:);
```

```
for sub = 1:length(sub_no)
```

```
dat_tmp = dat(find(dat.sub_no==sub_no(sub)), :);
```

LDHR_acc_poor = sum(dat_tmp.block==0 & dat_tmp.rank==1 & dat_tmp.approach_avoid==1 & dat_tmp.force==0)

LDLR_acc_poor = sum(dat_tmp.block==0 & dat_tmp.rank==2 & dat_tmp.approach_avoid==1 & dat_tmp.force==0)

HDHR_acc_poor = sum(dat_tmp.block==0 & dat_tmp.rank==3 & dat_tmp.approach_avoid==1 & dat_tmp.force==0)

HDLR_acc_poor = sum(dat_tmp.block==0 & dat_tmp.rank==4 & dat_tmp.approach_avoid==1 & dat_tmp.force==0)

LDHR_tot_poor = sum(dat_tmp.block==0 & dat_tmp.rank==1 & dat_tmp.force==0)

LDLR_tot_poor = sum(dat_tmp.block==0 & dat_tmp.rank==2 & dat_tmp.force==0)

HDHR_tot_poor = sum(dat_tmp.block==0 & dat_tmp.rank==3 & dat_tmp.force==0)

HDLR_tot_poor = sum(dat_tmp.block==0 & dat_tmp.rank==4 & dat_tmp.force==0)

LDHR_acc_rich = sum(dat_tmp.block==1 & dat_tmp.rank==1 & dat_tmp.approach_avoid==1 & dat_tmp.force==0)

LDLR_acc_rich = sum(dat_tmp.block==1 & dat_tmp.rank==2 & dat_tmp.approach_avoid==1 & dat_tmp.force==0)

HDHR_acc_rich = sum(dat_tmp.block==1 & dat_tmp.rank==3 & dat_tmp.approach_avoid==1 & dat_tmp.force==0)

HDLR_acc_rich = sum(dat_tmp.block==1 & dat_tmp.rank==4 & dat_tmp.approach_avoid==1 & dat_tmp.force==0)

LDHR_tot_rich = sum(dat_tmp.block==1 & dat_tmp.rank==1 & dat_tmp.force==0)

```

LDLR_tot_rich = sum(dat_tmp.block==1 & dat_tmp.rank==2 & dat_tmp.force==0 )

HDHR_tot_rich = sum(dat_tmp.block==1 & dat_tmp.rank==3 & dat_tmp.force==0 )

HDLR_tot_rich = sum(dat_tmp.block==1 & dat_tmp.rank==4 & dat_tmp.force==0 )

t_acc_poor(sub,:) = [sub LDHR_acc_poor LDLR_acc_poor HDHR_acc_poor HDLR_acc_poor];

t_tot_poor(sub,:) = [sub LDHR_tot_poor LDLR_tot_poor HDHR_tot_poor HDLR_tot_poor];

t_acc_rich(sub,:) = [sub LDHR_acc_rich LDLR_acc_rich HDHR_acc_rich HDLR_acc_rich];

t_tot_rich(sub,:) = [sub LDHR_tot_rich LDLR_tot_rich HDHR_tot_rich HDLR_tot_rich];

end

```

La differenza dell'acceptance rate in ambiente ricco vs povero è stata poi confrontata con una ANOVA a misure ripetute 3*2 (variabili within, in cui 2 rappresenta il tipo di ambiente, *rich* vs *poor*, e 3 la valenza della preda, *best*, *intermediate* o *bad*) con il gruppo diagnostico come variabile between (pazienti SUD e/o AUD vs controlli sani).

Infine, sono state calcolate tre variabili Δ :

- Δ good= acceptance rate *good* in ambiente *rich* – acceptance rate *good* in ambiente *poor*,
- Δ intermediate= acceptance rate *intermediate* in ambiente *rich* – acceptance rate *intermediate* in ambiente *poor*,
- Δ bad= acceptance rate *bad* in ambiente *rich* – acceptance rate *bad* in ambiente *poor*.

Sono state quindi effettuate correlazioni tra queste variabili Δ , i diversi acceptance rate e le variabili socio-demografiche e cliniche considerate.

4. Risultati

4.1 Dati del campione

Complessivamente sono stati reclutati 80 soggetti, di cui 44 controlli sani e 36 pazienti con Disturbo da Uso di Sostanze (SUD) e/o Disturbo da Uso di Alcol (AUD), nei quali sono state prese in esame variabili socio-demografiche e cliniche

Dal test del chi-quadrato è emerso che i due gruppi differiscono per:

- genere ($\chi^2= 17,43$; $p= 0,00$), in quanto nei controlli maschi e femmine risultano proporzionati, mentre nei pazienti è maggiore la percentuale di maschi,
- situazione lavorativa ($\chi^2= 14,0$; $p= 0,00$), poiché si nota una maggiore quantità di pazienti disoccupati rispetto ai controlli,
- familiarità ($\chi^2= 4,56$; $p= 0,05$), con i pazienti che presentano una maggiore familiarità per dipendenza o altri disturbi psichici rispetto ai controlli (Tabella 2).

		Controlli (n=44)	Pazienti SUD e/o AUD (n=36)	χ^2	p - value
Genere	<i>Maschio</i>	21 (47,7%)	33 (91,7%)	17,43	0,00
	<i>Femmina</i>	23 (52,3,5%)	3 (8,3%)		
Situazione professionale	<i>Disoccupato</i>	1 (2,3%)	12 (33,3%)	14,0	0,00
	<i>Occupato</i>	41 (93,2%)	23 (63,9%)		
	<i>Pensionato</i>	2 (4,5%)	1 (2,8%)		
Familiarità per disturbi psichici	<i>Nessuna</i>	39 (88,6%)	25 (69,4%)	4,56	0,05
	<i>Presente</i>	5 (11,4%)	11 (30,6%)		

Tabella 2. Caratteristiche del campione, test del chi-quadrato.

Il t-test invece, ha mostrato (Tabella 3) delle differenze nei due gruppi per quanto riguarda età ($t=-4,09$; $p=0,00$), scolarità ($t=9,86$; $p=0,00$) e, in riferimento ai questionari autosomministrati, nelle scale BDI_TOT ($t=-3,92$; $p=0,00$) e UPPS_TOT ($t=2,93$; $p=0,00$) e nelle sottoscale UPPS-s1 ($t=3,8$; $p=0,00$) e UPPS-s2 ($t=2,94$; $p=0,00$).

	Controlli (n=44), media ± sd	Pazienti SUD e/o AUD (n=36), media ± sd	t	p - value
Età	29,77 ± 10,999	39,89 ± 11,034	-4,09	0,00
Scolarità (anni)	15,61 ± 2,18042	9,63 ± 3,05336	9,86	0,00
BDI_TOT	7,2273 ± 5,96838	14,6389 ± 9,97469	-3,92	0,00
UPPS_TOT	46,7273 ± 5,82841	42,5 ± 7,09728	2,93	0,00
UPPS-1	11,1818 ± 2,18103	8,6111 ± 3,54786	3,8	0,00
UPPS-2	11,4318 ± 2,83990	9,5556 ± 2,84298	2,94	0,00

Tabella 3. Caratteristiche del campione, t-test.

Si riportano infine in Tabella 4 e 5 alcune variabili cliniche relative ai pazienti. Essi si distinguono principalmente per la diagnosi ricevuta: la maggior parte (17 pazienti, il 47,2%) assume più sostanze, 9 (25%) oppioidi, 6 (16,7%) fanno uso di stimolanti e 4 (11,1%) hanno ricevuto diagnosi di Disturbo da Uso di Alcol. Varia anche la modalità di assunzione delle sostanze: queste sono per lo più fumate (30,6%) o iniettate (27,8%), ma è presente anche una percentuale minore di pazienti che le inalano (16,7%) o che le assumono in diverse modalità (13,9%). Una percentuale di pazienti inferiore alla metà si avvale di una terapia sostitutiva, con metadone (22,2%) o con buprenorfina (19,4%), o di una avversivante (solo 2 pazienti, il 5,6%). Si osserva anche la presenza di un'altra terapia farmacologica in alcuni pazienti: 4 (11,1%) fanno uso di antidepressivi, 5 (13,9%) di benzodiazepine e 1 (2,8%) di antipsicotici.

