



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE**

**IL FORAGING: UN PROCESSO DI DECISION-MAKING NELLA
SINTOMALOGIA DEPRESSIVA**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Carlo Marchesi

Laureando:

MARZIA PRESTA

ANNO ACCADEMICO 2020 - 2021

MOD 04 Rev. 4 del 29/03/2017

INDICE

Abstract	3
1.Introduzione	5
1.1 <u>Il foraging: caratteristiche e modelli comportamentali</u>	5
1.1.1 Prospettiva ecologica.....	7
1.2.1 Basi neurobiologiche.....	11
<u>1.2 Depressione e foraging</u>	14
1.2.1 Basi neurobiologiche.....	17
2. Scopi e obiettivi dello studio	20
3. Materiali e metodi	22
<u>3.1 Reclutamento</u>	22
3.1.1 Criteri di inclusione ed esclusione.....	23
<u>3.2 Strumenti</u>	24
3.2.1 Foraging task.....	25
<u>3.3 Analisi statistica</u>	29
3.3.1 Estrazione dei dati.....	29
3.3.2 Data analysis and cleaning.....	31
4.Risultati	34
<u>4.1 Patients data</u>	34
4.1.1 Variabili socio-demografiche e non nei pazienti e controlli.....	34
4.1.2 Variabili cliniche.....	35
4.1.3 Acceptance rate.....	38
5. Discussione	47
5.1 Limiti e sviluppi futuri della ricerca.....	48
6. Conclusioni	50
Bibliografia	51

Abstract

Il foraging viene definito come un comportamento adattivo basato sulla scelta tra un'opzione attuale conosciuta e un'opzione futura sconosciuta; tale comportamento è di particolare rilevanza nello studio dei processi di decision-making. Decidere quali opzioni scegliere e a quali rinunciare richiede lo sviluppo di credenze accurate sulla distribuzione complessiva delle risorse presenti nell'ambiente. La letteratura a riguardo mette in evidenza come gli individui generalmente tengano traccia del tasso di ricompensa di un ambiente e come questi regolino le proprie scelte in risposta alle fluttuazioni dello stesso. Da questo è emerso che la selezione delle opzioni è asimmetrica: c'è infatti una tendenza ad aggiornare le informazioni positive più di quanto accada per quelle negative, aspetto questo definito come *Optimism Bias*. Nei soggetti depressi tuttavia questa asimmetria non si osserva; si apprezza invece la presenza un bias di natura inversa, ossia di valutazione estremamente negativa di un ambiente e delle sue risorse influenzata da meccanismi di valutazione cognitiva e da stati affettivi caratteristici della depressione come ad esempio tristezza e paura.

L'obiettivo primario del presente studio è valutare se i pazienti con sintomatologia depressiva (in un continuum da quadri di tipo esclusivamente reattivo quali il Disturbo dell'Adattamento con Umore Depresso fino al Disturbo Depressivo Maggiore e all'Episodio Depressivo Maggiore nel Disturbo Bipolare), mostrino, diversamente dai controlli sani, un'alterazione dell'*Optimism Bias* nella processazione delle informazioni in un compito di foraging. Il task è stato concepito in forma di videogioco computerizzato, configurandosi come un'esperienza di caccia nello spazio presentante prede/navicelle con associati un diverso valore (punteggio attribuito) e tempo di cattura. Le prede/navicelle erano di quattro tipi: una *good*, due *intermediate* ed una *bad*. Il task è stato suddiviso in due ambienti, ricco e povero, i quali presentavano rispettivamente, in proporzione, un maggior numero di prede *good* oppure *bad*. Inoltre a tutti i partecipanti sono poi stati sottoposti tre questionari autosomministrati (BDI-II, STAI-Y1 e UPPS-Ps) al fine di valutare la presenza di un'eventuale sintomatologia depressiva e/o ansiosa, unitamente al grado di impulsività del soggetto.

L'ipotesi principale, che riguarda la valenza dell'ambiente e delle ricompense ad esso associate, sostiene che i pazienti depressi manterranno un pattern disadattativo anche passando da un ambiente povero ad uno ricco, non mostrando *l'Optimism Bias*. Al tempo stesso ci si aspetta che i soggetti clinicamente depressi, diversamente dai sani, non apprendano le informazioni in maniera differenziale sulla base del differente valore attribuito alle ricompense.

I risultati mostrano che i pazienti tendono ad avere un tasso di accettazione delle ricompense complessivamente superiore rispetto ai soggetti sani, mostrandosi meno selettivi e, dunque, confermando la presenza di un bias pessimistico nella valutazione dell'ambiente, orientandosi verso lo sfruttamento delle risorse attuali. Gli stessi presentano quindi un pattern comportamentale disadattativo poiché le informazioni provenienti dall'ambiente non vengono apprese in maniera differenziale sulla base del valore attribuito (positivo o negativo); questo vale anche nel passaggio da un ambiente all'altro. I controlli infatti hanno mostrato di saper processare più efficacemente le informazioni presentate nel corso del task accettando maggiormente le prede *intermediate* in un ambiente povero rispetto ad uno ricco. I pazienti invece non mostrano differenze significative nell'accettare le prede *intermediate* tra l'ambiente *poor* e quello *rich*: questo conferma che non vi è adeguato aggiornamento delle informazioni nel passaggio tra i due ambienti citati.

1.Introduzione

1.1 Il foraging: caratteristiche e modelli comportamentali

La teoria del foraging nasce, rifacendosi in parte alla teoria microeconomica, intorno agli anni '60 con lo sviluppo, nei precedenti decenni, dell'ecologia comportamentale (Hayden et al., 2014).

Dal punto di vista evolutivo il foraging è un comportamento fondamentale per la sopravvivenza, nello specifico per la ricerca del cibo, che molte specie animali mettono in atto. Questo fenomeno però non è unicamente confinato al mondo animale in quanto è stato analizzato anche in popolazioni di cacciatori-raccoglitori sia antiche che moderne, in contesti antropologici che esplorano il comportamento umano (Fitzhugh & Habu, 2003).

Il foraging è pertanto un comportamento adattativo che consiste nella scelta tra lo sfruttare un'opzione familiare ottenendo una ricompensa nota, oppure nell'esplorare un'opzione sconosciuta alla ricerca di una ricompensa potenzialmente migliore di quella attuale (Addicott et al., 2017). Lo scopo di questo comportamento consiste nel massimizzare i benefici e minimizzare i costi (Lenow et al., 2017). Lo studio del foraging risulta dunque di particolare rilevanza per comprendere i meccanismi alla base dei processi di *decision-making*.

Differentemente dalla teoria microeconomica che riguarda scelte binarie, in cui si sceglie tra più opzioni simultaneamente, la decisione alla base del foraging prevede una scelta ripetuta del tipo "accetta o rifiuta" (Hayden, 2018). Quest'ultima ha una particolare struttura chiamata da alcuni autori *foreground-background choice* (letteralmente "scelta di primo piano nello sfondo") in cui il "primo piano" si riferisce alla cosiddetta opzione predefinita, che consiste nell'accettare l'attuale offerta, mentre lo "sfondo" si riferisce all'opzione non predefinita ovvero al rifiutare l'offerta presente per cercarne un'altra potenzialmente migliore (Stephens et al., 2004).

Un'altra peculiarità che caratterizza la decisione nel processo di foraging, distinguendola da altre decisioni binarie, è che accettare o rifiutare una delle due opzioni non è uguale in quanto queste ultime sono asimmetriche. Inoltre, scegliere una delle due opzioni non esclude mutualmente l'altra (es. scegliere di restare in una zona non esclude di potersi spostare in seguito) (Stephens, 2008).

Quindi uno dei principali dilemmi che ci si trova ad affrontare nella decisione è come comparare le due opzioni in quanto l'opzione sconosciuta potrebbe essere potenzialmente migliore di quella familiare, ma in ogni caso ci sono costi in termini di energia e di tempo impiegato che devono essere pagati per ottenere questa informazione. Infatti, sfruttare l'opzione attuale massimizza le ricompense nel breve termine, mentre le informazioni ottenute durante l'esplorazione di nuove opzioni possono essere successivamente utilizzate per massimizzare i premi a lungo termine (Barack and Gold, 2016).

Secondo la "teoria del valore marginale", il modello più noto per descrivere le strategie comportamentali adottate dagli animali nel processo di foraging, è possibile prendere una decisione accurata stimando la qualità e la ricchezza complessiva di un ambiente (Charnov, 1976). Infatti, il tasso medio delle ricompense che un ambiente può offrire serve come soglia di partenza ottimale per decidere se sfruttare l'ambiente stesso o continuare ad esplorare: si dovrebbe abbandonare l'opzione attuale se ci si aspetta di trovare alternative migliori nell'ambiente circostante. Questo modello però è utile a spiegare i comportamenti di foraging solo in ambienti stabili (Kolling et al., 2017), mentre in un ambiente incerto e mutevole nel tempo ci si deve adattare ad esso in modo flessibile alternando lo sfruttamento e l'esplorazione al fine di tenere traccia dello stato dell'ambiente nel corso del tempo (Addicott et al., 2017). Il processo di esplorazione e di sfruttamento dell'ambiente potrebbero pertanto essere visti come due estremi lungo lo stesso continuum (Berger-Tal et al, 2014; Cohen et al, 2007) in cui un estremo sfruttamento potrebbe portare alla formazione di abitudini e carenze motivazionali (Beeler et al., 2014), mentre un'estrema esplorazione potrebbe risultare in un'incapacità di sviluppare e di fissare conoscenze. Quindi decisioni estreme di sfruttamento o esplorazione sono espressione di una condizione di maladattività all'ambiente. Quando invece questi due processi sono bilanciati,

l'incertezza dell'esplorazione può essere ridotta dallo sfruttamento o da esperienze di opzioni simili già considerate in precedenza.

Un'altra importante caratteristica del foraging è la persistenza nel perseguire l'obiettivo dopo che la decisione è stata presa (Hayden & Benjamin, 2018). Gli studi sui meccanismi neurali alla base di questa persistenza sono ancora in via di sviluppo. Alcuni autori suggeriscono che, affinché sia presente la persistenza in un processo decisionale, è necessario mantenere una rappresentazione continua del valore della ricompensa e aggiornare costantemente tale valore man mano che l'ottenimento della stessa si avvicina nel tempo (McGuire et al., 2015). I fallimenti di questo processo possono aiutare a spiegare la mancanza di autocontrollo, e viceversa, le situazioni in cui si riesce a mantenere questa rappresentazione possono contribuire a migliorare l'autocontrollo medesimo.

1.1.1 Prospettiva ecologica

Per lo studio dei processi di decision-making sono stati utilizzati task come *l'intertemporal choice task*: pilastro della psicologia e delle neuroscienze dell'autocontrollo (Hayden, 2016). Nel suddetto task gli animali dovevano scegliere tra una ricompensa maggiore ma ritardata nel tempo (high delay/high reward) oppure una ricompensa ridotta ma immediata (low delay/low reward). Gli animali generalmente apparivano impulsivi, preferendo la ricompensa immediata anche se meno consistente; questo è un comportamento che a lungo termine risulta essere estremamente disadattivo. Questa tipologia di task non appariva pertanto efficace per spiegare il comportamento di foraging: gli animali infatti non comprendevano, nonostante l'addestramento, la struttura dell'esperimento in quanto essa si allontanava dal tipico comportamento che mettevano in atto nel loro ambiente naturale (Bateson et al., 1996). A riprova di ciò è stato evidenziato che in task di foraging gli animali appaiono maggiormente pazienti massimizzando il tasso di ricompensa (Carter et al., 2016). Si noti inoltre che

il problema di dover scegliere tra una ricompensa di minore entità ma immediata ed una ricompensa di maggiore entità ma ritardata, ha qualcosa in comune con le scelte di foraging. Infatti, ci sono prove evidenti che dimostrano come, in ambienti poveri, gli animali trascorrono più tempo estraendo ingenti quantità di cibo, scegliendo quindi una ricompensa maggiore ma ritardata nel tempo (Nonacs, 2001). Allo stesso modo gli animali, in ambienti prosperi, passano meno tempo nell'attività di ricerca del cibo, preferendo effettivamente ricompense più piccole e più rapide. Così ci si potrebbe aspettare che, creando sperimentalmente un ambiente povero con un lungo intervallo di tempo tra le prove, la preferenza dovrebbe spostarsi verso l'opzione più tardiva ma più grande così come ci aspetterebbe il contrario, ovvero che, creando sperimentalmente un ambiente ricco con brevi intervalli di tempo tra le prove, la preferenza dovrebbe essere orientata verso l'opzione più piccola e immediata. I dati tuttavia mostrano chiaramente che i cambiamenti nell'intervallo intertemporale non influenzano la scelta compiuta (Bateson & Kacelnik, 1996; Mazur, 2001), per cui alcuni autori (Frederick et al., 2002; Hayden, 2018) suppongono che questo tipo di task non sia efficace nella valutazione dell'impulsività e del comportamento di autocontrollo, e che la scelta sia modellata da altri fattori oltre il tempo.

Infatti, diversi studi (Rosati, 2017; Roitblat et al., 1985) dimostrano come, nel comportamento di foraging, oltre all'apprendimento e alla memoria temporale, siano implicate molte altre funzioni cognitive, quali le abilità di memoria spaziale, di decision-making e di controllo inibitorio, e come queste abilità siano modellate in maniera adattiva da aspetti ecologici, come la qualità della dieta o la distribuzione del cibo.

Per spiegare l'evoluzione delle capacità cognitive nei primati è essenziale fare riferimento a due importanti ipotesi:

- “l'ipotesi dell'intelligenza sociale” la quale sostiene che il comportamento intelligente sia in primis determinato da caratteristiche della vita sociale, come ad esempio l'allevamento cooperativo (Burkart et al., 2009) e il far parte di società complesse (Whiten et al., 1997; Dunbar et al., 2007),

- “l’ipotesi dell’intelligenza ecologica” la quale invece si concentra su come gli aspetti della dieta (Milton, 1981) e le risposte comportamentali alle variazioni dell’ambiente (Sol et al., 2005; Sol, 2008) possano correlare con le abilità cognitive come, appunto, la capacità di foraging.

Seppure l’ipotesi predominante negli ultimi anni è stata quella sociale, l’ipotesi ecologica ha messo in evidenza altri elementi di interesse in grado di condizionare lo sviluppo delle prestazioni cognitive, come appunto dieta e ambiente circostante. A tal proposito, studi condotti su primati non umani, hanno confermato come questi due aspetti siano in grado di influire sulle performance in task cognitivi, mettendo in luce altri elementi significativi. Ad esempio, gli scimpanzé comuni e i bonobo mostrano differenze nella memoria spaziale, ossia nella capacità di identificare il sito in cui una risorsa è localizzata e di sapersi muovere in modo proficuo tra le risorse: questo elemento è supportato dal riscontro di alcune differenze a livello neuroanatomico tra le due specie, nello specifico è possibile osservare negli scimpanzé un maggior volume di strutture quali ippocampo, putamen e cervelletto (Hopkins et al., 2009). Tra questi due primati si possono evidenziare ulteriori differenze nella capacità di decision-making quando sono posti di fronte a delle alternative: gli scimpanzé comuni tendono a sperimentare opzioni più rischiose (Gilby et al., 2007) rispetto ai bonobo e questo sembra essere fondamentalmente correlabile all’ecologia sottostante. Gli scimpanzé comuni infatti hanno una maggiore attitudine alla caccia e si nutrono di frutta che varia stagionalmente mentre i bonobo sono più stanziali e la loro dieta è costituita principalmente da foglie e radici sempre disponibili (Gruber et al., 2016). Analogamente, ciò che si osserva negli scimpanzé comuni è stato rilevato anche negli oranghi (Wich et al., 2010), così come nei gorilla (Rogers et al., 2004) si apprezzano comportamenti simili a quelli riscontrati nei bonobo.

L’idea che l’evoluzione della cognizione dei primati non umani sia modellata da caratteristiche ecologiche ha pertanto importanti implicazioni per la comprensione delle origini della cognizione umana (Rosati, 2017).

Alla luce di quanto esposto, è stato perciò proposto un paradigma che rispecchiasse più accuratamente il comportamento di foraging dell'animale. Esso prevede una scelta strategica sequenziale trial-by-trial, con l'obiettivo di massimizzare la ricompensa, che tenga conto inoltre di due specifici problemi inerenti al comportamento di foraging:

- *diet selection problem* (“*accept-reject dilemma*”) che riguarda l'opzione attuale, rispetto alla quale si può scegliere se accettare la ricompensa oppure rifiutarla al fine di cercarne una migliore,
- *patch-leaving problem* (“*Stay-switch dilemma*”) che riguarda la valutazione complessiva dell'ambiente rispetto al tasso medio di ricompensa. Un individuo sceglie un'opzione che riduce la ricompensa e deve decidere quando è meglio abbandonare questa opzione. L'ambiente può essere in tal senso ricco o povero.

L'enfasi della teoria del foraging viene pertanto posta sul comportamento adattivo di ogni specie all'interno del proprio contesto ambientale (prospettiva ecologica) tenendo presente sia gli aspetti *foreground*, quindi le caratteristiche della ricompensa attuale, che quelli *background*, ovvero il tasso medio di ricompensa dell'ambiente esterno (Hall-McMaster et al., 2019; Hayden et al., 2014).

Inoltre, ci sono altri fattori che potrebbero influenzare il comportamento di foraging, ad esempio l'età di un soggetto: in molte specie animali, inclusi gli esseri umani, l'adolescenza è contraddistinta da una propensione al rischio che induce ad un notevole tasso di comportamento esplorativo (Laviola et al., 2003). Questo aspetto non è sempre nocivo in quanto le esperienze formate in gioventù sono poi utili in età adulta.

Da sottolineare come anche l'attenzione (Manohar et al., 2013) svolga un ruolo fondamentale nel comportamento di foraging: essa infatti inizialmente guida il soggetto nella ricerca di informazioni sull'ambiente e, man mano che vengono acquisite informazioni sui valori delle opzioni disponibili, indirizza il comportamento verso quelle associate ad un alto valore di ricompensa, orientando il

processo decisionale. Importante anche la memoria di lavoro visiva, che, date le sue caratteristiche di flessibilità, facilita il processo di ricerca insito nel foraging umano: permette infatti di maneggiare informazioni rilevanti per l'immediato futuro e di associare la scelta da effettuare con l'ambiente, guidando quindi l'attenzione attraverso lo spazio in cui il soggetto si muove (Kristjánsson et al, 2018).

1.1.2 Basi neurobiologiche

Decidere quando lasciare un ambiente le cui risorse sono in esaurimento per sfruttarne un altro più prospero è, come detto in precedenza, la principale caratteristica del foraging. I meccanismi neuronali alla base di questo complesso comportamento non sono ancora del tutto conosciuti. Attraverso studi di neuroimaging è stato evidenziato come le scelte di sfruttamento attivino meno regioni cerebrali rispetto alle scelte esplorative e, per le prime, esistono diversi studi con risultati controversi. Ad esempio, uno studio ha riportato che vi fosse l'attivazione bilaterale dei lobi temporali, compresi il giro temporale medio e superiore, il planum temporale e il giro angolare sinistro (Addicott et al., 2014), mentre un altro studio ha evidenziato come le aree attivate fossero la corteccia prefrontale mediale, l'ippocampo ed il giro temporale medio (Laureiro & Martinez et al, 2014). Le scelte esplorative invece attivano la parte anteriore della corteccia frontale ed il solco intraparietale (Addicott et al., 2014; Daw et al, 2006; Laureiro et al., 2014); in questo caso si pensa che l'attivazione del solco intraparietale sia implicata nel supporto alle risposte comportamentali durante incertezze nei processi decisionali (Huettel et al., 2005). Si ritiene invece che la corteccia frontale anteriore sia utile nel processo di scelta delle varie opzioni comportamentali, mentre altre vengono mantenute nella *working memory* (Boorman et al., 2009; Koechlin & Hyafil, 2007). La corteccia frontale anteriore condivide un legame neuroanatomico con la corteccia cingolata posteriore (PCC): quest'ultima è implicata nell'alterazione del comportamento in risposta a cambiamenti inaspettati nella ricompensa. Inoltre, una maggiore attività nella corteccia cingolata posteriore riflette un cambiamento nella

struttura ambientale o nello stato interno e promuove la flessibilità nell'esplorazione (Pearson et al., 2011).

Attraverso uno studio con risonanza magnetica funzionale (fMRI) sono state individuate due principali aree implicate nel comportamento di foraging: la corteccia cingolata anteriore (ACC) e la corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC), (Kolling et al., 2012). L'attività della vmPFC riflette il valore dell'opzione scelta codificando la differenza di valore tra le opzioni disponibili, ed è quindi in grado di sostenere un processo decisionale accurato e flessibile. Il segnale proveniente dalla ACC riflette il valore dell'esplorazione dell'ambiente e il valore medio dell'ambiente stesso. Inoltre, i neuroni di questa area sono in grado di integrare le informazioni relative sia al costo che alla ricompensa legati al comportamento di foraging. Gli autori di questa ricerca quindi suggeriscono che il ruolo della corteccia cingolata anteriore nel foraging sia quello di codificare il valore del passaggio ad un tipo di azione alternativo a quello che viene messo in atto di default.

I segnali di errore di previsione della ricompensa sono invece associati allo striato ventrale, le cui interazioni con la corteccia orbitofrontale (Noonan et al., 2011) permettono al processo decisionale di cambiare con l'esperienza anche quando c'è una ridotta opportunità di apprendimento.

In un ulteriore studio è stato scoperto che i neuroni nella corteccia cingolata anteriore dorsale (dACC) dei primati non umani (*Macaca mulatta*) codificano per una variabile decisionale che segnala il valore relativo all'abbandonare una risorsa in esaurimento per cercarne una nuova. I neuroni vengono attivati durante ogni decisione di restare in un territorio (decisione di sfruttamento), e le stesse risposte date si associano ad un picco di attivazione durante ogni decisione di esplorazione (Hayden, 2011) Inoltre, la stessa area è stata collegata al monitoraggio della ricompensa e alla regolazione del comportamento (Kennerley et al., 2006) così come alla segnalazione dei risultati associati alla ricompensa e alla previsione dei cambiamenti nel comportamento (Seo et al., 2007).

Dal punto di vista neurotrasmettitoriale la dopamina (DA), l'acetilcolina (ACh) e la noradrenalina hanno un importante ruolo nel modulare i comportamenti di foraging (Addicott, 2017). Questi neurotrasmettitori agiscono attraverso due modalità: fasica (attivata a causa dell'attività presinaptica, con frequenza di scarica proporzionale alla variazione di intensità dello stimolo) e tonica (con innalzamento costante del potenziale d'azione con una frequenza di scarica costante).

Dopamina

La funzione fasica della dopamina al livello mesencefalico consiste nella codifica degli errori di previsione della ricompensa (Schultz & Dickinson, 2000) che può guidare le decisioni di esplorazione/sfruttamento. Anche la dopamina che agisce con modalità tonica è coinvolta nelle decisioni di esplorazione/sfruttamento in altri modi, ad esempio è implicata nella regolazione del dispendio energetico legata al comportamento di foraging, questo attraverso il ruolo del nucleo accumbens (Salamone et al, 2009). Si pensa che un aumento della funzione tonica della dopamina promuova il dispendio energetico e l'esplorazione, al contrario, una diminuzione della stessa favorisce la conservazione di energia e quindi lo sfruttamento, perciò la dopamina si interfaccia tra ambiente interno ed esterno ed aiuta a far corrispondere il dispendio energetico comportamentale all'economia energetica ambientale (Beeler et al.,2012).I sottotipi di recettori della dopamina localizzati nella corteccia prefrontale influenzano le componenti cognitivo-comportamentali delle decisioni relative al foraging come la *working memory*, la preferenza per il rischio e la flessibilità comportamentale. Ad esempio, un'alterata attività dei recettori D1 può compromettere la *working memory*, e ciò potrebbe ridurre il processo di apprendimento nelle scelte (cioè ridurre l'influenza delle esperienze precedenti). Invece un incremento dell'attività dei recettori D1 e D2 riduce gli errori perseverativi e migliora la flessibilità comportamentale, forse rafforzando il segnale dei cambiamenti nelle eventualità in cui si prospetti una ricompensa (Floresco,2013). Questo suggerisce che i recettori della dopamina localizzati nella corteccia prefrontale aiutano a monitorare i cambiamenti nelle probabilità

di una ricompensa, il che supporta la componente di flessibilità comportamentale nel processo decisionale del foraging.

Acetilcolina

Anche peculiari recettori nicotinici di tipo $\beta 2$, che influenzano l'attività della dopamina nell'area tegmentale ventrale, sono implicati nel processo decisionale alla base del foraging: rivestono un ruolo nel tradurre l'incertezza attesa in valore motivazionale e nel prendere decisioni esplorative (Naude et al., 2016).

Noradrenalina

Infine, il sistema della noradrenalina regolato dal locus coeruleus (LC) ha anch'esso un importante ruolo nel comportamento di foraging (Aston-Jones et al., 2005). La modalità fasica della noradrenalina ottimizza le prestazioni nei compiti di sfruttamento, mentre la modalità tonica facilita lo spostamento dell'attenzione dall'azione corrente (quindi dallo sfruttamento) e la reindirizza all'elaborazione di altre azioni (cioè all'esplorazione).

1.2 Depressione e foraging

La depressione è una condizione caratterizzata da una deflessione del tono dell'umore che si manifesta con sentimenti di tristezza, abbattimento, pessimismo e dolore. Nelle forme più gravi tutta la corporeità è investita e la vitalità compromessa, con un senso di oppressione, malessere, estrema faticabilità, con un vissuto di disperazione e di sofferenza morale. I molteplici sintomi della depressione sono una caratteristica comune e spesso transitoria nel corso della vita che possono essere

adattivi in circostanze difficili. È quando questi sintomi entrano in una spirale apparentemente autopropulsiva, permanente nel tempo, che emergono le caratteristiche disadattive di un disturbo (Huys et al., 2015). Infatti, la depressione può manifestarsi clinicamente con aspetti non presenti nell'esperienza comune come ad esempio riduzione della capacità di provare interesse e piacere nelle attività percepite abitualmente come positive, dei rapporti sociali, inappetenza, calo ponderale, malessere fisico, disturbi del sonno e deficit cognitivi, fino a, nelle forme più gravi, sentimento della mancanza del sentimento, pensieri/agiti suicidari e deliri. Nonostante i meccanismi alla base del disturbo non siano ancora del tutto chiari, si pensa che una ridotta capacità di elaborazione della ricompensa, sia in termini di motivazione positiva sia in termini di apprendimento per rinforzo (*reinforcement learning*), giochi un ruolo chiave nella manifestazione clinica della depressione (Admon et al, 2015). Secondo questa ipotesi, i soggetti depressi dovrebbero mostrare una ridotta sensibilità alla ricompensa a livello sia comportamentale sia neurale nell'apprendimento *value-based* (Vandendriessche et al, 2021).

In questo studio si considera la depressione in un senso più ampio, per cui facendo riferimento al DSM-5, oltre al Disturbo Depressivo Maggiore e all'Episodio Depressivo Maggiore nella Disturbo Bipolare, è stato incluso anche il Disturbo dell'Adattamento che può manifestarsi, a seconda del quadro clinico, con vari sottotipi tra cui quello con Umore Depresso. Anche se sostanzialmente, qualsiasi disturbo psichico può essere conseguente ad un evento stressante (trigger), quando questo incide particolarmente sulla vita di un individuo, andando quindi a compromettere il funzionamento dello stesso in ambito sociale, lavorativo, scolastico o in altre aree importanti (Bachem & Casey, 2018), questo viene inquadrato come un Disturbo dell'Adattamento. L'emergere di questo disturbo non è necessariamente conseguente ad un evento stressante di estrema intensità, ma è solitamente caratterizzato da una marcata sofferenza, sproporzionata rispetto alla gravità dell'evento.

È importante sottolineare che il Disturbo Depressivo Maggiore e l'Episodio Depressivo Maggiore nel Disturbo Bipolare generalmente non esordiscono in conseguenza a trigger ambientali: possono quindi

essere considerati disturbi depressivi endogeni, anche se la distinzione tra depressione endogena e reattiva/psicogena è stata persa già nel 1987 con la terza edizione del DSM (APA, 1987). Il Disturbo Bipolare, differentemente dal Disturbo Depressivo Maggiore, è caratterizzato non solo da flessioni negative del tono dell'umore (Episodi Depressivi Maggiori), ma anche da flessioni positive (Episodi Maniacali o Ipomaniacali).