		Frequenza (percentuale)
Diagnosi SERDP	<i>Oppioidi</i>	9 (25%)
	<i>Alcol</i>	4 (11,1%)
	<i>Stimolanti</i>	6 (16,7 %)
	<i>Poliabuso</i>	17 (47,2%)
Modalità di assunzione	<i>Fumata</i>	11 (30,6%)
	<i>Iniettata</i>	10 (27,8%)
	<i>Inalata</i>	6 (16,7%)
	<i>Plurima</i>	5 (13,9%)
Terapia sostitutiva	<i>Assente</i>	21 (58,3%)
	<i>Con metadone</i>	8 (22,2%)
	<i>Con buprenorfina</i>	7 (19,4%)
Terapia avversivante	<i>Assente</i>	32 (88,9%)
	<i>Presente</i>	2 (5,6%)
	<i>Mancante</i>	2 (5,6%)
Assunzione di altra terapia farmacologica	<i>Antidepressivi</i>	4 (11,1%)
	<i>Antipsicotici</i>	1 (2,8%)
	<i>Benzodiazepine</i>	5 (13,9%)

Tabella 4. Variabili cliniche nei pazienti SUD e/o AUD.

	Media ± sd
Età di esordio	23,44 ± 11,241
Anni di malattia	16,06 ± 11,166
Età al primo trattamento	31,11 ± 14,198
Dosaggio metadone	52,5 ± 20
Dosaggio buprenorfina	15,5 ± 26,29
Intervallo libero da sostanze (in settimane)	36,6250 ± 78,77254

Tabella 5 Variabili cliniche nei pazienti SUD e/o AUD.

4.2 Acceptance rate

Dal t-test effettuato sul campione complessivo sono emerse delle differenze significative nei valori di acceptance rate dei due gruppi (Tabella 6). In particolare, varia l'acceptance rate delle prede good in generale ($t=-2,28$; $p=0,03$), e di quelle good nell'ambiente *rich* ($t=-2,3$; $p=0,02$) e *poor* ($t=-2,47$; $p=0,02$) ma non di quelle intermedie ($t=-1,59$, $p=0,12$) o bad ($t=1,09$, $p=0,28$) in generale.

	Controlli (media ± sd)	Pazienti (media ± sd)	t	p-value
AR good	0,7330 ± 0,25183	0,8620 ± 0,25104	-2,28	0,03
AR intermediate	0,6247 ± 0,26139	0,7202 ± 0,27447	-1,59	0,12
AR bad	0,5196 ± 0,33917	0,4266 ± 0,41043	1,09	0,28
AR good in ambiente rich	0,7325 ± 0,25230	0,8639 ± 0,25767	-2,3	0,02
AR intermediate in ambiente rich	0,5984 ± 0,28385	0,6734 ± 0,34001	-1,08	0,29
AR bad in ambiente rich	0,5092 ± 0,35844	0,3901 ± 0,43441	1,3	0,2
AR good in ambiente poor	0,7153 ± 0,19656	0,8528 ± 0,27353	-2,47	0,02
AR intermediate in ambiente poor	0,6561 ± 0,27885	0,7711 ± 0,26490	1,86	0,07
AR bad in ambiente poor	0,5153 ± 0,34510	0,4077 ± 0,41385	1,23	0,22

Tabella 6. Acceptance rate (AR).

L'ANOVA a misure ripetute non ha evidenziato un effetto sull'acceptance rate da parte del gruppo (F=0,65; p=0,42), quindi pazienti e controlli non si differenziano significativamente nella quantità di prede scelte globalmente in relazione alla diagnosi. Sembra esserci invece un effetto della valenza della preda (F=40,7; p=0,00): l'acceptance rate per le prede good è infatti significativamente

maggiore rispetto a quello delle prede intermedie, a sua volta maggiore di quello delle prede bad (valore medio $0,785 > 0,660 > 0,438$ con $p=0,00$; Grafico 1).

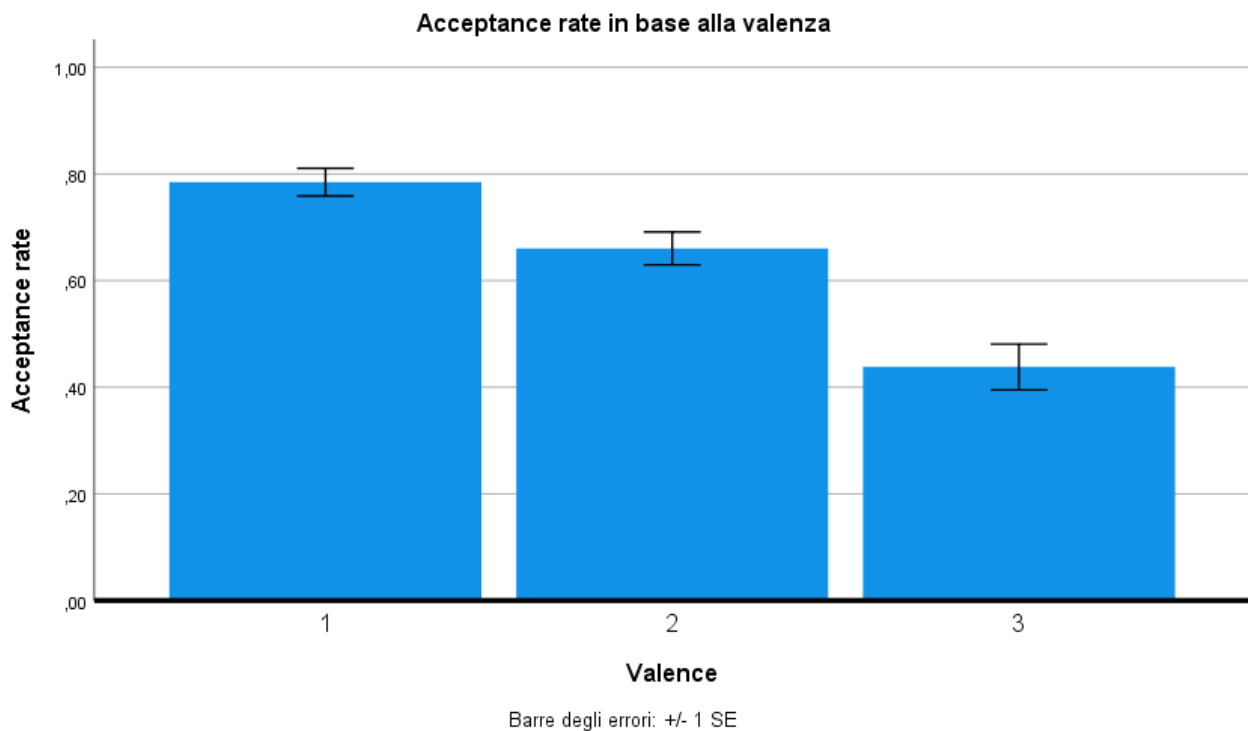


Grafico 1. Acceptance rate in base alla valenza. Sull'asse X è rappresentata la valenza della preda (1= good, 2= intermediate, 3= bad), mentre sull'asse Y si trova l'acceptance rate in percentuale.

Inoltre, è emersa un'interazione significativa tra valenza della preda e gruppo diagnostico ($F=6,09$; $p=0,00$), per cui sia all'interno del gruppo dei controlli che dei pazienti vengono accettate maggiormente le prede good poi le intermedie ed infine le bad, ed i pazienti tendono ad accettare le prede good in misura significativamente maggiore ($p=0,01$) rispetto ai controlli (Grafico 2).

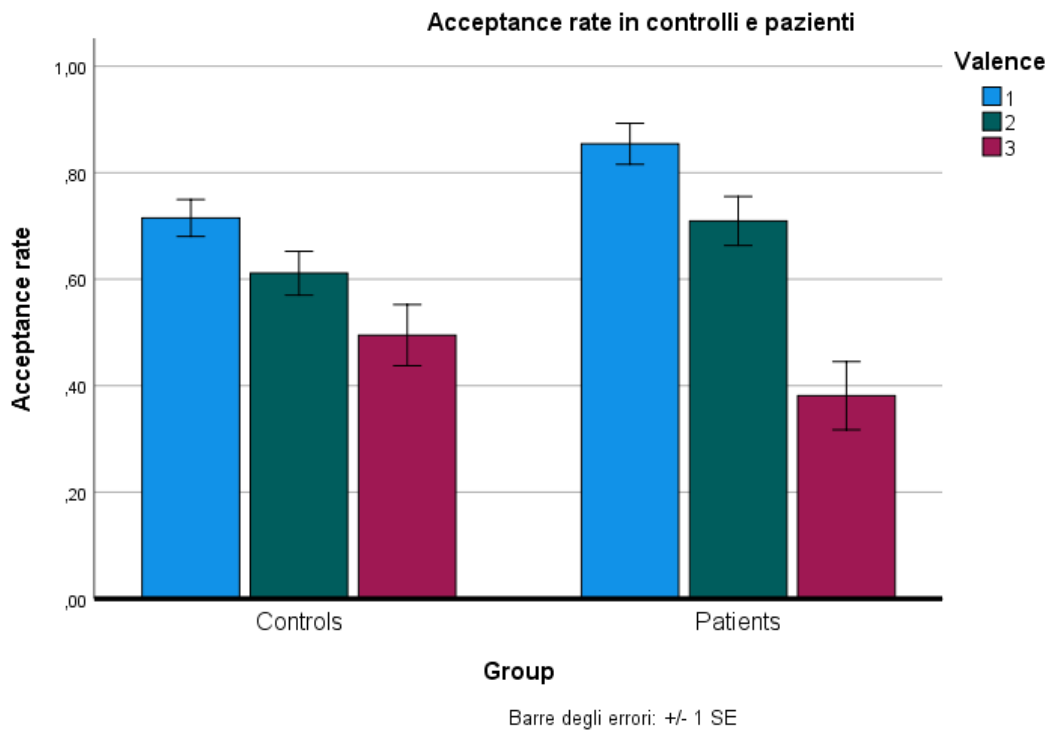


Grafico 2. Acceptance rate nei due gruppi in base alla valenza. Sull'asse X sono rappresentati i due gruppi, mentre sull'asse Y l'acceptance rate in percentuale. La valenza della preda è indicata da 1 (good), 2 (intermediate) e 3 (bad).

Con un'ANOVA a misure ripetute è stato inoltre riscontrato un effetto dell'ambiente sull'acceptance rate ($F=5,63$; $p=0,02$): quest'ultimo risulta infatti essere più alto nell'ambiente poor, quindi tutti i soggetti tendono ad accettare maggiormente le prede in questo ambiente piuttosto che in quello rich (Grafico 3).

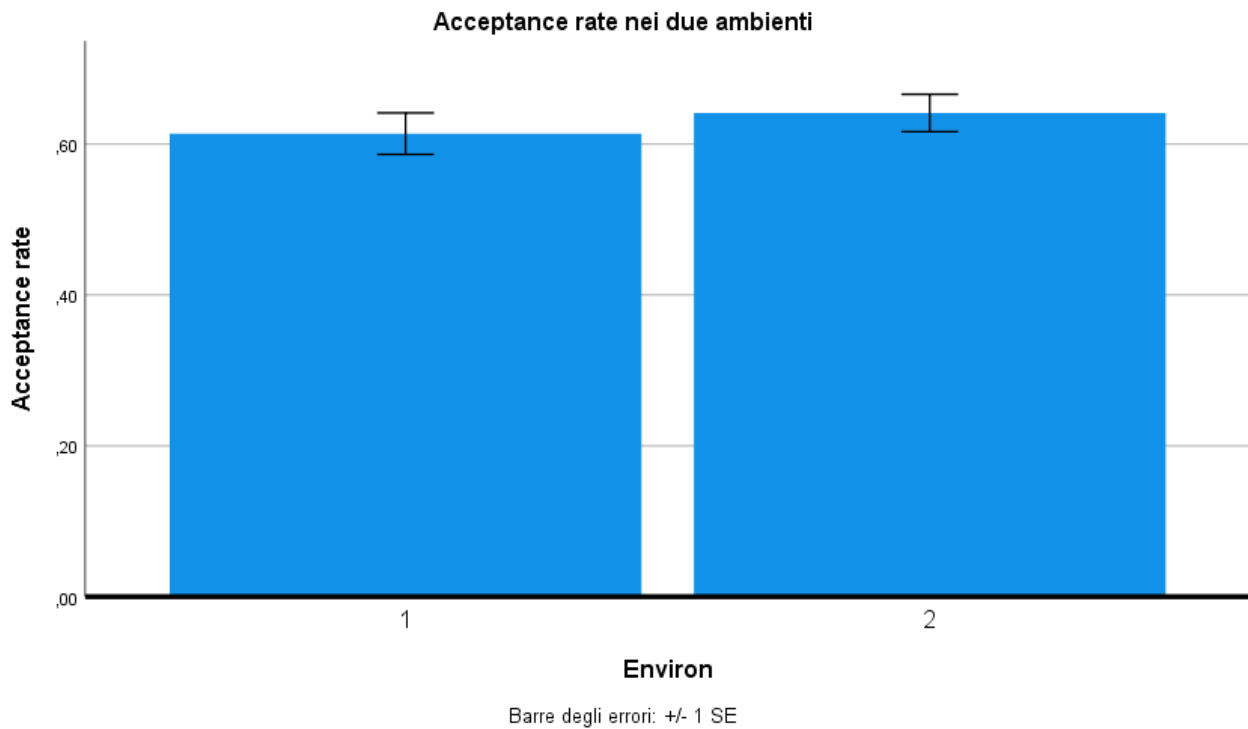


Grafico 3. Acceptance rate nei due ambienti. Sull'asse X è rappresentato l'ambiente (1= rich, 2= poor), su quello delle Y l'acceptance rate in percentuale.

Per di più è emerso un effetto dato dall'interazione tra ambiente e valenza della preda ($F=4,57$; $p=0,01$) tale per cui in entrambi i gruppi in generale vi è la tendenza ad accettare maggiormente navicelle del tipo intermedie nell'ambiente poor rispetto che in quello rich (valore medio 0,702 vs 0,618 con $p=0,00$; Grafico 4).

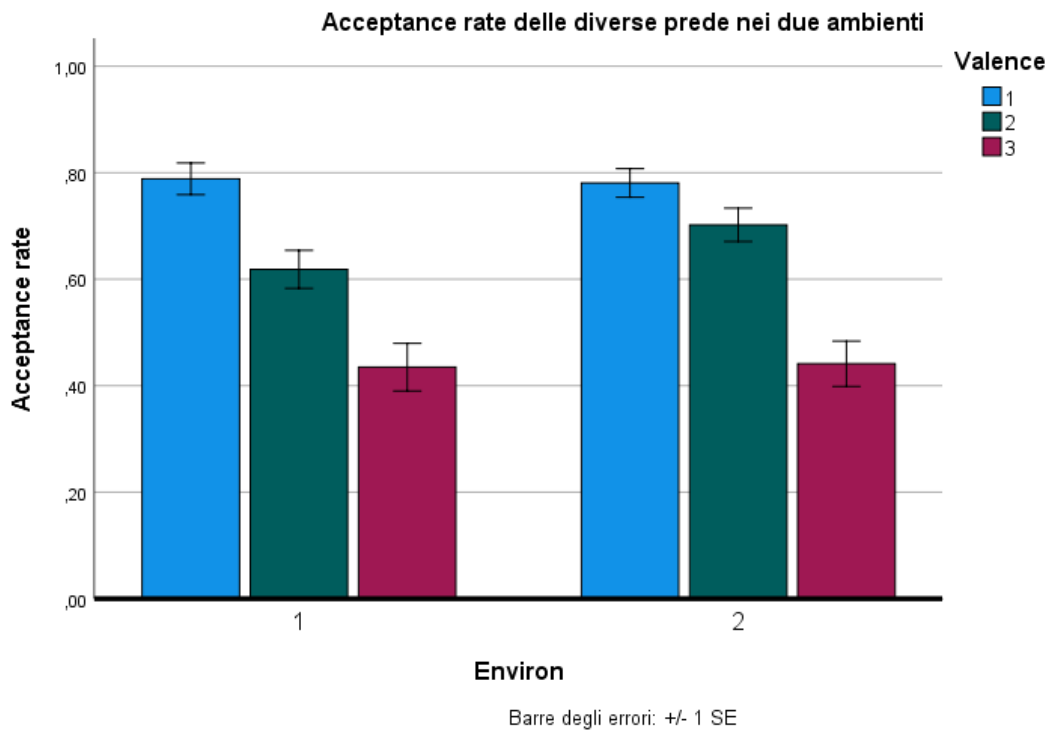


Grafico 4. Acceptance rate nei due ambienti delle diverse prede. Sull'asse X vengono rappresentati i due ambienti (1= rich, 2= poor), sull'asse Y si trova l'acceptance rate in percentuale. La valenza della preda è indicata da 1 (good), 2 (intermediate) e 3 (bad).

Non sono state trovate invece interazioni significative tra ambiente e gruppo ($F=1,54$; $p=0,22$) né tra valenza della preda, ambiente e gruppo ($F=0,24$; $p=0,79$) sull'acceptance rate.