È comunque possibile affermare che lo stress è un fattore di rischio per lo sviluppo del Disturbo Depressivo Maggiore e dell'Episodio Depressivo Maggiore nel Disturbo Bipolare, e può accentuarne i sintomi in quei soggetti che già presentano o sono suscettibili a sviluppare tali disturbi. A tal proposito uno studio mette in evidenza l'influenza dello stress, sia acuto che cronico, nelle decisioni di foraging (Lenow et al., 2017). Dai risultati di questo studio è emerso che entrambi i tipi di stress sono associati ad un maggiore sovrasfruttamento o ad un perseverare nelle opzioni attuali più a lungo di quanto sia ritenuto ottimale. Tale sovrasfruttamento può essere espressione di una risposta adattativa a situazioni che rappresentano una minaccia nella misura in cui lo stress conferisce informazioni veridiche sull'ambiente in cui ci si trova. Tuttavia, quando il fattore di stress non è correlato al contesto, questo bias eccessivamente sfruttativo e pessimistico, potrebbe diventare disadattivo o addirittura, come nel caso della depressione, patologico (Huys et al., 2015). Questi risultati possono essere spiegati dal fatto che lo stress influenza le decisioni di foraging attraverso un'alterata valutazione della qualità complessiva dell'ambiente. Infatti, lo stress recluta sistemi biologici che monitorano e rispondono ai cambiamenti ambientali, in particolare quelli che rappresentano una minaccia per l'omeostasi, orchestrando una cascata di aggiustamenti ormonali, neurofisiologici e comportamentali (Arnsten, 2009). Al livello ormonale l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) è un segnale dello stress che indicizza la qualità complessiva dell'ambiente, corredato di proprietà fisiologiche in grado di fornire le informazioni necessarie per prendere decisioni ottimali di foraging (Lenow et al., 2017). Inoltre lo stress potrebbe influenzare la percezione della qualità dell'ambiente attraverso meccanismi di valutazione cognitiva: ad esempio stati affettivi

negativi come la tristezza o la paura influenzano la percezione dell'ambiente, portando a giudizi più negativi (Lerner & Keltner, 2000). Nella misura in cui lo stress induce a sviluppare le suddette tendenze, questo bias valutativo negativo potrebbe spiegare la minore qualità percepita degli ambienti durante le decisioni di foraging.

Decidere quali opzioni scegliere e a quali rinunciare richiede lo sviluppo di credenze accurate sulla distribuzione complessiva delle risorse nell'ambiente. È stato preso in esame come gli individui generalmente tengano traccia del tasso di ricompensa in un ambiente e come questi regolino le scelte in risposta alle fluttuazioni dello stesso (Garrett & Daw, 2019). Da questo è emerso che la selezione delle opzioni è asimmetrica: c'è una tendenza ad aggiornare le informazioni positive più di quanto accada per quelle negative, aspetto questo definito *update bias* oppure *optimism bias*. Nei soggetti depressi tuttavia questa asimmetria non si osserva (Korn et al., 2014; Garrett et al., 2014). Questo bias potrebbe, in alcuni casi, risultare adattivo: per esempio permette l'esplorazione di nuovi scenari anche a fronte di un ambiente ostile. Ma quando questo stile di aggiornamento delle informazioni si mostra troppo rigido potrebbe impedire l'apprendimento diventando così disadattivo, come si può osservare in diversi disturbi psichiatrici (Addicott et al., 2017).

Il progresso compiuto nella comprensione dei disturbi psichiatrici è stato lento in confronto a quello relativo al normale funzionamento dei meccanismi cerebrali; questo perché i paradigmi comunemente usati possono non essere sufficientemente sensibili nei pazienti alle peculiari caratteristiche dei processi cognitivi, come l'apprendimento ed i processi decisionali (Scholl et al., 2018). Perciò i compiti ecologici possono aiutare a colmare il divario tra le alterazioni osservate nella vita reale e quelle riportate in laboratorio. La letteratura riporta casi di depressione clinica per illustrare la rilevanza dell'approccio ecologico: si osserva ad esempio che i soggetti depressi rispetto ai controlli manifestano comportamenti di esplorazione invece che di sfruttamento (Blanco et al., 2013). Questo quadro si potrebbe correlare sia alla minore sensibilità alla ricompensa riscontrabile nei soggetti

depressi sia alla difficoltà nel mantenere una visione globale del compito a cui vengono sottoposti, impedendo quindi che esso venga eseguito in maniera ottimale.

1.2.1 Basi neurobiologiche

Come detto in precedenza la corteccia cingolata anteriore (ACC) svolge un ruolo importante nel comportamento di foraging infatti, una disfunzione di questa area è implicata in disturbi clinici, tra cui la depressione, che si caratterizzano per difficoltà ad abbandonare modelli maladattivi di comportamento o di cognizione. (Baler et al., 2006).

L'asimmetria nella stima delle informazioni positive e negative, di cui si è discusso sopra, riflette una diversa codifica a livello cerebrale. Le informazioni positive, contrariamente a quelle negative, vengono codificate nel giro frontale inferiore (IFG) e nella corteccia frontale mediale (MFC), meccanismo che determinerebbe una certa refrattarietà ad aggiornare le proprie credenze riguardo se stessi in risposta ad informazioni spiacevoli (Sharot et al., 2011). Recenti evidenze mostrano che questo meccanismo è sotteso da un aumento della connettività a livello della sostanza bianca tra giro frontale inferiore e pallido, insula, putamen, amigdala, ippocampo e talamo sinistri, tutte regioni coinvolte nella codifica delle emozioni e nella regolazione degli stati motivazionali (Moutsiana et al., 2015).

Un ruolo importante nell'elaborazione degli stimoli (in base ad aspetti autobiografici e predizione di eventi futuri) è rivestito dalla corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC) e dalla corteccia anteriore rostrale (rACC). Nello specifico, la vmPFC e la DMFC (corteccia dorsomediale frontale) sembrano rivestire un ruolo primario negli studi value-based che offrono possibilità di scelta binarie (Rangel & Hare, 2010; Fellows, 2011; Rushworth et al, 2011; Rudebeck & Murray, 2011a): da diversi studi è infatti emersa una correlazione fra il segnale BOLD (blood oxygenation level-dependent) a livello di vmPFC e DMFC, relativamente al valore specifico delle due opzioni presentate. Tuttavia, mentre la

differenza di valore fra opzioni aumenta (scelto e non scelto, previsto o imprevisto), si sono evidenziati un aumento nel segnale della vmPFC e un decremento nella DMFC (Boorman et al, 2009; FitzGerald et al, 2009; Wunderlich et al, 2009; Lim et al, 2011) pur restando tuttora da chiarire il motivo alla base della frequente discrepanza di segnale fra queste due regioni. Infine, si è osservata una riduzione del segnale BOLD nella vmPFC e nella rACC in risposta alla richiesta di immaginare situazioni future negative, indicando un bias ottimistico dovuto alla riduzione dei pensieri riguardanti il futuro in chiave negativa. Questa asimmetria nell'integrazione di informazioni e la maggior connettività di regioni cerebrali specifiche sarebbero alla base dell'optimism bias nell'apprendimento, meccanismo vantaggioso nei soggetti sani e che risulta invece alterato in alcune condizioni in ambito psichiatrico.

Infine, studi portati avanti nel campo delle neuroscienze sottolineano l'importanza delle emozioni e dell'apprendimento nei processi decisionali, ad esempio alcuni studi effettuati su pazienti con lesioni prefrontali riportano l'incapacità degli stessi di tener conto delle esperienze apprese durante le scelte (Immordino-Yung, 2017). Questo tipo di comportamento riflette l'incapacità di integrare le emozioni nei processi decisionali e implica la messa in atto di comportamenti potenzialmente rischiosi.

2. Scopi e obiettivi dello studio

La letteratura suggerisce che i soggetti sani tendono a recepire maggiormente e più velocemente le informazioni positive rispetto a quelle negative, aspetto questo definito *Optimism Bias* (Sharot & Garrett, 2016). Questo bias però sparisce nei soggetti depressi o sottoposti a stress (Garrett et al., 2014; Garrett et al., 2018), i quali valutano nello stesso modo le informazioni indipendentemente dalla loro valenza.

Recenti studi (Garrett & Daw, 2019) sembrano confermare, nei soggetti sani, un effetto della valenza sia della ricompensa (buona o cattiva) che dell'ambiente (ricco o povero) anche in un task di foraging.

I soggetti sani, infatti:

- nell'ambiente povero scelgono anche le ricompense di scarso valore, mentre le ignorano nell'ambiente ricco.
- se trovano una ricompensa buona è probabile che ignorino la successiva se cattiva, ma non viceversa
- se passano da un ambiente povero ad uno ricco si adattano a selezionare solo le ricompense buone, ma non viceversa.

L'obiettivo primario del presente studio è valutare se i pazienti con sintomatologia depressiva (in un continuum che va dal Disturbo dell'Adattamento con Umore Depresso al Disturbo Depressivo Maggiore e all'Episodio Depressivo Maggiore nel Disturbo Bipolare, non mostrino, come i controlli sani, un *Optimism Bias* nella processazione delle informazioni in un task di foraging.

a) Endpoint primario: confrontare il tasso di apprendimento nelle due popolazioni (pazienti collocabili all'interno dello spettro depressivo e controlli sani) per quanto riguarda l'apprendimento nel passaggio da ambiente ricco a povero e viceversa.

Risultato atteso: I pazienti depressi manterranno un pattern disadattativo anche passando da un ambiente povero ad uno ricco, non mostrando l'*Optimism Bias*.

b) Endpoint secondario: confrontare il tasso di apprendimento nelle due popolazioni (pazienti collocabili all'interno dello spettro depressivo e controlli sani) per quanto riguarda l'apprendimento *trial by trial* riguardo alla scelta della ricompensa buona o cattiva.

Risultato atteso: ci attendiamo che i soggetti depressi

- anche nell'ambiente ricco scelgano le ricompense cattive, poiché non apprendono sulla base di ogni singolo trial la valenza dell'ambiente.
- per lo stesso motivo di cui sopra, se trovano una ricompensa buona non tenderanno ad ignorare la successiva, anche se cattiva.

3. Materiali e metodi

3.1 Reclutamento

Lo studio, ancora in corso, prevede l'arruolamento di un campione clinico di 40 pazienti a cui è stata diagnosticata una sintomatologia depressiva (Disturbo dell'Adattamento con Umore Depresso, Disturbo Depressivo Maggiore o Episodio Depressivo Maggiore in Disturbo Bipolare), di entrambi i sessi, che parlano correttamente l'italiano ma non escludendo diverse nazionalità. I pazienti sono stati contattati e reclutati dopo il loro accesso al Dipartimento di Salute Mentale dell'AUSL di Parma. Nello specifico i pazienti sono stati selezionati dal gruppo di ricerca presso il servizio I visite, il Day Hospital, il servizio ambulatoriale e dai reparti di degenza ordinaria (SPOI-servizio psichiatrico ospedaliero intensivo) collocati nel padiglione Braga dell'Ospedale Maggiore di Parma, sede della UOC responsabile dello studio e dei servizi.

Nella pratica è stato in primo luogo discussa, con il medico responsabile, la presenza di eventuali criticità cliniche che avrebbero compromesso lo svolgimento dello studio. Successivamente è stata descritta la ricerca ai pazienti e, in caso di interesse da parte di questi ultimi, è stato preso un appuntamento con gli stessi per la partecipazione allo studio. Durante il reclutamento, tenutosi in una stanza appositamente dedicata presso il I piano del padiglione Braga, è stato in primis raccolto il consenso informato per poi procedere con la compilazione dei test autosomministrati e lo svolgimento del task al computer. L'assunzione di terapia antidepressiva non sembra alterare l'update bias (Sharot et al., 2012; Garrett et al., 2014; Korn et al., 2014). I pazienti finora arruolati sono pari a 26.

La ricerca prevede il confronto tra due gruppi: controlli sani e pazienti clinicamente depressi. A tal proposito i controlli sani sono stati arruolati dalla comunità mediante affissione di avvisi e passaparola e dal personale dell'Ospedale Maggiore e dell'AUSL di Parma. Sebbene lo studio abbia natura descrittiva, i controlli sani (attualmente n=44), sono stati il più possibile *matched* per età con il gruppo dei pazienti in quanto la letteratura mostra come questa possa alterare l'update bias (Moutsiana et al.,

2013; Chowdhury et al., 2014). Nello stesso modo i soggetti sani non dovranno assumere terapia dopaminergica (i.e. L-dopa, pramipexol) poiché questa influenza l'update bias (Sharot et al., 2012).

3.1.1 Criteri di inclusione ed esclusione

I pazienti sono stati inclusi in base alla presenza dei seguenti criteri:

- a) età compresa tra i 18 ed i 75 anni,
- b) manifestazione di sintomi appartenenti allo spettro depressivo, dimostrata da una diagnosi di Disturbo Depressivo Maggiore, Episodio Depressivo Maggiore in Disturbo Bipolare o di Disturbo dell'Adattamento con Umore Depresso,
- c) assenza di caratteristiche psicotiche nel corso della valutazione al baseline tali da inficiare la comprensione del task,
- d) assenza di deterioramento cognitivo con un punteggio al Mini Mental State Evaluation (MMSE) superiore a 25.

I controlli sani sono stati inclusi in base alla presenza dei seguenti criteri:

- a) età compresa tra i 18 ed i 75 anni,
- b) assenza di abuso o dipendenza da sostanze nei tre mesi precedenti,
- c) assenza di deterioramento cognitivo con un punteggio al Mini Mental State Evaluation (MMSE) superiore a 25,
- d) assenza di un Disturbo Depressivo Maggiore, di un Episodio Depressivo Maggiore in Disturbo Bipolare o di un Disturbo dell'Adattamento con Umore Depresso così come mostrato dall'assunzione di terapia psicofarmacologica o di un percorso psicoterapico mirato,
- e) non assunzione di una terapia ad azione dopaminergica (i.e. L-Dopa o pramipexolo) per morbo di Parkinson o Restlesslegs syndrome.

3.2 Strumenti

Durante il reclutamento i soggetti sono stati sottoposti ad un'intervista per raccogliere le principali informazioni anagrafiche (sesso, età, stato civile, situazione abitativa, livello scolastico e condizione professionale) e anamnestiche (diagnosi, polarità dell'episodio al momento del reclutamento e durata dello stesso, presenza di sintomi psicotici, familiarità, intervalli liberi dalla malattia, totale degli episodi precedenti, terapia farmacologica e non). Inoltre tutti i partecipanti sono stati sottoposti a tre test autosomministrati (BDI-II, STAI-Y1 e UPPS-Ps), al termine dei quali si è svolto il task.

BDI-II (*Beck Depression Inventory – II*)

È un test composto da 21 item a scelta multipla, somministrabile a partire dai 13 anni di età, che misura la gravità della sintomatologia depressiva. I soggetti hanno selezionato l'affermazione che meglio descriveva il loro comportamento nelle ultime due settimane precedenti, scegliendo tra quattro possibili opzioni. In particolare si possono suddividere i punteggi ottenuti in base a quattro tipi di informazioni diverse sullo stato depressivo: punteggio generale, punteggio riguardante le manifestazioni somatico affettive (es. alterazioni del sonno, dell'appetito, del pianto ecc.), punteggio riguardante gli aspetti cognitivi (es. pessimismo, autocritica, autostima, senso di colpa, ecc.) e punteggio di ogni singolo item (Beck et al., 2006). Per quanto riguarda la gravità dei sintomi un punteggio globale compreso tra 0 e 13 indica un'assenza di sintomi depressivi, un punteggio tra 14 e 19 è espressione di una depressione lieve, un punteggio tra 20 e 29 di una depressione di grado moderato e infine un punteggio tra 30 e 63 di una depressione di grado severo.