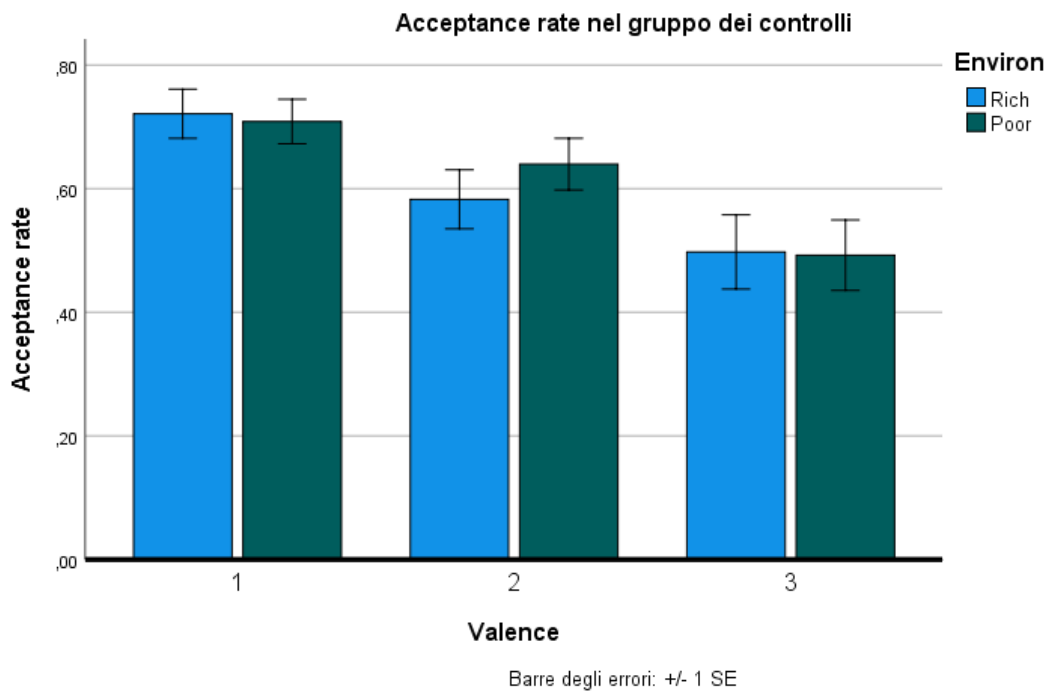


Grafico 5. Acceptance rate nel gruppo dei controlli in base alla valenza, distinto per ambiente. Sull'asse delle X è riportato il valore dell'invasore (1=good, 2=intermediate, 3=bad), sull'asse delle Y è riportato l'acceptance rate. In azzurro è rappresentato l'ambiente rich, in verde scuro l'ambiente poor.

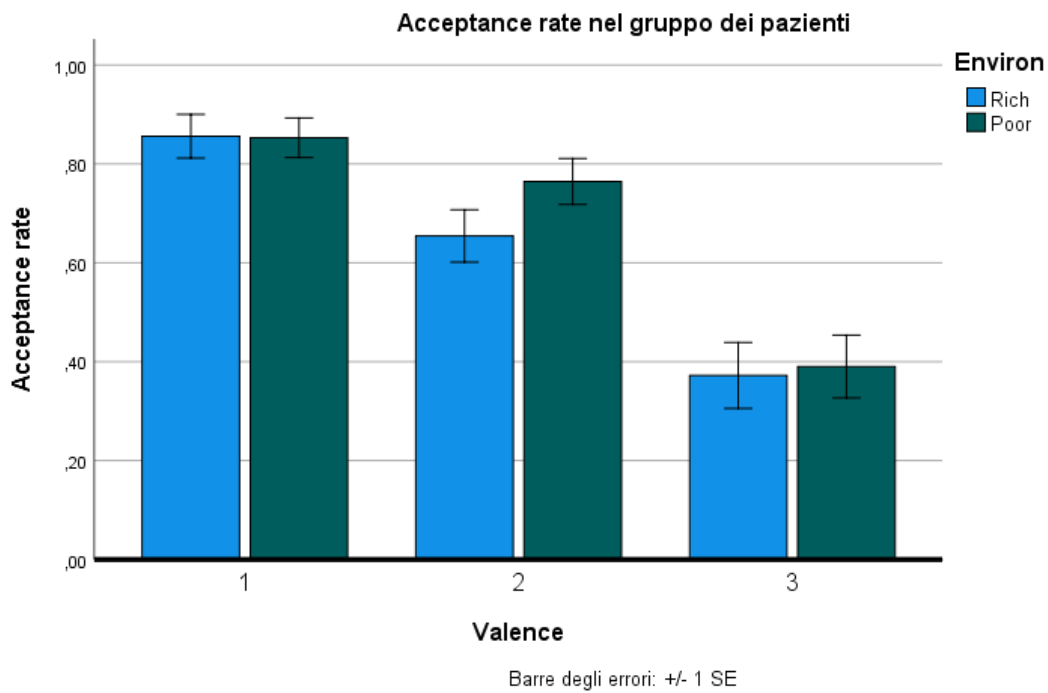


Grafico 6. Acceptance rate nel gruppo dei pazienti in base alla valenza, distinto per ambiente. Sull'asse delle X è riportato il valore dell'invasore (1=good, 2=intermediate, 3=bad), sull'asse delle Y è riportato l'acceptance rate. In azzurro è rappresentato l'ambiente rich, in verde scuro l'ambiente poor.

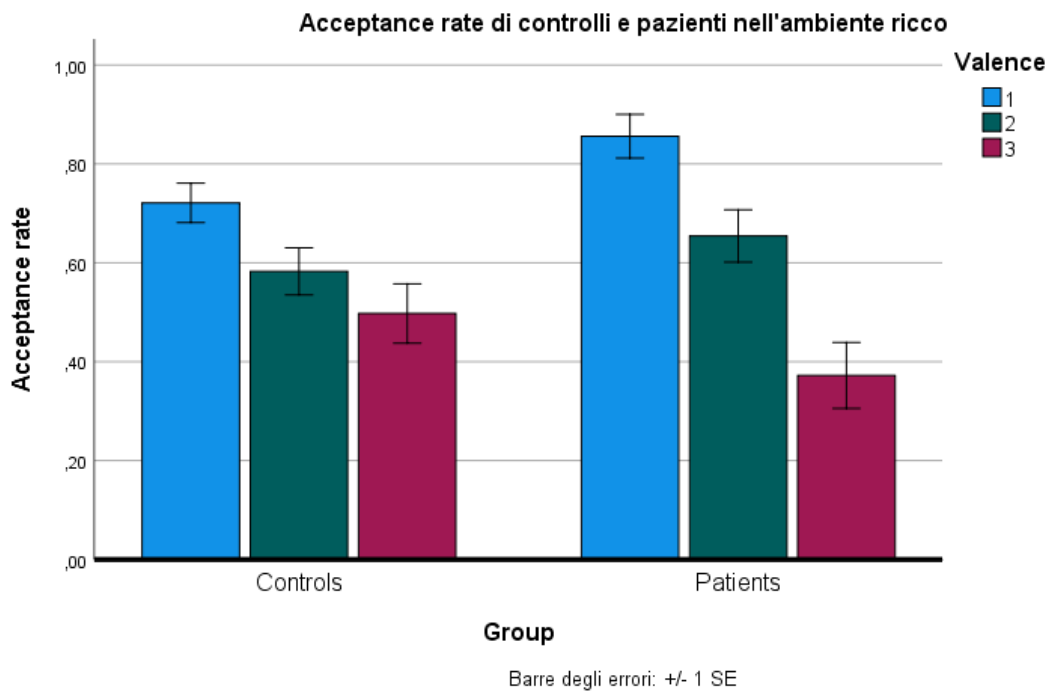


Grafico 7. *Acceptance rate nell'ambiente ricco in base alla valenza della preda (1=good, 2=intermediate e 3=bad), distinto per gruppo (controls e patients). Sull'asse delle X il gruppo (controls e pazienti), sull'asse delle Y l'acceptance rate.*

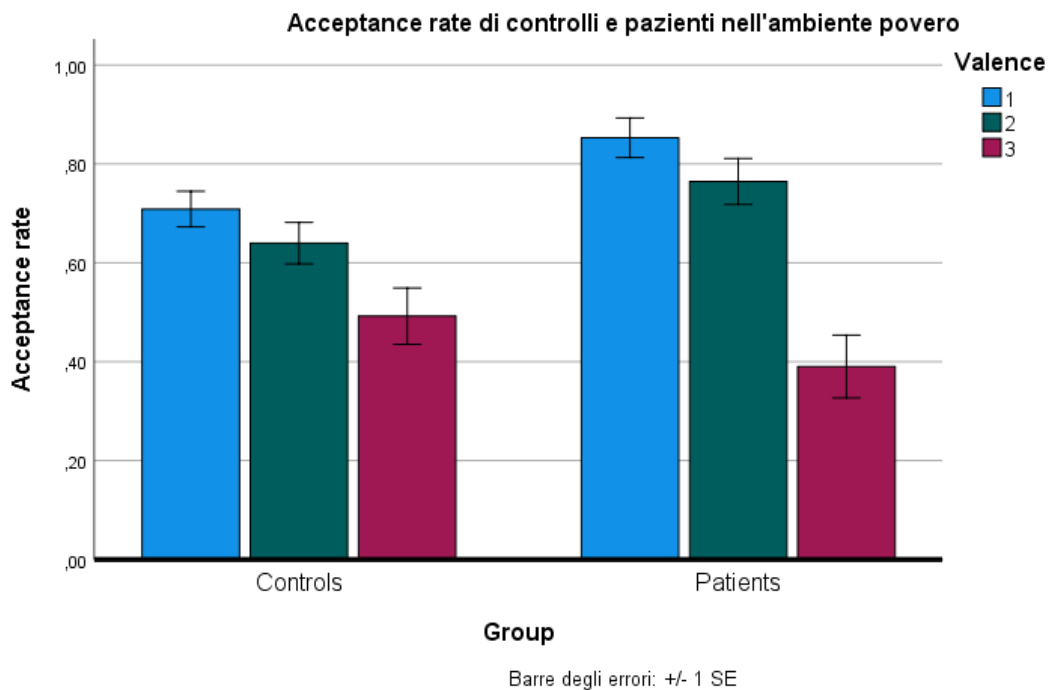


Grafico 8. *Acceptance rate nell'ambiente povero in base alla valenza della preda (1=good, 2=intermediate e 3=bad), distinto per gruppo (controls e patients). Sull'asse delle X il gruppo (controls e patients), sull'asse delle Y l'acceptance rate.*

È possibile infatti che la mancanza di interazione a tre vie sia dovuta all'esigua numerosità campionaria.