STAI-Y1 (*State-Trait Anxiety Inventory*)

È un test ideato da Spielberger nel 1964 e successivamente revisionato e aggiornato (Spielberger et al., 1983 - adattamento italiano a cura di Pedrabissi & Santiniello, 1989). Il test è diviso in due parti Y1 e Y2 le quali prendono in considerazione rispettivamente l'ansia di stato ossia come il soggetto si sente al momento della somministrazione, e l'ansia di tratto vale a dire come il soggetto si sente abitualmente. In questo modo è stato possibile operare una prima discriminazione tra l'ansia intesa

come sintomo e l'ansia espressa come modalità abituale di risposta agli stimoli esterni (Franceschina et al., 2004). Ciascuna parte è composta da 20 item su scala *Likert* a 4 punti (dove 1=per nulla e 4=moltissimo). Nella presente ricerca è stata appunto valutata l'ansia di stato (Y1) per cui i soggetti hanno espresso la sensazione soggettiva di tensione e preoccupazione al momento della partecipazione allo studio. Un maggior punteggio ottenuto a questo test corrisponde ad un maggiore livello d'ansia nel soggetto.

UPPS-Ps (*Urgency-Premeditation-Perseverance-Sensation seeking*)

È uno strumento che valuta quattro diverse dimensioni del comportamento impulsivo negli adulti che comprendono “urgenza negativa” (tendenza ad agire avventatamente durante intensi stati affettivi negativi), “mancanza di premeditazione” (capacità di prendere in considerazione eventuali conseguenze negative dei propri atti), “mancanza di perseveranza” (capacità di rimanere concentrati su compiti noiosi o difficili) e “ricerca di sensazioni” (nuove esperienze e tendenza a godere) (Whiteside & Lynam, 2001). Le versioni più aggiornate del questionario (UPPS-P) valutano una quinta dimensione attraverso la sottoscala “urgenza positiva”, che riguarda le azioni impulsive messe in atto durante intensi stati affettivi positivi (Cyders & Smith, 2008). Nella presente ricerca è stata utilizzata la versione più recente abbreviata (short-UPPS-Ps) composta in totale da 20 item, 4 per ciascuna dimensione, su una scala *Likert* a 4 punti (da 1=completamente d'accordo a 4=completamente in disaccordo).

3.2.1 Foraging task

Durante lo studio i soggetti hanno svolto un *Behavioural task* che valuta come gli stessi rispondono all'ambiente circostante, adeguando le loro scelte in base alle fluttuazioni dello stesso. Nello specifico si tratta di un videogioco computerizzato in cui i soggetti pilotano una navicella spaziale con l'obiettivo di ottenere il più alto punteggio possibile catturando diversi invasori con associati un

premio (*Reward*) ed un costo in termini di tempo (*Time Delay*) variabili. Il soggetto incontra infatti, durante il viaggio nelle galassie, quattro diversi tipi di invasori (caratterizzati da diverse forme e colori) che si differenziano in tre gruppi:

- prede *Good* (*high reward/low delay*→alta ricompensa e basso costo)
- prede *Intermediate* (*high reward/ high delay* oppure *low reward/low delay*→ alta ricompensa e alto costo oppure bassa ricompensa e basso costo)
- prede *Bad* (*low reward/high delay*→ bassa ricompensa e alto costo).

Reward e *Time Delay* specifici sono sconosciuti al soggetto prima dell'inizio del task ma intuibili durante l'esecuzione dello stesso, infatti catturando diverse tipologie di prede, ne comprende man mano vantaggi o svantaggi associati, sia in termini di tempo che di ricompensa.

Il task ha una durata complessiva di 24 minuti, è distinto in due blocchi da 12 minuti ciascuno che si diversificano in base ad una differente concentrazione di invasori associati ad alta o bassa ricompensa (ambiente povero vs ambiente ricco) (Dundon et al. 2020).

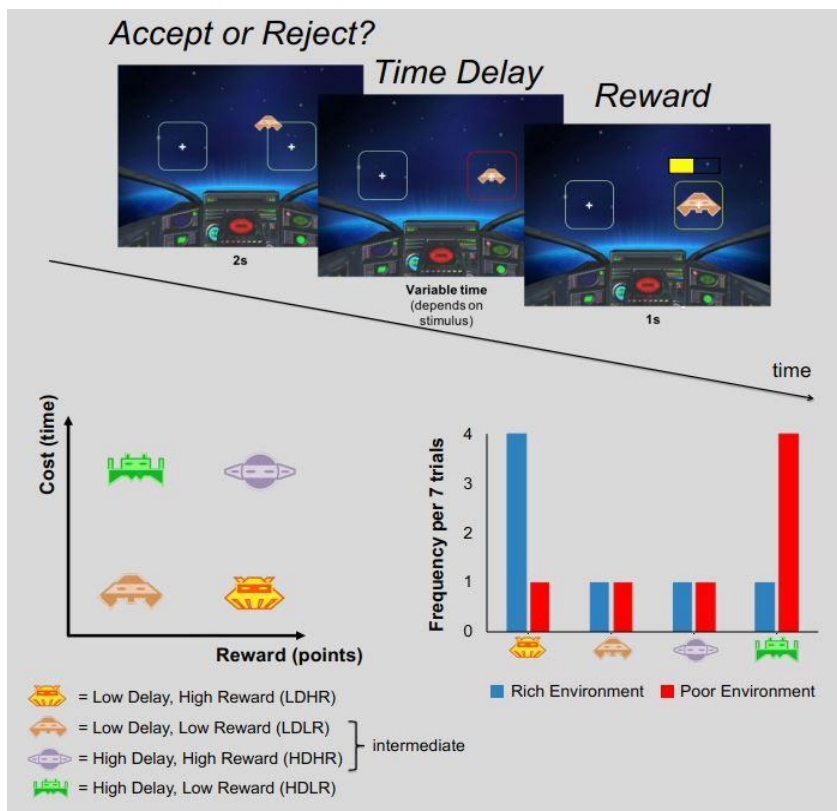


Figura 1: Foraging Task design (Garrett et al., 2019).

Come si evince in *Figura 1* i soggetti durante il task vedevano una cabina di pilotaggio con due “caselle di cattura”, una a destra e una sinistra, in cui gli invasori, in ogni prova, si avvicinavano in maniera casuale. I soggetti avevano 2 secondi di tempo per decidere se catturarli o lasciarli andare. Per catturare il bersaglio occorreva tenere premuto il pulsante corrispondente alla casella di destinazione dell'invasore in arrivo (*M* a destra, *N* a sinistra), mentre nel caso di rilascio bisognava premere il pulsante opposto alla direzione di arrivo dell'invasore. In caso di errore/mancata cattura (in cui il partecipante non ha preso nessuna decisione) la penalità prevista consisteva in una pausa forzata 8 secondi tale per cui il soggetto, in questo lasso di tempo, non poteva catturare/lasciar andare alcun bersaglio, andando così ad inficiare il raggiungimento dell'obiettivo finale con conseguente perdita del punteggio che la navicella avrebbe potuto fornire. Da specificare che, prima dell'inizio del task vero e proprio, a ciascun partecipante sono state fornite istruzioni (verbali e visive) sullo svolgimento dello stesso ed è stata eseguita una verifica della comprensione di queste tramite una breve simulazione del task.

Comportamento ottimale

La capacità di prendere decisioni ottimali richiede il mantenimento di accurate credenze o convinzioni su quanto favorevole o ricco di stimoli sia l'ambiente. Questo task comportamentale si pone come obiettivo quello di valutare come i soggetti rispondano all'ambiente e, di conseguenza, la loro capacità di prendere delle decisioni (Garrett et al, 2019).

Ci aspettiamo che i soggetti sani, comprendendo progressivamente il valore dell'ambiente in cui si trovano, accettino maggiormente le prede *intermediate* (meno appetibili) in un ambiente povero piuttosto che in un ambiente ricco; questo confermerebbe la presenza di un bias ottimistico. Ci si aspetta invece che in un ambiente ricco ci sia una maggiore selettività preferendo le prede *good*, sulla base di tale bias.

Ci si aspetta inoltre che nei controlli ci sia un effetto dell'ambiente sull'apprendimento (*learning from environment*): passando dall'ambiente povero a quello ricco (e non nella situazione contraria) questi mostrerebbero un incremento nell'apprendimento. Nello specifico, ci si attende che i soggetti sani continuino a cercare le prede *good* invece di imparare a cacciare le *intermediate*, come se l'ambiente ricco avesse un effetto predominante.

Il processo d'integrazione delle informazioni si è rivelato asimmetrico e le convinzioni risultano essere regolate da tassi di apprendimento diversi, sostenuti da separati circuiti neurali. Il meccanismo di apprendimento è più lento quando l'ambiente si deteriora (determinando una perseverazione), mentre è più veloce quando migliora, rendendo quindi più flessibili le preferenze. Secondo questo modello tuttavia, gli aggiustamenti verso l'alto e verso il basso si differenziano in diversi modi; si è cercato quindi di scoprire se la valenza- sia che si tratti di un'informazione buona o cattiva- sia l'attributo chiave che dà origine all'asimmetria che osserviamo.

È infine atteso che, nei controlli, la selettività cambi in relazione alle pregresse esperienze (*learning trial by trial*) e che quindi di fronte ad una preda *good* vengano più facilmente ignorate le successive (*intermediate o bad*) ma non viceversa.

Considerando quindi essenzialmente le variabili *Time Delay* e *Reward* per valutare la valenza delle prede (*good, intermediate, bad*) e dell'ambiente (ricco o povero) cercheremo di analizzare diverse componenti in linea con l'obiettivo primario dello studio ossia:

- preferenza per la preda *intermediate* nell'ambiente povero ma non nel ricco,
- *learning from environment* ovvero, valutare se, come atteso nei controlli sani, passando da un ambiente ricco ad uno povero ci si concentrerà solo su prede *good*, mentre dal povero al ricco ci si accontenterà anche delle *intermediate*;

- *learning trial by trial* quindi valutare se, effettivamente, come atteso sulla base dei controlli sani, dopo la cattura di una preda *good*, più facilmente l'*intermediate* sarà scartata, rimanendo invece più appetibile dopo prede *bad*.

3.3 Analisi statistica

3.3.1 Estrazione dei dati

Il task ha una durata di circa 24 minuti ed è diviso in due blocchi rappresentanti l'alternanza di diversi ambienti (ricco vs povero). Ogni blocco ha diversi numeri di trial bilanciati come in Tabella 1. Essendo il tempo intermedio dipendente dal tipo di preda (più lungo nelle prede *bad*), per mantenere il numero di target costante i blocchi con ambiente povero saranno più lunghi dei blocchi con ambiente ricco (a causa della maggior proporzione di prede *bad*).

Sub_n	1	1	1	1
Trial_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
Other_conditions	2	2	2	2
RT	1.02	0.71	0.78	1.44
Background	1	1	1	1

Tabella 1

Note:

- *Sub_n°* indica il numero assegnato al soggetto reclutato
- *Trial_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 nell'ambiente ricco e 160 nel povero)
- *Block* indica l'ambiente in cui ci si trova (0 per ambiente ricco, 1 per povero)
- *Rank* indica il tipo di trial presentatosi (1 corrisponde a LDHR/*good*, 2 a LDLR/*intermediate*, 3 a HDHR/*intermediate*, 4 a HDLR/*bad*)
- *Reward* indica il valore del trial (80 è HR, 20 è LR)
- *Delay* indica il tempo di cattura del trial (2 è LD, 8 è HD)
- *Profitability* indica il punteggio ottenuto dall'eventuale cattura dei trial suddiviso in tre blocchi (40 per i *good*, 10 per gli *intermediate*, 2,5 per i *bad*)
- *Approach_avoid* indica se il soggetto ha 0=rifiutato, 1=accettato il trial, NaN=non ha fatto alcuna scelta
- *Missed* indica i trial su cui il soggetto non ha fatto alcuna scelta (ovvero i NaN nominati in precedenza)
- *Order_condition* indica l'ordine con cui si presentavano gli ambienti (nel nostro caso era sempre 2=prima *rich* e poi *poor*)
- *RT* indica il tempo di reazione del soggetto, ovvero i secondi impiegati a fare una scelta riguardo al singolo trial presentatosi
- *Approach_dir* indica il target verso cui si dirigevano i trials (-1=sinistra, 1=destra)
- *Back-ground* indica l'ambiente in cui ci si trovava, corrispondente a due colori diversi nello sfondo dello schermo di gioco (1=rosa e 2=azzurro).

Si è inoltre calcolato l'*acceptance rate* (ovvero il tasso di accettazione) di ogni preda nei due diversi ambienti esplorati.

Tali valori corrispondono per l'ambiente ricco (*acceptance rate_rich*) a:

–LDHR *acceptance rate_rich* = LDHR accettati/LDHR tot in ambiente ricco, per le prede *good*,

–LDLR *acceptance rate_rich* = LDLR accettati/LDLR tot in ambiente ricco + HDHR *acceptance rate_rich* = HDHR accettati/HDHR tot in ambiente ricco, tutto diviso 2, per le prede *intermediate*,

–HDLR *acceptance rate_rich* = HDLR accettati/HDLR tot in ambiente ricco, per le prede *bad*.

Analogamente, abbiamo calcolato tali valori per l'ambiente povero (*acceptance rate_poor*):

–LDHR *acceptance rate_poor* = LDHR accettati/LDHR tot in ambiente povero, per le prede *good*,

–LDLR *acceptance rate_poor* = LDLR accettati/LDLR tot in ambiente povero + HDHR *accept rate_poor* = HDHR accettati/HDHR tot in ambiente povero, tutto diviso/2, per le prede *intermediate*,

–: HDLR *accept rate_poor* = HDLR accettati/HDLR tot in ambiente povero, per le prede *bad* .

3.3.2 Data analysis and cleaning

L'estrazione dei dati e le analisi sono state svolte in Matlab (R2019a) ed SPSS (27.0).

Sono stati arruolati 70 soggetti (n=44 controlli sani, n=26 soggetti depressi). Per ogni partecipante sono stati conteggiati il numero di trial mancanti per l'ambiente povero (block=0) e per l'ambiente ricco (block=1), i trial mancanti sono stati codificati come NaN nella variabile di *accept/reject*, laddove i soggetti mancavano la cattura.

A seguire lo script laddove il database è nominato *dat*, *block* definisce l'ambiente codificato come 0=povero e 1=ricco e la risposta del soggetto è codificata nella variabile *approach_avoid* come 0=reject e 1=accept.

```

for sub = 1:length(sub_no)

    %extract just this subjects data
    dat_tmp = dat(find(dat.sub_no==sub_no(sub)), :);

    %extract the two environment separately and compute the missed trials
    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));

    %compute the number of NaN
    missed=sum(isnan(dat_tmp.approach_avoid));

    %compute the number of error force trials
    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);

    %table
    t_missed(sub,:) = [sub missed missed_poor missed_rich err_acc err_rej];

```

Dalle analisi effettuate sono stati esclusi i primi 20 trials per ambiente (sia ricco che povero) per ogni soggetto in quanto non significativi. Le prede sono state suddivise sulla base del valore attribuito: *good*=40, *intermediate*=10 e *bad*=2,5. La risposta del soggetto è codificata nella variabile *approach_avoid* come 0=*reject* e 1=*accept* e l'acceptance rate complessiva è stata suddivisa per ambiente (ricco e povero).

Calcolo dell'*acceptance rate* nelle tre condizioni nei due ambienti

Durante l'analisi dei dati, è stato prima di tutto effettuato un confronto tra pazienti e controlli rispetto alle variabili socio-demografiche, per verificare se nei due gruppi fossero presenti differenze significative. È stato utilizzato il test del chi-quadrato per le variabili categoriche e il t-test per le variabili continue. L'obiettivo principale è stato quello di calcolare la differenza intercorrente nell'*acceptance rate* tra i due ambienti (ricco e povero), perciò è stata utilizzata un'ANOVA a misure ripetute 3*2 con fattore *within* la valenza della preda 3 *good*, *intermediate* e *bad* * ambienti 2 *rich* vs *poor*, e fattore *between* → il gruppo ovvero controlli vs pazienti.

Al modello ANOVA sono state successivamente aggiunte delle covariate per verificare se altre variabili influenzassero i risultati.

Infine è stato calcolato il Δ *acceptance rate* di ogni preda nei due diversi ambienti esplorati (ricco e povero):

- Δ good= acceptance rate good in ambiente ricco - acceptance rate good in ambiente povero,

- Δ intermediate= acceptance rate intermediate in ambiente_ricco - acceptance rate intermediate in ambiente povero,

- Δ bad= acceptance rate bad in ambiente ricco- acceptance rate bad in ambiente povero.

In conclusione sono state calcolate le correlazioni tra queste variabili Δ , l'acceptance rate over all e le variabili socio-demografiche e cliniche prese in esame.

4.Risultati

4.1 Patients data

Sono stati arruolati complessivamente n=70 soggetti (n=44 controlli, n=26 pazienti con sintomatologia depressiva), nei quali sono state esaminate diverse variabili: socio-demografiche, cliniche e relative all'acceptance rate.

4.1.1 Variabili socio-demografiche e non in pazienti e controlli

Il confronto delle variabili socio-demografiche e non nei due gruppi presi in esame, ha rivelato che i pazienti ed i controlli differiscono ad esempio per: età ($t=-5,57$; $p=0,00$), livello scolastico ($t=2,63$; $p=0,01$), attività lavorativa ($\chi^2=15,20$; $p=0,00$), familiarità ($\chi^2=12,77$; $p=0,00$) e punteggi nei test autosomministrati come BDI tot ($t=4,56$; $p=0,00$); STAI-Y1 tot ($t=2,78$; $p=0,01$), UPPS-ss1 ($t=2,30$; $p=0,03$), UPPS-ss5 ($t=-4,03$; $p=0,00$), queste ultime corrispondenti rispettivamente alla prima e alla quinta sottoscala di cui si compone la UPPS-Ps.

Nello specifico prendendo in esame le variabili socio-demografiche si osserva che i pazienti (età media= $49,12\pm 15,55$) sono significativamente più anziani dei controlli (età media= $29,77 \pm 11$) e che gli anni dedicati all'attività scolastica sono significativamente di meno nei pazienti ($13,9231\pm 3,18651$) rispetto ai controlli ($15,6136\pm 2,18042$). Per ciò che concerne l'attività lavorativa è possibile osservare che i soggetti con sintomatologia depressiva hanno un minor tasso di occupazione rispetto ai soggetti sani (pazienti=53,8% vs controlli=93,2%). Infine per ciò che riguarda la presenza di familiarità per patologie psichiatriche è possibile notare che c'è una percentuale significativamente maggiore nei pazienti (50% vs 11,4%).

	Controlli (n=44)	Pazienti (n=26)	t/chi- quadrato	p- value
Età	29,77 ± 11	49,12±15,55	-5,57	0,00
Livello scolastico	15,6136±2,18042	13,9231±3,18651	2,63	0,01
UPPS_ss1	11,1818±2,18103	9,5385±3,22776	2,30	0,03
UPPS_ss5	10,0227 ± 3,02308	13,0385±3,02630	-4,03	0,00
BDI_TOT	7,2273±5,96838	21,1154±14,83597	4,56	0,00
STAI_Y1 TOT	48,2500±4,35690	45,2692±4,30402	2,78	0,01
Missed trials	11,9545±10,63770	22,3462±20,82295	-2,37	0,02
Condizione professionale				
-Disoccupato	1 (2,3%)	6 (23,1%)	15,20	0,00
-Occupato	41 (93,2%)	14 (53,8%)		
-Pensionato	2 (4,5%)	6 (23,1%)		
Familiarità				
-Nessuna	39 (88,6%)	13 (50%)	12,77	0,00
-Presente	5 (11,4%)	13 (50%)		
Genere:				
-Maschio	21 (47,7%)	9 (34,6%)	1,15	0,33
-Femmina	23 (52,3%)	17 (65,4%)		

Tabella 2. Caratteristiche del campione

4.1.2 Variabili cliniche

Le variabili che rappresentano le caratteristiche cliniche sono state per ovvi motivi analizzate solo nei soggetti con sintomatologia depressiva.

Nella *tabella 3* vengono riportate alcune variabili cliniche prese in esame tra cui: diagnosi, durata dell'episodio attuale (calcolato in settimane), età di esordio della patologia, anni complessivi di malattia, numero di episodi precedenti, intervallo libero da malattia, presenza di sintomi psicotici, terapia farmacologica con antidepressivo, terapia farmacologica con antipsicotico e trattamento farmacologico con benzodiazepine.

Nel campione dei pazienti 14 (53,8%) hanno una diagnosi di Depressione Unipolare, 8 (30,8%) di Depressione Bipolare e 4 (15,4%) di Disturbo dell'Adattamento con Umore Depresso. Hanno esordito col disturbo ad un'età media pari a $32,23 \pm 13,860$, con un numero medio di episodi precedenti corrispondente a $4,81 \pm 5,802$ e una durata media dell'episodio attuale di $84,88 \pm 146,810$ settimane. Per ciò che concerne la terapia farmacologica 25 pazienti (96,2%) assumono una terapia antidepressiva, di cui 14 (53,8%) con SSRI, 8 (30,8%) con SNRI e 3 (11,5 %) con Triciclici, la terapia antipsicotica invece viene assunta dal 50% dei pazienti (n=13) in forma di antipsicotici atipici ad eccezione di un soggetto. Infine è possibile osservare che 17 pazienti (65,4%) assumono benzodiazepine.

Diagnosi Depressione:	
-Unipolare	14 (53,8%)
-Bipolare	8 (30,8%)
-Disturbo dell'Adattamento con Umore Depresso	4 (15,4%)
Durata_episodio_attuale_in_settimane	$84,88 \pm 146,810$
Età_esordio	$32,23 \pm 13,860$

Anni_malattia	16,23±15,973
N_episodi_precedenti	4,81±5,802
Intervallo_libero	42,62 ±112,695
Sintomi psicotici episodio attuale:	
-no	20 (76,9%)
-si	5 (19,2%)
-mancante	1 (3,8%)
Antidepressivo:	
-no	1 (3,8%)
-si	25 (96,2%)
Classe antidepressivo:	
-SSRI	14 (53,8%)
-SNRI	8 (30,8%)
-Triciclici	3 (11,5%)
-nessuno	1 (3,8%)
Dosaggio_antidepressivo	136,64±91,556
Antipsicotico:	
-no	13 (50%)
-si	13 (50%)
Categoria antipsicotico:	
-tipico	1 (3,8%)
-atipico	12 (46,2%)
-nessuno	7 (26,9%)
-mancante	6 (23,1%)

Dosaggio_antipsicotico	252,56±263,519
Stabilizzatori umore:	
-no	13 (50%)
-si	13 (50%)
Litio:	
-no	18 (69,2%)
-si	8 (30,8%)
Benzodiazepine:	
-no	9 (34,6%)
-si	17 (65,4%)
Dosaggio bdz	4,556±11,8307
Psicoterapia:	
-no	12 (46,2%)
-si	14 (53,8%)

Tabella 3. Variabili cliniche nel gruppo dei pazienti.

4.1.3 Acceptance rate

Abbiamo in seguito analizzato *l'acceptance rate* delle prede (% trials accettati = n° trials accettati / n° trials totali) nei due ambienti (ricco e povero) in tutti gli individui arruolati. È stato pertanto possibile osservare come vi fossero differenze nel numero dei *missed trials* e nell'*acceptance rate* di controlli e pazienti (vedi *tabella 4*), in particolare in particolare nel *good acceptance rate* sia in generale, che nell'*ambiente rich* e *poor*.

	Controlli	Pazienti	t	p-value
Missed trials	11,9545±10,63770	22,3462±20,82295	-2,37	0,02
Good rate	0,8690±0,20677	0,9819±0,03240	-3,55	0,00
Inter_rate	0,7534±0,26052	0,8572±0,21475	-1,71	0,09
Bad_rate	0,5365±0,40149	0,6754±0,43926	-1,35	0,18
Good rate rich	0,8667±0,21515	0,9899±0,01505	-3,78	0,00
Inter rate rich	0,7134±0,30560	0,8296±0,30828	-1,51	0,14
Bad rate rich	0,5130±0,42518	0,6384±0,46967	-1,13	0,26
Good rate poor	0,8393±0,18275	0,9659±0,08386	-3,86	0,00
Inter rate poor	0,7964±0,25004	0,8889±0,16724	-1,84	0,07
Bad rate poor	0,5258±0,40977	0,6813±0,44349	-1,48	0,14

Tabella 4. *Acceptance rate in controlli e pazienti*

Avvalendosi poi di un'ANOVA a misure ripetute 3*2 (fattore *within*→valenza delle prede 3 *good*, *intermediate* e *bad* * 2 ambienti *rich* e *poor*, fattore *between*→ controlli vs pazienti) si è potuto constatare che sono presenti effetti significativi della valenza delle prede (F=30,21; p=0,00) e dell'appartenenza al gruppo (F=6,12; p=0,02). Si è infatti osservata (*grafico 1*) una maggiore propensione alla cattura delle prede *good* seguite dalle *intermediate* e infine dalle *bad* in generale (valore medio dell'*acceptance rate* 0,91 vs 0,80 vs 0,58 con p=0,00).

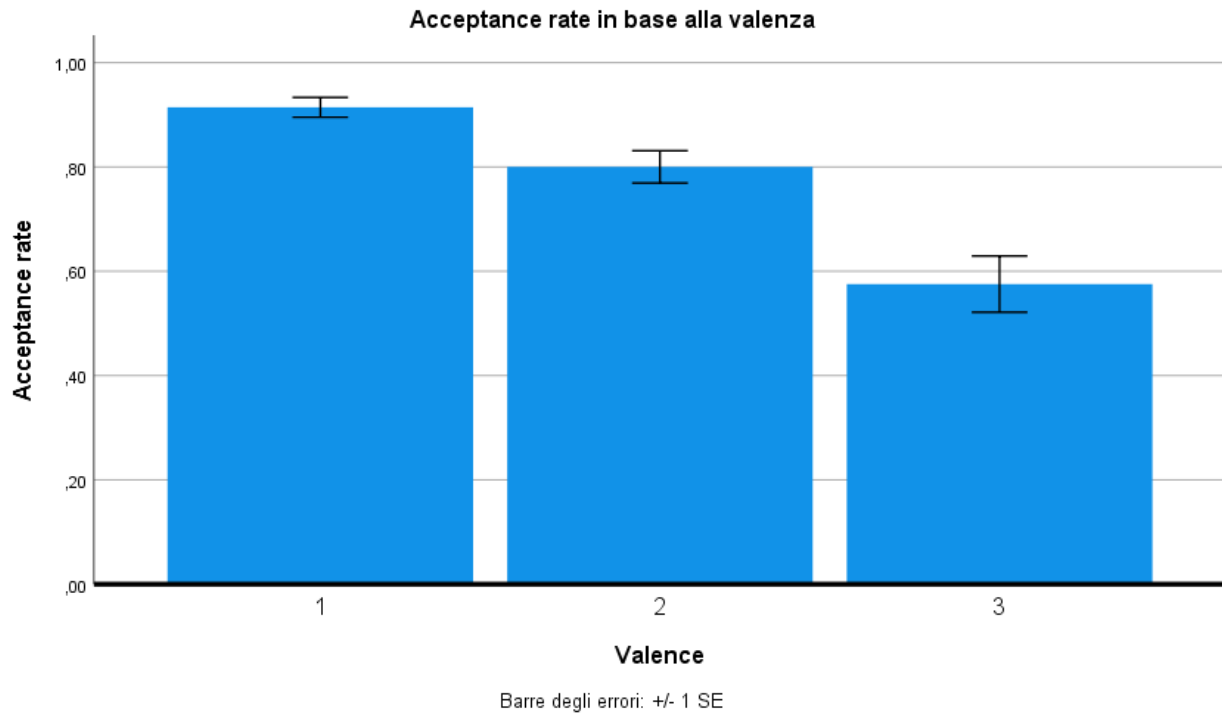


Grafico 1. *Acceptance rate in base alla valenza. Sull'asse delle X la valenza delle prede (1=good, 2=intermediate, 3=bad), sull'asse delle Y l'acceptance rate*

Quest'ultimo aspetto si è rilevato anche nei due gruppi (good>intermediate>bad con $p=0,01$ per good vs intermediate, $p=0,00$ per good vs bad, $p=0,00$ per intermediate vs bad sia nei pazienti che nei controlli), senza che vi sia tuttavia un'interazione significativa tra valenza della preda e gruppo di appartenenza ($F=0,11$; $p=0,90$).