Anche l'aggiunta nelle analisi di covariate, ossia quelle le variabili che differivano nei due gruppi come ad esempio genere, situazione lavorativa e familiarità per disturbi psichici, non ha determinato cambiamenti nell'acceptance rate.

4.3 Associazioni tra acceptance rate, variabili socio–demografiche e cliniche

Dall'analisi delle correlazioni tra i diversi acceptance rate, i Δ , ovvero le differenze dell'acceptance rate delle prede (good, intermediate e bad) nei due ambienti (rich e poor), e le variabili socio–demografiche e cliniche si è osservato che:

- l'età dei soggetti correla positivamente con l'acceptance rate delle prede good in entrambi gli ambienti ($r=0,335$; $p=0,00$ nel rich e $r=0,3$; $p=0,00$ nel poor), quindi all'aumentare dell'età sia pazienti che controlli tendono ad accettare maggiormente prede good,
- la scolarità correla negativamente con l'acceptance rate delle prede good nell'ambiente poor ($r=-0,257$; $p=0,02$), così che più sono gli anni di istruzione minore è la tendenza ad accettare prede good nell'ambiente poor,
- gli anni di malattia nei pazienti si associano positivamente all'acceptance rate delle prede good nell'ambiente rich ($r=0,34$; $p=0,04$), quindi quanto più tempo è passato dalla diagnosi, tanto più il paziente tenderà a catturare prede good nell'ambiente rich,
- l'età d'esordio correla negativamente con la sottoscala UPPS-s3, quella relativa alla mancanza di premeditazione ($r=-0,397$; $p=0,02$), per cui maggiore è l'età del soggetto minore è il punteggio ottenuto nel suddetto questionario.

Per quanto riguarda le correlazioni con i questionari autosomministrati è emerso che:

- la scala BDI correla negativamente con l'acceptance rate delle prede bad nell'ambiente poor ($r=-0,235$; $p=0,04$), quindi maggiori sono i sintomi depressivi, minore è la probabilità di accettare una preda bad nell'ambiente poor,
- la scala UPPS, complessivamente, correla in modo positivo con i Δ intermediate ($r=0,22$; $p=0,05$) e bad ($r=0,22$; $p=0,05$), ovvero all'aumentare dell'impulsività nel soggetto, aumenta anche la differenza delle prede intermediate o bad che lo stesso accetta nei due diversi ambienti. In particolare, le sottoscale UPPS-s1 e s2, relative all'urgenza negativa e positiva

rispettivamente, correlano con il Δ bad ($r=0,38$; $p=0,00$ per $s1$ e $r=0,24$; $p=0,03$ per $s2$), quindi quanto più un soggetto tende ad agire in maniera avventata in contesti emotivi sia negativi che positivi, tanto maggiore sarà il divario tra le prede bad che accetta nell'ambiente rich e in quello poor. Invece la sottoscala UPPS 4, mancanza di perseveranza, correla positivamente con il Δ intermediate ($r=0,24$; $p=0,04$), quindi maggiore è la difficoltà che il soggetto impiega a mantenere la concentrazione in un compito ritenuto difficile e noioso, maggiore sarà la differenza nelle prede intermediate accettate nei due ambienti.

5. Discussione

L'obiettivo del presente studio consiste nel valutare in un task di foraging la presenza di eventuali differenze nel processo di decision-making tra controlli sani e pazienti che hanno ricevuto diagnosi di Disturbo da Uso di Sostanze (SUD) e/o Disturbo da Uso di Alcol (AUD).

Dalla somministrazione del task e dalle successive analisi è emerso che, nel campione complessivo, l'acceptance rate delle prede good è maggiore rispetto a quello delle prede intermediate, a sua volta più alto di quello delle prede bad. Ciò significa che, come atteso, sia i controlli sani che i pazienti scelgono di catturare in entrambi gli ambienti principalmente prede che portino ad un relativo vantaggio a fronte di una spesa minima, dal momento che accettano navicelle che fanno guadagnare molti punti o che, comunque, consentono di ottenere pochi punti ma velocemente.

Si nota tuttavia, che vi è la tendenza da parte dei pazienti ad accettare più prede good rispetto ai controlli, indipendentemente dall'ambiente in cui essi si trovano: sembra quindi, che essi siano più selettivi, decidendo di scegliere solo una tipologia specifica di navicella in grado di fornire un guadagno. Questa può essere considerata come una risposta disadattiva di questi soggetti, la quale risulta essere in contrasto con la teoria del *Delayed Reward Discounting* (DRD) (MacKillop et al., 2011; Noda et al., 2020), secondo cui i pazienti che hanno ricevuto diagnosi di dipendenza preferiscono, a causa dell'impulsività che caratterizza il loro pattern di decision-making, ricompense immediate anche se piccole piuttosto che attendere ricompense di valore maggiore ma dilazionate nel tempo. Il comportamento potrebbe invece essere spiegato dalla teoria del *Risk-Sensitive Foraging* (RSF) (Caraco, 1980; Kacelnik et Bateson, 1996), che afferma che le decisioni riguardanti il foraging vengano prese in base allo stato di sazietà del soggetto: in questo caso i pazienti, probabilmente perché in corso di trattamento, non sperimentano più una situazione di craving, ovvero il desiderio persistente di assunzione della sostanza, ma di "sazietà" e preferiscono perciò scegliere un'opzione conosciuta che dia una ricompensa costante e non una incerta a cui si affiderebbero in condizioni di deprivazione

della droga al fine di aumentare la probabilità di guadagno. Un'altra possibilità è rappresentata dal fatto che la scelta in misura maggiore di prede good potrebbe essere conseguenza di un'alterata capacità di comprendere il valore dell'ambiente e quindi, una mancanza di adattamento ad esso, dimostrata dalla messa in atto di comportamenti abitudinari, quasi compulsivi (Everitt, 2014). Questo deriverebbe dalle modificazioni neurologiche indotte dall'assunzione di sostanze: la stimolazione dei recettori dopaminergici, su cui queste agiscono, si associa infatti ad un ridotto funzionamento nelle aree prefrontali, tra cui l'ACC e la PFC (Volkow et al., 2019), che può determinare perseveranza ed una minore flessibilità nella presa di decisioni (Parvizi et al., 2013; Schuck et al., 2015; Wittman et al., 2016).

Le analisi hanno poi mostrato nel campione nel suo insieme un effetto dovuto all'ambiente: l'acceptance rate è infatti più alto nell'ambiente poor, il che potrebbe indicare che i soggetti comprendono la valenza dell'ambiente in cui si trovano e scelgono di accettare un maggior numero di prede, indipendentemente dalla loro valenza, per ottenere più punti. In particolare, si nota una tendenza ad accettare più prede intermedie nell'ambiente poor che in quello rich: ciò si può considerare un'espressione dell'*optimism bias*, quel fenomeno per cui si aggiorna più facilmente un'informazione con valenza positiva rispetto ad una considerata negativa. Questa tendenza era già stata osservata in precedenti compiti di foraging: quando i soggetti si rendevano conto che, nel passaggio da un ambiente poor ad uno rich, le prede good aumentavano in frequenza, essi tendevano a catturare solo queste, dimostrando di aver acquisito subito l'informazione sul miglioramento dell'ambiente in cui si trovavano, mentre quando il passaggio avveniva in direzione opposta continuavano comunque a cacciare prede good, rivelandosi più restii ad integrare questa informazione circa il "peggioramento" dell'ambiente in cui si trovavano (Garrett et Daw, 2020; Garrett et Sharot, 2017; Sharot et al., 2011). In questo studio, i soggetti, una volta appreso che l'ambiente in cui stavano cacciando forniva diverse prede good, quindi molti punti in poco tempo, sceglievano di cacciare maggiormente queste, mostrando un comportamento coerente con le proprie aspettative ottimistiche

ma, quando si ritrovavano in un ambiente poor, si accontentavano di catturare anche prede intermedie, che quindi fornivano meno punti o uguali ma in più tempo.