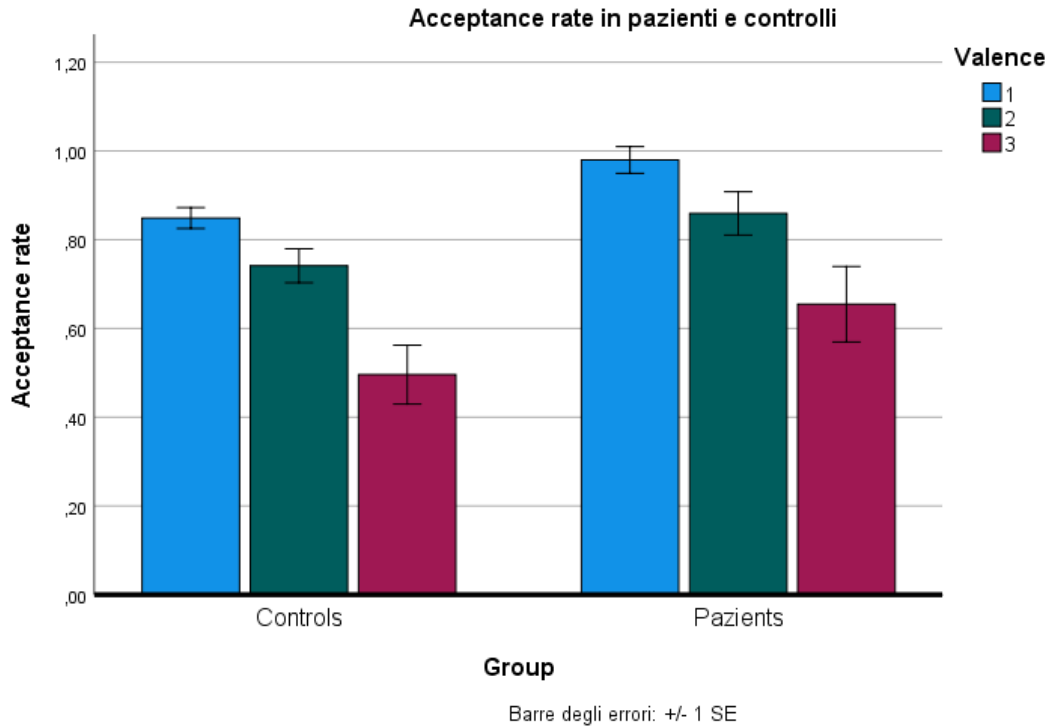


Grafico 2. Acceptance rate nel gruppo dei controlli e dei pazienti in base alla valenza. Sull'asse delle X il gruppo, su quello delle Y l'acceptance rate. La valenza è indicata come 1 (good), 2 (intermediate) e 3 (bad)

Inoltre è stata riscontrata un'acceptance rate nei pazienti superiore a quella dei controlli (valore medio rispettivamente 0,831 e 0,695 con $p=0,02$; *grafico 2*).

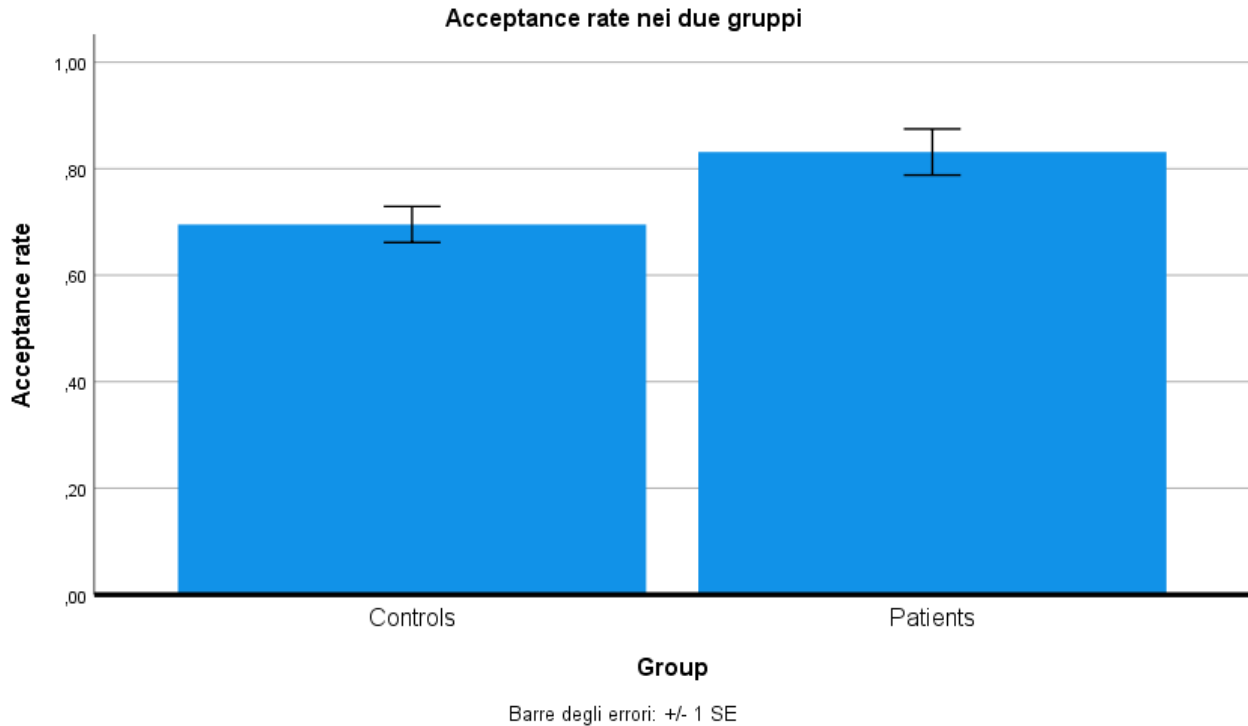


Grafico 3. *Acceptance rate in base al gruppo. Sull'asse delle X il gruppo diagnostico (controlli e pazienti), sull'asse delle Y l'acceptance rate*

Effetto dell'ambiente

Abbiamo quindi preso in esame l'effetto dell'ambiente sul processo di foraging riscontrando effetti significativi dell'ambiente (ricco e povero) sull'acceptance rate ($F=4,351$; $p=0,04$): si è infatti osservato che l'acceptance rate è maggiore nell'ambiente poor che nel rich (0,78 vs 0,75 con $p=0,04$).

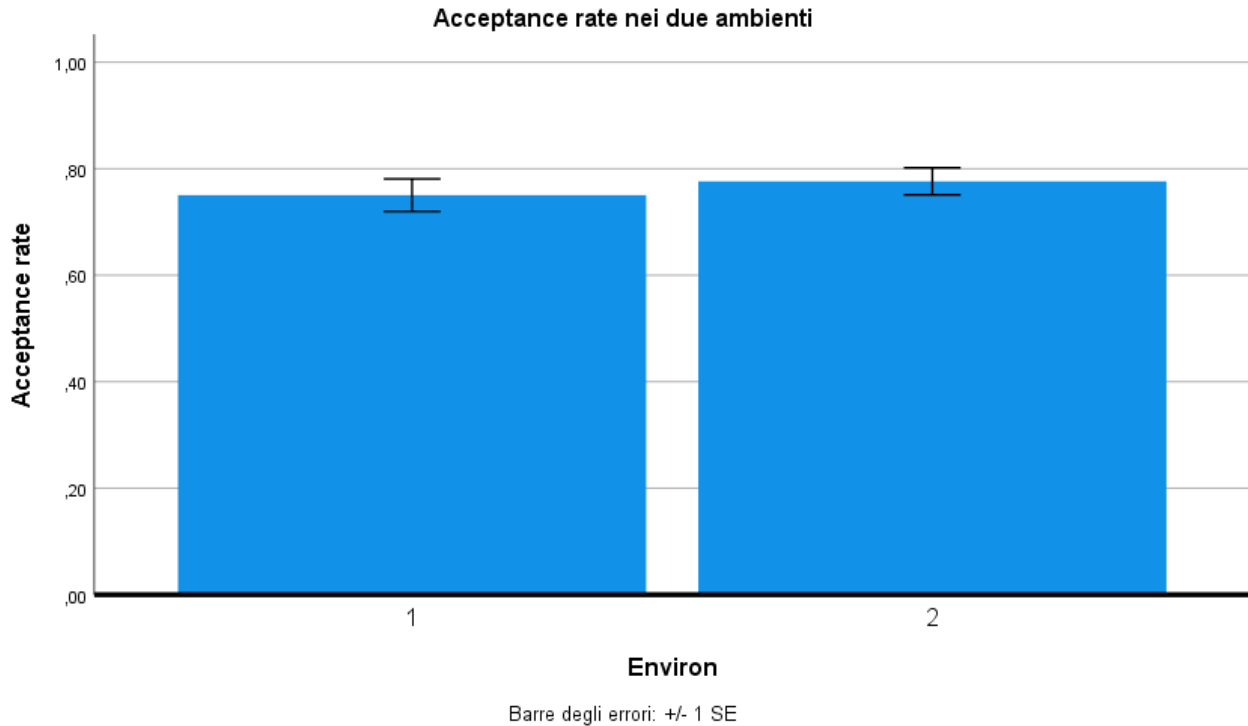


Grafico 4. *Acceptance rate in base all'ambiente. Sull'asse delle X il tipo di ambiente (1=rich, 2=poor), sull'asse delle Y l'acceptance rate*

Per quanto riguarda gli effetti di interazione l'unica significatività è stata riscontrata nell'interazione tra valenza delle prede e ambiente ($F=4,43$; $p=0,01$), in particolare la cattura delle prede intermedie è maggiore nell'ambiente poor che nel rich indipendentemente dal gruppo (valore medio dell'acceptance rate 0,838 vs 0,763 con $p=0,01$), con una differenza significativa nei controlli ($p=0,02$).

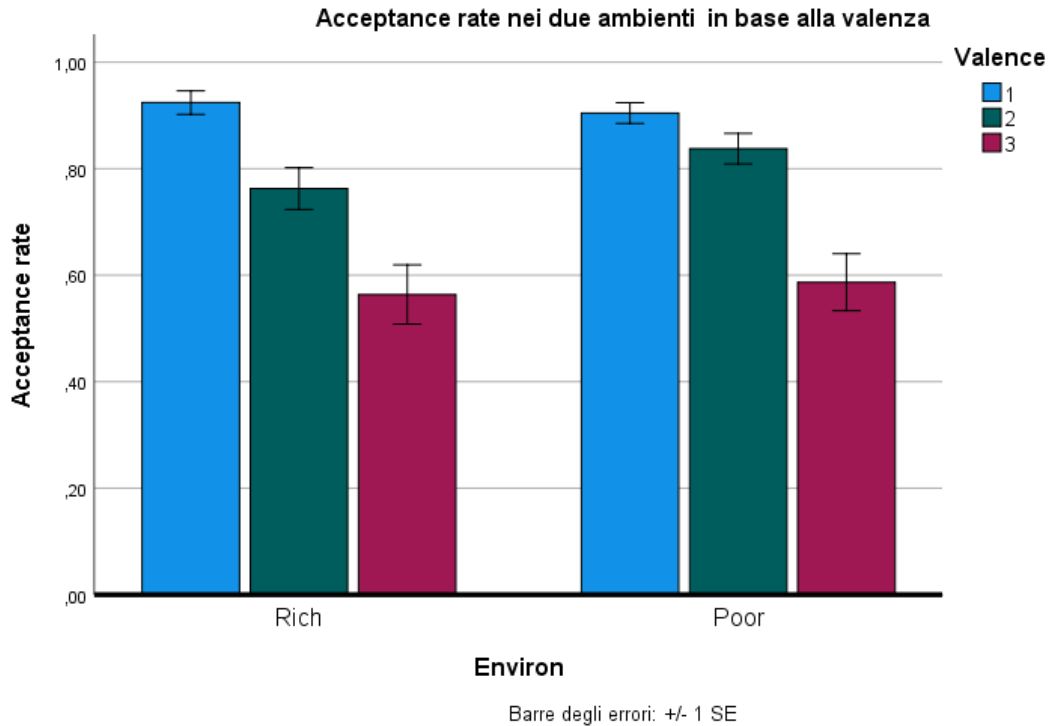


Grafico 5. Acceptance rate nei due ambienti (rich e poor) in base alla valenza della preda (1=good, 2=intermediate e 3=bad). Sull'asse delle X il tipo di ambiente (rich e poor), sull'asse delle Y l'acceptance rate

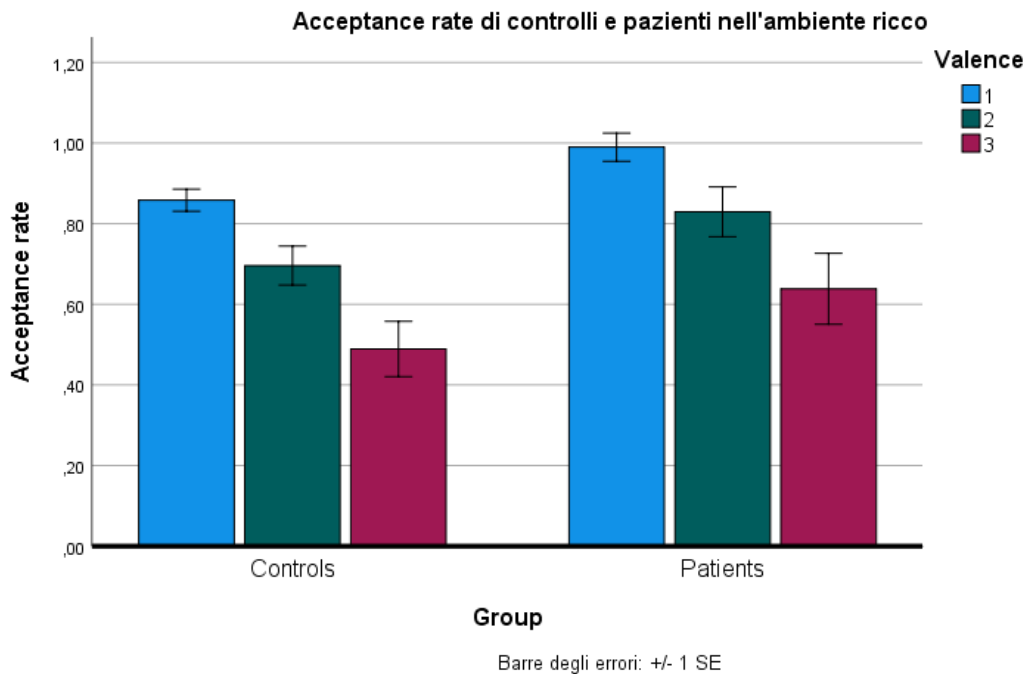


Grafico 6. Acceptance rate nell'ambiente ricco in base alla valenza della preda (1=good, 2=intermediate e 3=bad), distinto per gruppo (controls e patients). Sull'asse delle X il gruppo (controls e patients), sull'asse delle Y l'acceptance rate