Le analisi sulle correlazioni hanno poi evidenziato alcuni fattori che potrebbero avere un effetto sul foraging e, più in generale, sul processo di decision-making e che potrebbero essere oggetto di studio al fine di chiarire il loro ruolo. In particolare, è emersa un'associazione tra acceptance rate relativo alle prede good ed età: all'aumentare dell'età infatti, aumenta il numero di prede good accettate in entrambi gli ambienti, aspetto probabilmente dovuto alla tendenza, che si accresce con l'età, a sfruttare a pieno una situazione conosciuta e non ad esplorare altre scelte che potrebbero rivelarsi rischiose (Wiegand et al., 2019). Inoltre, anche la scolarità appare essere associata all'acceptance rate: maggiore è il numero di anni che il soggetto ha impiegato nello studio, minore è la probabilità che accetti prede good in un ambiente poor, forse a causa del fatto che comprende più efficacemente la loro scarsa proporzione in questo ambiente e preferisce ricorrere alla cattura di prede più rischiose ma allo stesso tempo più frequenti. Nei pazienti si osserva inoltre come la tendenza ad accettare prede good, specialmente in ambiente rich, sia correlata agli anni di malattia riferiti: tanto più questi sono, maggiore è la probabilità che accettino prede good, ad ulteriore conferma di quanto sostenuto prima.

Si rilevano infine correlazioni con i questionari auto-somministrati in fase di reclutamento. In particolare la scala UPPS-Ps per la valutazione dell'impulsività correla positivamente con le differenze tra acceptance rate di prede intermedie e bad nei due ambienti: all'aumentare dell'impulsività, un pattern comportamentale frequentemente presente nei pazienti con SUD e/o AUD, il soggetto con un valore più alto ottenuto in questa scala tende infatti ad accettare più prede intermedie e bad anche nell'ambiente rich, come ad indicare che stia eseguendo il compito in maniera avventata e senza concentrazione.

5.1 Limiti dello studio

Un aspetto limitante l'efficienza dello studio può essere costituito dal numero esiguo di partecipanti, calcolato seguendo i criteri dell'articolo originale (Garrett et Daw, 2020).

È da considerare anche il fattore della motivazione, diversa tra controlli, contattati tramite passaparola e reclutati dopo aver preso un appuntamento, e pazienti, che sono stati invece informati dello studio dopo la regolare visita ambulatoriale con la possibilità di svolgerlo sin da subito in una stanza dedicata.

Infine, bisogna considerare la durata dello svolgimento del task vero e proprio. Come precedentemente affermato, i primi 20 trial di ciascun ambiente sono stati esclusi dalle analisi in quanto fra questi si è stato riscontrato il maggior numero di *missing trials*, dal momento che si è verificato un effetto di apprendimento e, come sostenuto dagli stessi soggetti, il meccanismo del gioco non risultava chiaro se non con la pratica man mano che il gioco proseguiva. Si potrebbe suggerire quindi di aumentare la durata del task, così da favorirne la comprensione e limitare gli errori, senza trascurare però che, allo stesso tempo, i partecipanti spesso facevano notare, principalmente verso la conclusione del gioco, come questo fosse piuttosto lungo, fattore che potrebbe averli indotti a completare il task con poca concentrazione, interferendo così con i risultati ottenuti.

6. Conclusioni

In conclusione, si può evincere come effettivamente i pazienti con diagnosi di Disturbo da Uso di Sostanze (SUD) e/o Disturbo da Uso di Alcol (AUD) sviluppino deficit di moderata magnitudine e longevità di natura cognitivo-comportamentale, a causa delle alterazioni indotte dalle sostanze principalmente sul sistema corticomesolimbico mediato dalla dopamina. Tali deficit si riflettono in disturbi a livello di memoria ed attenzione e, di conseguenza, di funzioni esecutive e di decision-making. Perciò, lo sviluppo e l'esecuzione di studi come quello illustrato può essere uno strumento vantaggioso, dato il numero limitato di variabili prese in considerazione, ed utile ad individuare come si manifestano a livello comportamentale i deficit precedentemente citati. In tal modo si potrebbero cogliere precocemente i segnali di tali disturbi e si potrebbe intervenire efficacemente nel loro trattamento, integrando approcci di tipo biologico (tra cui quello farmacologico e mediante neurostimolazione) e psicoterapico (come la CBT, ovvero la terapia cognitivo-comportamentale).

Bibliografia

- Abrahao, K. P., Salinas, A. G., & Lovinger, D. M. (2017). Alcohol and the brain: neuronal molecular targets, synapses, and circuits. *Neuron*, *96*(6), 1223-1238.
- Addicott, M. A., Pearson, J. M., Kaiser, N., Platt, M. L., & McClernon, F. J. (2015). Suboptimal foraging behavior: a new perspective on gambling. *Behavioral neuroscience*, *129*(5), 656–665.
- Addicott, M. A., Pearson, J. M., Sweitzer, M. M., Barack, D. L., & Platt, M. L. (2017). A Primer on Foraging and the Explore/Exploit Trade-Off for Psychiatry Research. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *42*(10), 1931–1939.
- Alexander, W. H., & Brown, J. W. (2011). Medial prefrontal cortex as an action-outcome predictor. *Nature neuroscience*, *14*(10), 1338-1344.
- American Psychiatric Association, & American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. *Arlington, VA*.
- Amlung, M., Vedelago, L., Acker, J., Balodis, I., & MacKillop, J. (2017). Steep delay discounting and addictive behavior: A meta-analysis of continuous associations. *Addiction*, *112*(1), 51-62.
- Ashton, B. J., Thornton, A., & Ridley, A. R. (2018). An intraspecific appraisal of the social intelligence hypothesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *373*(1756), 20170288.
- Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2005). Adaptive gain and the role of the locus coeruleus–norepinephrine system in optimal performance. *Journal of Comparative Neurology*, *493*(1), 99-110.

- Barack, D. L., Chang, S. W., & Platt, M. L. (2017). Posterior cingulate neurons dynamically signal decisions to disengage during foraging. *Neuron*, *96*(2), 339-347.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, *50*(1-3), 7–15.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Beck depression inventory (BDI-II)* (Vol. 10, p. s15327752jpa6703_13). Pearson.
- Beeler, J. A., Frazier, C. R., & Zhuang, X. (2012). Putting desire on a budget: dopamine and energy expenditure, reconciling reward and resources. *Frontiers in integrative neuroscience*, *6*, 49.
- Belin, D., & Everitt, B. J. (2008). Cocaine seeking habits depend upon dopamine-dependent serial connectivity linking the ventral with the dorsal striatum. *Neuron*, *57*(3), 432-441.
- Bickel, W. K., Giordano, L. A., & Badger, G. J. (2004). Risk-sensitive foraging theory elucidates risky choices made by heroin addicts. *Addiction (Abingdon, England)*, *99*(7), 855–861.
- Blanchard, T. C., & Hayden, B. Y. (2015). Monkeys are more patient in a foraging task than in a standard intertemporal choice task. *PloS one*, *10*(2), e0117057.
- Boorman, E. D., Behrens, T. E., Woolrich, M. W., & Rushworth, M. F. (2009). How green is the grass on the other side? Frontopolar cortex and the evidence in favor of alternative courses of action. *Neuron*, *62*(5), 733–743.
- Caraco, T. (1980). On foraging time allocation in a stochastic environment. *Ecology*, *61*(1), 119-128.
- Charnov, E. L. (1976). Optimal foraging, the marginal value theorem. *Theoretical population biology*, *9*(2), 129-136.
- Chowdhury, R., Sharot, T., Wolfe, T., Düzel, E., & Dolan, R. J. (2014). Optimistic update bias increases in older age. *Psychological medicine*, *44*(9), 2003-2012.

- Cyders, M. A., Littlefield, A. K., Coffey, S., & Karyadi, K. A. (2014). Examination of a short English version of the UPPS-P Impulsive Behavior Scale. *Addictive behaviors, 39*(9), 1372-1376.
- D'Orta, I., Burnay, J., Aiello, D., Niolu, C., Siracusano, A., Timpanaro, L., ... & Billieux, J. (2015). Development and validation of a short Italian UPPS-P Impulsive Behavior Scale. *Addictive behaviors reports, 2*, 19-22.
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain, 118*(1), 279-306.
- Dunbar, R. I. (1998). The social brain hypothesis. *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews: Issues, News, and Reviews, 6*(5), 178-190.
- Everitt, B. J. (2014). Neural and psychological mechanisms underlying compulsive drug seeking habits and drug memories—indications for novel treatments of addiction. *European Journal of Neuroscience, 40*(1), 2163-2182.
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nature neuroscience, 8*(11), 1481-1489.
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2013). From the ventral to the dorsal striatum: devolving views of their roles in drug addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 37*(9), 1946-1954.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior research methods, 39*(2), 175-191.
- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A. G. (2009). Statistical power analyses using G* Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behavior research methods, 41*(4), 1149-1160.

- Floresco S. B. (2013). Prefrontal dopamine and behavioral flexibility: shifting from an "inverted-U" toward a family of functions. *Frontiers in neuroscience*, 7, 62.
- Garrett, N., & Daw, N. D. (2020). Biased belief updating and suboptimal choice in foraging decisions. *Nature communications*, 11(1), 1-12.
- Garrett, N., & Sharot, T. (2017). Optimistic update bias holds firm: Three tests of robustness following Shah et al. *Consciousness and cognition*, 50, 12-22.
- Gilby, I. C., & Wrangham, R. W. (2007). Risk-prone hunting by chimpanzees (*Pan troglodytes schweinfurthii*) increases during periods of high diet quality. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 61(11), 1771-1779.
- Gruber, T., & Clay, Z. (2016). A comparison between bonobos and chimpanzees: A review and update. *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews*, 25(5), 239-252.
- Haber, S. N., Fudge, J. L., & McFarland, N. R. (2000). Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *Journal of Neuroscience*, 20(6), 2369-2382.
- Hall-McMaster, S., & Luyckx, F. (2019). Revisiting foraging approaches in neuroscience. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 19(2), 225-230.
- Hamid, A. A., Pettibone, J. R., Mabrouk, O. S., Hetrick, V. L., Schmidt, R., Vander Weele, C. M., Kennedy, R. T., Aragona, B. J., & Berke, J. D. (2016). Mesolimbic dopamine signals the value of work. *Nature neuroscience*, 19(1), 117–126.
- Hayden, B. Y., & Walton, M. E. (2014). Neuroscience of foraging. *Frontiers in neuroscience*, 8, 81.
- Hayden, B. Y. (2016). Time discounting and time preference in animals: a critical review. *Psychonomic bulletin & review*, 23(1), 39-53.

- Hayden, B. Y. (2018). Economic choice: the foraging perspective. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 24, 1-6.
- Hogarth, L. (2020). Addiction is driven by excessive goal-directed drug choice under negative affect: translational critique of habit and compulsion theory. *Neuropsychopharmacology*, 45(5), 720-735.
- Hogarth, L., & Field, M. (2020). Relative expected value of drugs versus competing rewards underpins vulnerability to and recovery from addiction. *Behavioural brain research*, 394, 112815.
- Hunter, L. E., & Daw, N. D. (2021). Context-sensitive valuation and learning. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 41, 122-127.
- Ikemoto, S. (2007). Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens–olfactory tubercle complex. *Brain research reviews*, 56(1), 27-78.
- Janmaat, K. R., Byrne, R. W., & Zuberbühler, K. (2006). Primates take weather into account when searching for fruits. *Current Biology*, 16(12), 1232-1237.
- Kacelnik, A., & Bateson, M. (1996). Risky theories—the effects of variance on foraging decisions. *American Zoologist*, 36(4), 402-434.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., & Mack, S. (Eds.). (2000). *Principles of neural science* (Vol. 4, pp. 1227-1246). New York: McGraw-hill.
- Kane, G. A., Vazey, E. M., Wilson, R. C., Shenhav, A., Daw, N. D., Aston-Jones, G., & Cohen, J. D. (2017). Increased locus coeruleus tonic activity causes disengagement from a patch-foraging task. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 17(6), 1073–1083.

- Kennerley, S. W., & Walton, M. E. (2011). Decision making and reward in frontal cortex: complementary evidence from neurophysiological and neuropsychological studies. *Behavioral neuroscience*, *125*(3), 297–317.
- Kirshenbaum, A. P., Bickel, W. K., & Boynton, D. M. (2006). Simulated opioid withdrawal engenders risk-prone choice: a comparison of intravenous and intranasal-using populations. *Drug and alcohol dependence*, *83*(2), 130–136.
- Kolling, N., & Akam, T. (2017). (Reinforcement?) Learning to forage optimally. *Current opinion in neurobiology*, *46*, 162-169.
- Kolling, N., Behrens, T. E., Mars, R. B., & Rushworth, M. F. (2012). Neural mechanisms of foraging. *Science*, *336*(6077), 95-98.
- Kolling, N., Wittmann, M., & Rushworth, M. F. (2014). Multiple neural mechanisms of decision making and their competition under changing risk pressure. *Neuron*, *81*(5), 1190-1202.
- Korn, C. W., Sharot, T., Walter, H., Heekeren, H. R., & Dolan, R. J. (2014). Depression is related to an absence of optimistically biased belief updating about future life events. *Psychological Medicine*, *44*(3), 579-592.
- Kristjánsson, T., & Kristjánsson, Á. (2018). Foraging through multiple target categories reveals the flexibility of visual working memory. *Acta Psychologica*, *183*, 108-115.
- Lamb, R. J., Maguire, D. R., Ginsburg, B. C., Pinkston, J. W., & France, C. P. (2016). Determinants of choice, and vulnerability and recovery in addiction. *Behavioural processes*, *127*, 35–42.
- Leech, R., & Smallwood, J. (2019). The posterior cingulate cortex: Insights from structure and function. *Handbook of clinical neurology*, *166*, 73–85.

- Lees, B., Meredith, L. R., Kirkland, A. E., Bryant, B. E., & Squeglia, L. M. (2020). Effect of alcohol use on the adolescent brain and behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *192*, 172906.
- Lim, S. L., O'Doherty, J. P., & Rangel, A. (2011). The decision value computations in the vmPFC and striatum use a relative value code that is guided by visual attention. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *31*(37), 13214–13223.
- Lottem, E., Banerjee, D., Vertechi, P., Sarra, D., Lohuis, M. O., & Mainen, Z. F. (2018). Activation of serotonin neurons promotes active persistence in a probabilistic foraging task. *Nature communications*, *9*(1), 1000.
- Lynam, D. R., Smith, G. T., Whiteside, S. P., & Cyders, M. A. (2006). The UPPS-P: Assessing five personality pathways to impulsive behavior. *West Lafayette, IN: Purdue University*, *10*.
- MacKillop, J., Amlung, M. T., Few, L. R., Ray, L. A., Sweet, L. H., & Munafò, M. R. (2011). Delayed reward discounting and addictive behavior: a meta-analysis. *Psychopharmacology*, *216*(3), 305-321.
- Manohar, S. G., & Husain, M. (2013). Attention as foraging for information and value. *Frontiers in human neuroscience*, *7*, 711.
- Marchant, N. J., Campbell, E. J., Whitaker, L. R., Harvey, B. K., Kaganovsky, K., Adhikary, S., ... & Shaham, Y. (2016). Role of ventral subiculum in context-induced relapse to alcohol seeking after punishment-imposed abstinence. *Journal of Neuroscience*, *36*(11), 3281-3294.
- Marshall-Pescini, S., Besserlich, I., Kratz, C., & Range, F. (2016). Exploring differences in dogs' and wolves' preference for risk in a foraging task. *Frontiers in psychology*, *7*, 1241.

- Mejia-Toiber, J., Boutros, N., Markou, A., & Semenova, S. (2014). Impulsive choice and anxiety-like behavior in adult rats exposed to chronic intermittent ethanol during adolescence and adulthood. *Behavioural brain research*, 266, 19-28.
- Mendez, I. A., Gilbert, R. J., Bizon, J. L., & Setlow, B. (2012). Effects of acute administration of nicotinic and muscarinic cholinergic agonists and antagonists on performance in different cost-benefit decision making tasks in rats. *Psychopharmacology*, 224(4), 489–499.
- Miyazaki, K. W., Miyazaki, K., Tanaka, K. F., Yamanaka, A., Takahashi, A., Tabuchi, S., & Doya, K. (2014). Optogenetic activation of dorsal raphe serotonin neurons enhances patience for future rewards. *Current biology: CB*, 24(17), 2033–2040.
- Moutsiana, C., Garrett, N., Clarke, R. C., Lotto, R. B., Blakemore, S. J., & Sharot, T. (2013). Human development of the ability to learn from bad news. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(41), 16396-16401.
- Moutsiana, C., Charpentier, C. J., Garrett, N., Cohen, M. X., & Sharot, T. (2015). Human frontal-subcortical circuit and asymmetric belief updating. *Journal of Neuroscience*, 35(42), 14077-14085.