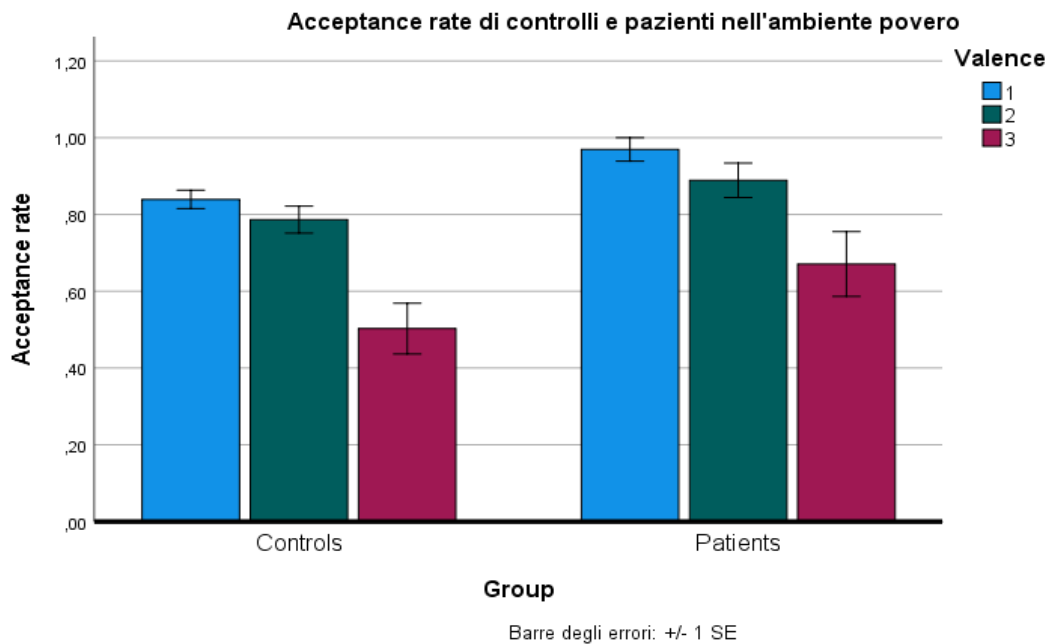


Grafico 7. Acceptance rate nell'ambiente povero in base alla valenza della preda (1=good, 2=intermediate e 3=bad), distinto per gruppo (controls e patients). Sull'asse delle X il gruppo (controls e patients), sull'asse delle Y l'acceptance rate.

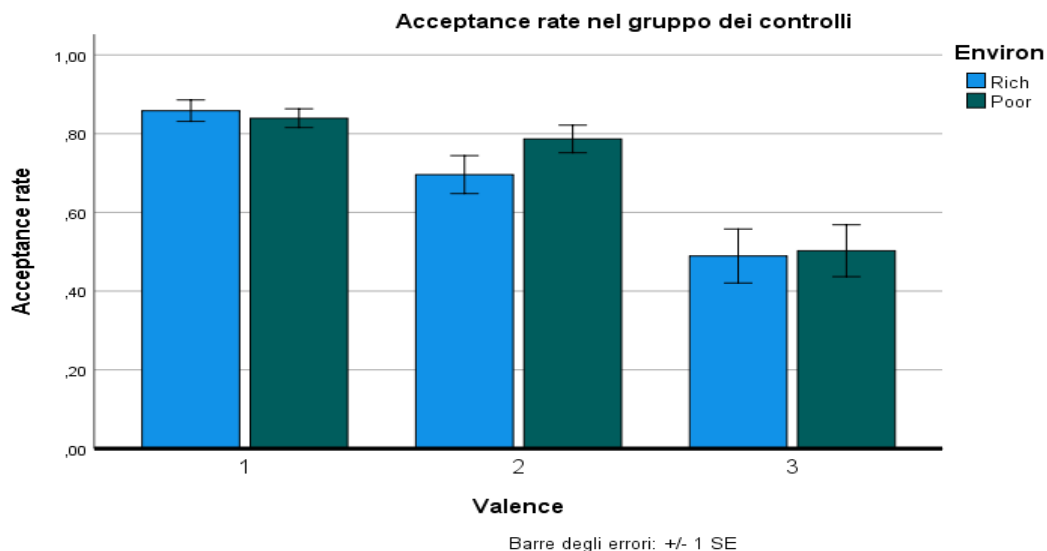


Grafico 8. Acceptance rate nel gruppo dei controlli in base alla valenza, distinto per ambiente. In ordinata è riportato l'acceptance rate, in ascissa il valore dell'invasore (1=good, 2=intermediate, 3=bad). In azzurro è rappresentato l'ambiente rich, in verde scuro l'ambiente poor.

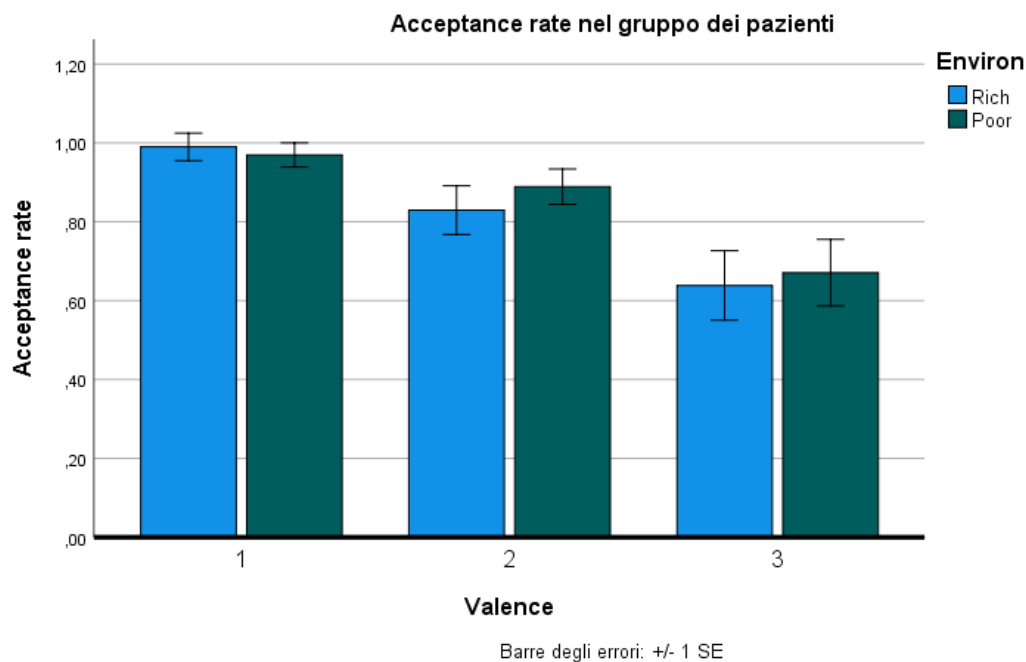


Grafico 9. Acceptance rate nel gruppo dei pazienti in base alla valenza, distinto per ambiente. In ordinata è riportato l'acceptance rate, in ascissa il valore dell'invasore (1=good, 2=intermediate, 3=bad). In azzurro è rappresentato l'ambiente rich, in verde scuro l'ambiente poor.

È possibile che la mancanza di interazione a tre vie ($F=0,32$; $p=0,73$) sia dovuta all'esigua numerosità campionaria.

È stato inoltre valutato l'effetto di alcune covariate per vedere se avessero un'influenza sui risultati sopra discussi. Sono state utilizzate come covariate quelle variabili che differivano in maniera significativa nei due gruppi come l'attività lavorativa, la familiarità, l'età, la scolarità e il numero dei *missed trials*. Si è osservato che l'aggiunta di queste covariate non ha influenzato i risultati del

modello ANOVA: è rimasto infatti un effetto significativo di ambiente, valenza della preda e gruppo così come nell'interazione tra ambiente e valenza

Infine è stato calcolato il Δ *acceptance rate* di ogni preda nei due diversi ambienti esplorati (ricco e povero):

- Δ good= acceptance rate good in ambiente ricco - acceptance rate good in ambiente povero,

- Δ intermediate= acceptance rate intermediate in ambiente_ricco - acceptance rate intermediate in ambiente povero,

- Δ bad= acceptance rate bad in ambiente ricco- acceptance rate bad in ambiente povero.

Sono state quindi ricercate le correlazioni tra queste variabili Δ , l'acceptance rate over all e le variabili socio-demografiche (per il campione globale) e cliniche (solo per pazienti) prese in esame durante l'analisi descrittiva iniziale.

Tra i risultati significativi per il campione in toto osserviamo, per quanto riguarda le variabili continue, che:

-la scolarità correla positivamente con l'acceptance rate intermediate poor ($r=0,247$; $p=0,04$),

-UPPS-ss3 correla negativamente con Δ good ($r=-0,263$; $p=0,03$).

Per le variabili categoriche invece si nota un effetto significativo dello stato abitativo sull'acceptance rate good ($F=4,59$; $p=0,04$ per il rich ed $F=5,15$; $p=0,03$ per il poor) ed intermediate ($F=3,69$; $p=0,05$ quindi con significatività al limite per il rich ed $F=4,24$; $p=0,04$), nello specifico chi non vive solo è incline ad accettare di più le prede good e intermediate.

Per quanto riguarda le variabili cliniche nei pazienti si è evinto che:

-l'età di esordio della sintomatologia depressiva correla positivamente con Δ good ($r=0,42$; $p=0,04$), in particolare più tardivamente avverrà l'esordio maggiore sarà il Δ good,

-c'è un effetto sul Δ good in base alla terapia benzodiazepinica ($F=7,08$; $p=0,01$), nello specifico coloro che assumono benzodiazepine accettano più prede good nell'ambiente povero ($\Delta < 0$) mentre coloro che non le assumono accettano maggiormente le prede *good* nell'ambiente ricco ($\Delta > 0$).

5. Discussione

Questa ricerca si propone di comprendere il comportamento di pazienti con sintomatologia depressiva rispetto a soggetti sani in un task di foraging. Il foraging è un comportamento adattivo basato sulla scelta tra un'opzione attuale conosciuta ed un'opzione futura sconosciuta. I dati provenienti dalla letteratura suggeriscono che in soggetti sani la selezione delle opzioni è asimmetrica: c'è infatti una tendenza ad aggiornare le informazioni positive più di quanto accada per quelle negative, questo aspetto è definito come *optimism bias*. Nei soggetti depressi tuttavia questa asimmetria non si osserva (Korn et al., 2014; Garrett et al., 2014), potrebbe bensì essere presente un bias di natura inversa, ossia di valutazione estremamente negativa di un ambiente e delle sue risorse influenzata da meccanismi di valutazione cognitiva e da stati affettivi caratteristici della depressione come ad esempio tristezza e paura (Lerner & Keltner, 2000). Nelle analisi dei risultati del task è stata principalmente valutata la differenza all'interno del campione, tra gruppo diagnostico e non, nella cosiddetta *acceptance rate* che consiste nel grado di accettazione dei diversi tipi di ricompensa nei diversi ambienti. Ciò che è emerso è che sono presenti differenze tra i due gruppi presi in esame relativamente all'*acceptance rate* e all'effetto dell'ambiente. I soggetti sani tendono infatti ad avere un tasso di cattura complessivamente inferiore rispetto ai soggetti con sintomatologia depressiva, mostrandosi più selettivi e, dunque, evidenziando una tendenza ottimistica nella valutazione delle possibilità future. Viceversa i pazienti si sono dimostrati maggiormente propensi alla cattura dimostrando di avere una minor tendenza ad adattare le proprie scelte (vedi grafico 1) in base alle informazioni provenienti dall'ambiente. Tali conclusioni risultano essere in linea con gli studi presenti in letteratura secondo la quale i soggetti clinicamente depressi presentano un bias pessimistico nella valutazione dell'ambiente orientandosi verso lo sfruttamento delle risorse attuali. Possiamo quindi dedurre che i pazienti mostrano un pattern comportamentale disadattativo poiché le informazioni non vengono apprese adeguatamente in maniera differenziale sulla base del valore attribuito (positivo o negativo).

Inoltre i controlli hanno mostrato di saper processare più efficacemente le informazioni presentate nel corso del task. I soggetti sani infatti accettano maggiormente le prede *intermediate* in un ambiente povero rispetto ad uno ricco (vedi grafico 2) aggiornando quindi, nel passaggio, le informazioni: quando infatti si trovano nell'ambiente meno stimolante accettano anche ricompense intermedie e "si accontentano". I pazienti invece non mostrano differenze significative nell'accettare le prede intermedie tra l'ambiente povero e quello ricco: questo conferma che non vi è adeguato aggiornamento delle informazioni nel passaggio da un ambiente all'altro.

5.1 Limiti e sviluppi futuri della ricerca

Fattori limitanti l'esecuzione ed efficienza dello studio potrebbero essere stati l'esiguità del numero campionario, ottenuto seguendo i criteri di reclutamento dell'articolo originale (Garrett & Daw, 2020), oppure la motivazione, che poteva differire tra pazienti e controlli in quanto il reclutamento dei primi è avvenuto in un contesto diverso rispetto ai secondi (rispettivamente su appuntamento dopo regolare visita ambulatoriale oppure con possibilità di svolgere sin da subito l'esperimento in una stanza dedicata vs tramite passaparola). Un altro limite riguardante la rappresentatività del campione potrebbe essere la significativa differenza nell'età dei due gruppi, infatti il gruppo di controllo ha un'età media di circa 30 anni, mentre il gruppo dei pazienti di circa 50 anni. I soggetti depressi essendo mediamente più anziani potrebbero non essere stati così vicini al mondo della tecnologia e dei videogiochi presentando pertanto, già in partenza, una difficoltà nello svolgimento del task. Sarebbe dunque opportuno in una ricerca futura tenere maggiormente conto dell'età nella selezione dei partecipanti.

Focalizzandosi quindi sullo svolgimento del task abbiamo notato come ci fosse un elevato numero di trial mancanti soprattutto nel primo blocco rispetto al secondo: come dichiarato dai soggetti stessi questo era dovuto all'apprendimento nell'esecuzione del task per cui necessitavano di tempo per

padroneggiarlo. Tuttavia, nel secondo blocco, i pazienti spesso manifestavano insofferenza nei confronti del task, lamentando un'eccessiva lunghezza e ripetitività dell'esperimento stesso, elemento che potrebbe aver determinato un incremento degli errori, nonostante l'apprendimento. Tali limitazioni potrebbero essere in futuro ovviate allungando la durata del training a cui i soggetti sono stati sottoposti precedentemente al task vero e proprio, in modo da ottenere una maggiore dimestichezza e limitare gli errori durante l'esecuzione dello stesso. E ancora si potrebbe invece diminuire la durata del task vero e proprio rendendone lo svolgimento più dinamico e meno suscettibile a distrazioni.

6. Conclusioni

In conclusione si può confermare che nei soggetti depressi ci sia un pattern disadattativo alla base del comportamento decisionale, coerentemente con una stima del tasso di ricompensa più pessimistica, dato dalla condizione clinica stessa. Tale bias pessimistico influenza la valutazione dell'ambiente in maniera estremamente negativa, promuovendo comportamenti orientati verso lo sfruttamento delle risorse attuali piuttosto che verso la ricerca di nuove prospettive. Probabilmente, un ruolo preponderante in questo contesto è rivestito dalle differenze nell'attività di diversi sottotipi recettoriali dopaminergici a livello del sistema mesolimbico e della corteccia prefrontale (Floresco, 2013) (Sharot et al, 2011). I primi, infatti, fanno parte del così detto “circuitto della ricompensa” e sono implicati nella categorizzazione valoriale degli stimoli; questo potrebbe spiegare una mancata differenziazione relativa alla valenza delle prede durante lo svolgimento del task. I secondi sono invece largamente coinvolti in abilità cognitive quali la memoria di lavoro, la preferenza di rischio e la flessibilità comportamentale relativa a scelte di esplorazione, che rivestono un ruolo rilevante nei processi decisionali.

BIBLIOGRAFIA:

- 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. *American College of Neuropsychopharmacology*. 42, 1931–1939.
- Addicott MA, Pearson JM, Froeliger B, Platt ML, McClernon FJ (2014). Smoking automaticity and tolerance moderate brain activation during explore-exploit behavior. *Psychiat Res* 224: 254–261.
- Admon, R., & Pizzagalli, D. A. (2015). Dysfunctional reward processing in depression. *Current Opinion in Psychology*, 4, 114-118
- Aston-Jones, G., Cohen, J.D. (2005). Adaptive gain and the role of the locus coeruleus-norepinephrine system in optimal performance. *J Comp Neurol* 493: 99–110
- Arnsten, A.F. (2009) Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci* 10:410–422.
- Bachem, R., & Casey, P. (2018). Adjustment disorder: a diagnosis whose time has come. *Journal of affective disorders*, 227, 243-253
- Baler, R.D. & Volkow, N. D. (2006). Drug addiction: the neurobiology of disrupted self-control. *Trends Mol. Med.* 12, 559–566.
- Barack, D.L., Gold, J.I. (2016). Temporal trade-offs in psychophysics. *Current Opinion in Neurobiology* 37: 121–125.
- Bateson, M., Kacelnik, A. (1996). Rate currencies and the foraging starling: the fallacy of the averages revisited. *Behav Ecol*, 7:341-352.
- Beck, A. T., Steer, R. A. & Brown, G. K. (2006). *Beck Depression Inventory – II*. Giunti psychometrics.
- Beeler, J.A., Frazier, C.R., Zhuang, X. (2012). Putting desire on a budget: dopamine and energy expenditure, reconciling reward and resources. *Front Integr Neurosci* 6: 1–22
- Berger-Tal, O., Nathan, J., Meron, E., Saltz, D. (2014). The exploration/exploitation dilemma: a multidisciplinary framework. *PLoS ONE* 9: e95693
- Boorman, E.D., Behrens, T.E.J., Woolrich, M.W., Rushworth, M.F.S. (2009). How green is the grass on the other side? Frontopolar cortex and the evidence in favor of alternative courses of action. *Neuron* 62: 733–743.

- Burkart, J. M., Hrdy, S. B., & Van Schaik, C. P. (2009). Cooperative breeding and human cognitive evolution. *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews: Issues, News, and Reviews*, 18(5), 175-186.
- Carter, E.C., Redish, A.D. (2016). Rats value time differently on equivalent foraging and delay discounting tasks. *J Exp Psychol Gen*, 145(9):1093-1101.
- 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
- Cohen, J.D., McClure, S.M., Yu, A.J. (2007). Should I stay or should I go? How the human brain manages the trade-off between exploitation and exploration. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 362: 933–942
- Cyders, M. A., & Smith, G. T. (2008). Emotion-based dispositions to rash action: Positive and negative urgency. *Psychological Bulletin*, 134, 807–828.
- Daw, N.D., O'Doherty, J.P., Dayan, P., Seymour, B., Dolan, R.J. (2006). Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *Nature* 441: 876–879
- Dunbar, R. I., & Shultz, S. (2007). Evolution in the social brain. *science*, 317(5843), 1344-1347.
- Dundon, N. M., Garrett, N., Babenko, V., Cieslak, M., Daw, N. D., Grafton S. D. (2020). *Sympathetic involvement in time-constrained sequential foraging*. Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience.
- Fellows, L. K. (2011). Orbitofrontal contributions to value-based decision making: evidence from humans with frontal lobe damage. *Annals of the new York Academy of Sciences*, 1239(1), 51-58.
- FitzGerald, T. H., Seymour, B., & Dolan, R. J. (2009). The role of human orbitofrontal cortex in value comparison for incommensurable objects. *Journal of Neuroscience*, 29(26), 8388-8395.
- Fitzhugh, B., Habu, J. (2003) Beyond Foraging and Collecting: Evolutionary Change in Hunter– Gatherer Settlement Systems. *New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers*.
- Floresco, S.B. (2013). Prefrontal dopamine and behavioral flexibility: shifting from an ‘inverted-U’ toward a family of functions. *Front Neurosci* 7: 1–12.
- Franceschina, E., Sanavio, E., Sica C. (2004). *I disturbi d’ansia*. In: Galeazzi A., Meazzini P. (A cura di) *Mente e comportamento*. Trattato italiano di psicoterapia cognitivo-comportamentale, Giunti Editore.

- Frederick, S., Loewenstein, G., & O'donoghue, T. (2002). Time discounting and time preference: A critical review. *Journal of economic literature*, 40(2), 351-401.
- Garrett, N., & Daw, N. D. (2019). Biased belief updating and suboptimal choice in foraging decisions. *bioRxiv*, 713941.
- Garrett, N., González-Garzón, A. M., Foulkes, L., Levita, L., & Sharot, T. (2018). Updating beliefs under perceived threat. *Journal of Neuroscience*, 38(36), 7901-7911.
- Garrett, N., & Sharot, T. (2014). How robust is the optimistic update bias for estimating self-risk and population base rates?. *PLoS One*, 9(6), e98848
- 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.
- Hayden, B.Y. (2016) Time discounting and time preference in animals: a critical review. *Psychon Bull Rev*, 23:39-53.
- Hayden, B. Y. (2018). Economic choice: the foraging perspective. *Current Opinion in Behavioral Science*. 24, 1–6.
- Hayden, B. Y., & Walton, M. E. (2014). Neuroscience of foraging. *Frontiers in neuroscience*, 8, 81.
- Hayden, B.Y., Pearson, J. M., Platt, M. L. (2011). Neuronal basis of sequential foraging decisions in a patchy environment. *Nature neuroscience* ; 14: 7.
- Hall-McMaster, S., & Luyckx, F. (2019). Revisiting foraging approaches in neuroscience. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 19(2), 225-230.
- Hopkins, W. D., Lyn, H., & Cantalupo, C. (2009). Volumetric and lateralized differences in selected brain regions of chimpanzees (*Pan troglodytes*) and bonobos (*Pan paniscus*). *American Journal of Primatology: Official Journal of the American Society of Primatologists*, 71(12), 988-997.
- Huettel, S.A., Song, A.W., McCarthy, G. (2005). Decisions under uncertainty: probabilistic context influences activation of prefrontal and parietal cortices. *J Neurosci* 25: 3304–3311
- Huys, Q.J.M., Daw, N.D., Dayan P. (2015). Depression: A Decision-Theoretic Analysis. *Annu. Rev. Neurosci.*, 38:1–2
- Kennerley, S.W., Walton, M.E., Behrens, T.E., Buckley, M.J. & Rushworth, M.F. (2006). Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. *Nat. Neurosci.* 9, 940–947

- Koechlin, E., Hyafil, A. (2007). Anterior prefrontal function and the limits of human decision-making. *Science* 318: 594–598.
- Kolling, N., & Akam, T. (2017). (Reinforcement?) Learning to forage optimally. *Current opinion in neurobiology*, 46, 162-169.
- Kolling, N., Behrens, T. E. J., Mars, R. B., Rushworth, M. F. S. (2012). Neural Mechanisms of Foraging. *Science*; 336(6077): 95–98
- 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
- Immordino-Yung, M.H. (2017). *Emotion, learning, and the Brain*. Raffaello Cortina Editore.
- Laureiro-Martinez, D., Canessa, N., Brusoni, S., Zollo, M., Hare, T., Alemanno, F., *et al.* (2014). Frontopolar cortex and decision-making efficiency: comparing brain activity of experts with different professional background during an exploration-exploitation task. *Front Hum Neurosci*; 7: 927
- Lenow, J.K., Constantino, S. M., Daw, N. D., Phelps, E. A. (2017). Chronic and Acute Stress Promote Overexploitation in Serial Decision Making. *The Journal of Neuroscience*, 37(23):5681–5689.
- Lerner, J.S., Keltner, D. (2000) Beyond valence: toward a model of emotion-specific influences on judgement and choice. *Cognition & Emotion* 14: 473–493.
- 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. *Journal of Neuroscience*, 31(37), 13214-13223.
- Manohar, S. G., & Husain, M. (2013). Attention as foraging for information and value. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 711.
- Mazur, J. E. (2001). Hyperbolic value addition and general models of animal choice. *Psychological Review*, 108, 96-112.
- McGuire, J.T., Kable, J.W. (2015) Medial prefrontal cortical activity reflects dynamic re-evaluation during voluntary persistence. *Nat Neurosci* , 18:760-766.
- Milton, K. (1981). Distribution patterns of tropical plant foods as an evolutionary stimulus to primate mental development. *American Anthropologist*, 83(3), 534-548.

- 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.
- Naude, J., Tolu, S., Dongelmans, M., Torquet, N., Valverde, S., Rodriguez, G. et al (2016). Nicotinic receptors in the ventral tegmental area promote uncertainty-seeking. *Nat Neurosci* *19*: 471—478.
- Nonacs, P. (2001). State dependent behavior and the marginal value theorem. *Behavioral Ecology*, *12*, 71-83.
- Noonan, M.P., Mars, R.B., Rushworth, M. F. (2011). Distinct Roles of Three Frontal Cortical Areas in Reward-Guided Behavior. *J Neurosci*. *31* (40) 14399-14412
- Pearson, J.M., Heilbronner, S.R., Barack, D.L., Hayden, B.Y., Platt, M.L. (2011). Posterior cingulate cortex: adapting behavior to a changing world. *Trends Cogn Sci*. *15*: 143–151
- Pedrabissi, L., Santiniello, M., (1989). *Manuale dell'adattamento italiano dello STAI forma Y*. Firenze: Organizzazioni Speciali.
- Rangel, A., & Hare, T. (2010). Neural computations associated with goal-directed choice. *Current opinion in neurobiology*, *20*(2), 262-270
- 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.
- Roitblat, H. L. & Kamil, A. (1985). The Ecology of Foraging Behavior: Implications for Animal Learning and Memory. *Avian Cognition Papers*. *15*.
- Rosati, A. G. (2017). Foraging cognition: reviving the ecological intelligence hypothesis. *Trends in cognitive sciences*, *21*(9), 691-702.
- Rudebeck, P. H., & Murray, E. A. (2011). Balkanizing the primate orbitofrontal cortex: distinct subregions for comparing and contrasting values. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1239*, 1.
- Rushworth, M. F., Noonan, M. P., Boorman, E. D., Walton, M. E., & Behrens, T. E. (2011). Frontal cortex and reward-guided learning and decision-making. *Neuron*, *70*(6), 1054-1069.
- Salamone, J.D., Correa, M., Farrar, A.M., Nunes, E.J., Pardo, M. (2009). Dopamine, behavioral economics, and effort. *Front Behav Neurosci* *3*: 1–12.

- Seo, H. & Lee, D. (2007). Temporal filtering of reward signals in the dorsal anterior cingulate cortex during a mixed-strategy game. *J. Neurosci.* 27, 8366–8377.
- Sharot, T., Guitart-Masip, M., Korn, C. W., Chowdhury, R., & Dolan, R. J. (2012). How dopamine enhances an optimism bias in humans. *Current Biology*, 22(16), 1477-1481.
- Sharot, T., & Garrett, N. (2016). Forming beliefs: Why valence matters. *Trends in cognitive sciences*, 20(1), 25-33.
- Sharot, T., Korn, C. W., & Dolan, R. J. (2011). How unrealistic optimism is maintained in the face of reality. *Nature neuroscience*, 14(11), 1475.
- Schultz, W., Dickinson, A. (2000). Neuronal coding of prediction errors. *Ann Rev Neurosci* 23: 473–500.
- Sol, D. (2008). Revisiting the cognitive buffer hypothesis for the evolution of large brains. *Biology letters*, 5, 130-133.
- Sol, D., Duncan, R. P., Blackburn, T. M., Cassey, P., & Lefebvre, L. (2005). Big brains, enhanced cognition, and response of birds to novel environments. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(15), 5460-5465.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P., & Jacobs, G. A. (1983). Manual for the state-trait anxiety inventory STAI (Form Y): self-evaluation questionnaire. Palo Alto, CA: *Consulting Psychologists Press*.
- Stephens, D. W., & Krebs, J. R. (1986). Foraging Theory. *Evolutionary Behavioral Ecology* (Vol. 121). *Princeton University Press*.
- Stephens, D. W. (2008). Decision ecology: Foraging and the ecology of animal decision making. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 8 (4), 475-484.
- Stephens, D. W., Kerr, B., & Fernández-Juricic, E. (2004). Impulsiveness without discounting: The ecological rationality hypothesis. *Proceedings of the Royal Society B*, 271, 2459-2465.
- Vandendriessche, H., Demmou, A., Bavard, S., Yadak, J., Lemogne, C., Mauras, T., Palminteri, S. (2021). Context-dependent reinforcement learning impairment in depression.
- Whiten, A., & Byrne, R. (Eds.). (1997). *Machiavellian Intelligence II: Extensions and Evaluations*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Whiteside, S. P., & Lynam, D. R. (2001). The five factor model and impulsivity: Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 30, 669–689.

Wich, S. A., Setia, T. M., & van Schaik, C. P. (Eds.). (2010). *Orangutans: geographic variation in behavioral ecology and conservation*. OUP Oxford.

Wunderlich, K., Rangel, A., & O'Doherty, J. P. (2009). Neural computations underlying action-based decision making in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(40), 17199-17204.