- Naudé, J., Tolu, S., Dongelmans, M., Torquet, N., Valverde, S., Rodriguez, G., ... & Faure, P. (2016). Nicotinic receptors in the ventral tegmental area promote uncertainty-seeking. *Nature neuroscience*, 19(3), 471-478.
- Nesse, R. M. (1994). An evolutionary perspective on substance abuse. *Ethology and Sociobiology*, 15(5-6), 339-348.
- Nesse, R. (1998). Emotional disorders in evolutionary perspective. *British Journal of Medical Psychology*, 71(4), 397-415.

- Nesse, R. M., & Berridge, K. C. (1997). Psychoactive drug use in evolutionary perspective. *Science*, 278(5335), 63-66.
- Noda, Y., Barr, M. S., ElSalhy, M., Masuda, F., Tarumi, R., Ogyu, K., ... & Mimura, M. (2020). Neural correlates of delay discount alterations in addiction and psychiatric disorders: a systematic review of magnetic resonance imaging studies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 99, 109822.
- Onge, J. R. S., Abhari, H., & Floresco, S. B. (2011). Dissociable contributions by prefrontal D1 and D2 receptors to risk-based decision making. *Journal of Neuroscience*, 31(23), 8625-8633.
- Owens, M. M., Syan, S. K., Amlung, M., Beach, S. R., Sweet, L. H., & MacKillop, J. (2019). Functional and structural neuroimaging studies of delayed reward discounting in addiction: A systematic review. *Psychological bulletin*, 145(2), 141.
- Panksepp, J., Knutson, B., & Burgdorf, J. (2002). The role of brain emotional systems in addictions: a neuro-evolutionary perspective and new 'self-report' animal model. *Addiction*, 97(4), 459-469.
- Parvizi, J., Rangarajan, V., Shirer, W. R., Desai, N., & Greicius, M. D. (2013). The will to persevere induced by electrical stimulation of the human cingulate gyrus. *Neuron*, 80(6), 1359-1367.
- Pessiglione, M., Vinckier, F., Bouret, S., Daunizeau, J., & Le Bouc, R. (2018). Why not try harder? Computational approach to motivation deficits in neuro-psychiatric diseases. *Brain*, 141(3), 629-650.
- Pravosudov, V. V., Kitaysky, A. S., & Omanska, A. (2006). The relationship between migratory behaviour, memory and the hippocampus: an intraspecific comparison. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 273(1601), 2641-2649.

- Ramakrishnan, A., Hayden, B. Y., & Platt, M. L. (2019). Local field potentials in dorsal anterior cingulate sulcus reflect rewards but not travel time costs during foraging. *Brain and neuroscience advances*, 3, 2398212818817932.
- Real, L., & Caraco, T. (1986). Risk and foraging in stochastic environments. *Annual review of ecology and systematics*, 17(1), 371-390.
- Rogers, M. E., Abernethy, K., Bermejo, M., Cipolletta, C., Doran, D., McFarland, K., ... & Tutin, C. E. (2004). Western gorilla diet: a synthesis from six sites. *American Journal of Primatology: Official Journal of the American Society of Primatologists*, 64(2), 173-192.
- Rosati, A. G. (2017). Foraging cognition: reviving the ecological intelligence hypothesis. *Trends in cognitive sciences*, 21(9), 691-702.
- Saah, T. (2005). The evolutionary origins and significance of drug addiction. *Harm reduction journal*, 2(1), 1-7.
- Saddoris, M. P., Sugam, J. A., Stuber, G. D., Witten, I. B., Deisseroth, K., & Carelli, R. M. (2015). Mesolimbic dopamine dynamically tracks, and is causally linked to, discrete aspects of value-based decision making. *Biological psychiatry*, 77(10), 903–911.
- Salamone, J. D., Correa, M., Farrar, A., & Mingote, S. M. (2007). Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits. *Psychopharmacology*, 191(3), 461–482.
- Santos, L. R., & Rosati, A. G. (2015). The evolutionary roots of human decision making. *Annual review of psychology*, 66, 321-347.
- Schuck, N. W., Gaschler, R., Wenke, D., Heinzle, J., Frensch, P. A., Haynes, J. D., & Reverberi, C. (2015). Medial prefrontal cortex predicts internally driven strategy shifts. *Neuron*, 86(1), 331-340.

- Schüller, C. B., Kuhn, J., Jessen, F., & Hu, X. (2019). Neuronal correlates of delay discounting in healthy subjects and its implication for addiction: an ALE meta-analysis study. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 45(1), 51-66.
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science (New York, N.Y.)*, 275(5306), 1593–1599.
- Seif, T., Chang, S. J., Simms, J. A., Gibb, S. L., Dadgar, J., Chen, B. T., ... & Hopf, F. W. (2013). Cortical activation of accumbens hyperpolarization-active NMDARs mediates aversion-resistant alcohol intake. *Nature neuroscience*, 16(8), 1094-1100.
- Sey, N. Y., Gómez-A, A., Madayag, A. C., Boettiger, C. A., & Robinson, D. L. (2019). Adolescent intermittent ethanol impairs behavioral flexibility in a rat foraging task in adulthood. *Behavioural brain research*, 373, 112085.
- Sharot, T., Korn, C. W., & Dolan, R. J. (2011). How unrealistic optimism is maintained in the face of reality. *Nature neuroscience*, 14(11), 1475-1479.
- Shenhav, A., Straccia, M. A., Botvinick, M. M., & Cohen, J. D. (2016). Dorsal anterior cingulate and ventromedial prefrontal cortex have inverse roles in both foraging and economic choice. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 16(6), 1127–1139.
- Shultz, S., & Dunbar, R. I. M. (2006). Both social and ecological factors predict ungulate brain size. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 273(1583), 207-215.
- Smith, R. J., & Laiks, L. S. (2018). Behavioral and neural mechanisms underlying habitual and compulsive drug seeking. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 87, 11-21.
- Spielberger, C., Gorsuch, R., Lushene, R., Vagg, P., & Jacobs, G. (1983). Manual for the Stait-Trait Anxiety Inventory Consulting Psychologists Press: Palo Alto. CA, USA.

- Starski, P., Hong, S. I., Peyton, L., Oliveros, A., Wininger, K., Hutchison, C., ... & Choi, D. S. (2020). Ethanol induces maladaptive impulse control and decreased seeking behaviors in mice. *Addiction biology*, 25(3), e12754.
- Sweis, B. M., Redish, A. D., & Thomas, M. J. (2018). Prolonged abstinence from cocaine or morphine disrupts separable valuations during decision conflict. *Nature communications*, 9(1), 2521.
- Tervo, D. G., Proskurin, M., Manakov, M., Kabra, M., Vollmer, A., Branson, K., & Karpova, A. Y. (2014). Behavioral variability through stochastic choice and its gating by anterior cingulate cortex. *Cell*, 159(1), 21-32.
- Varlinskaya, E. I., Hosová, D., Towner, T., Werner, D. F., & Spear, L. P. (2020). Effects of chronic intermittent ethanol exposure during early and late adolescence on anxiety-like behaviors and behavioral flexibility in adulthood. *Behavioural brain research*, 378, 112292.
- Volkow, N. D., Michaelides, M., & Baler, R. (2019). The neuroscience of drug reward and addiction. *Physiological reviews*, 99(4), 2115-2140.
- Volkow, N. D., & Morales, M. (2015). The brain on drugs: from reward to addiction. *Cell*, 162(4), 712-725.
- Wich, S. A., Setia, T. M., & van Schaik, C. P. (Eds.). (2010). *Orangutans: geographic variation in behavioral ecology and conservation*. OUP Oxford.
- Wiegand, I., Seidel, C., & Wolfe, J. (2019). Hybrid foraging search in younger and older age. *Psychology and aging*, 34(6), 805.
- Wittmann, M. K., Kolling, N., Akaishi, R., Chau, B. K., Brown, J. W., Nelissen, N., & Rushworth, M. F. (2016). Predictive decision making driven by multiple time-linked reward representations in the anterior cingulate cortex. *Nature communications*, 7(1), 1-13.

Wolfe, J. M., Cain, M. S., & Alaoui-Soce, A. (2018). Hybrid value foraging: How the value of targets shapes human foraging behavior. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *80*(3), 609-621.

Ydenberg, Ronald & Prins, Herbert. (2015). Foraging. *Behavioural Responses to a Changing World: Mechanisms and Consequences*. 10.1093/acprof:osobl/9780199602568.003.0007.

Zacharopoulos, G., Shenhav, A., Constantino, S., Maio, G. R., & Linden, D. (2018). The effect of self-focus on personal and social foraging behaviour. *Social cognitive and affective neuroscience*, *13*(9), 967–975. <https://doi.org/10.1093/scan/nsy057>.

Zhang, J., Gong, X., Fougne, D., & Wolfe, J. M. (2017). How humans react to changing rewards during visual foraging. *Attention, Perception, & Psychophysics*, *79*(8), 2299-2309.