



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e Socializzazione**

**Corso di laurea in Scienze Psicologiche dello Sviluppo, della Personalità e  
delle Relazioni Interpersonali**

**Elaborato finale**

**Binge Eating Disorder e Circuito della Ricompensa: le alterazioni  
di Wanting e Liking.**

**Binge Eating Disorder and Reward System: alterations in Wanting and Liking.**

*Relatore*

**Prof. Kiesner Jeffrey Wade**

*Laureanda: Tabarroni Ida*

*Matricola: 1221381*

Anno Accademico 2021 - 2022

## **INDICE**

### 1. INTRODUZIONE

Il Disturbo da Alimentazione Incontrollata

### 2. CAPITOLO I

Il Sistema della Ricompensa e il Wanting

2.1 Il Sistema della Ricompensa

2.2 Wanting e Liking nell'alimentazione

2.3 Alterazioni del Wanting in soggetti con comportamenti di Binge-Eating

### 3. CAPITOLO II

Il Liking

3.1 Alterazioni del Liking in ratti con comportamenti di Binge-Eating

3.2 Alterazioni del Liking in umani con Binge Eating Disorder

3.3 La natura genetica delle alterazioni del Liking

### 4. CAPITOLO III

La Reward Deficiency Syndrome

4.1 Incongruenze tra Reward Deficiency Syndrome e Reward Sensivity

### 5. CONCLUSIONE

### 6. BIBLIOGRAFIA

## **INTRODUZIONE**

### **Il Disturbo da Alimentazione Incontrollata**

L'obiettivo del presente elaborato è quello di studiare le alterazioni neurochimiche individuate all'interno del Circuito della Ricompensa in soggetti con comportamenti di Binge-Eating o con diagnosi di Binge Eating Disorder. L'interesse finale e generale di tale studio è quello di comprendere che tipo di relazione intercorre tra il Binge Eating Disorder e il Disturbo da Uso di Sostanze, in quanto presentano sintomi e pattern comportamentali simili, come si vedrà in seguito. In particolare, la linea organizzativa del presente elaborato si focalizza sulle evidenze e sulle ipotesi di spiegazione delle alterazioni neurochimiche e comportamentali in persone con Binge Eating Disorder all'interno del Circuito della Ricompensa, analoghe a quelle individuate nelle dipendenze. Per definizione del DSM-5, il Disturbo da Alimentazione Incontrollata o Binge Eating Disorder (BED) è un disturbo del comportamento alimentare, inserito nell'ultima versione del DSM (Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 2005) all'interno della categoria dei Disturbi della Nutrizione e dell'Alimentazione. I Disturbi della Nutrizione e dell'Alimentazione o Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) sono patologie caratterizzate da comportamenti e abitudini alimentari che hanno come risultato un alterato consumo o assorbimento di cibo e compromettono significativamente la salute fisica e il funzionamento psicosociale del soggetto. Secondo la quinta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) i Disturbi dell'Alimentazione attualmente riconosciuti sono Anoressia Nervosa, Bulimia Nervosa, Disturbo da Alimentazione Incontrollata e Altri Disturbi della Nutrizione e dell'Alimentazione.

In particolare, il Disturbo da Alimentazione Incontrollata (secondo i criteri diagnostici del DSM-5) è caratterizzato da episodi ricorrenti di abbuffata, descrivibili tramite due aspetti necessari. Il primo aspetto è mangiare in un periodo di tempo circoscritto una quantità di cibo significativamente maggiore di quella che la maggior parte degli individui mangerebbe nello stesso tempo e in circostanze simili, mentre il secondo aspetto si riferisce alla sensazione di perdere il controllo durante l'episodio. Oltre a essere associate a diversi caratteri (quali sentirsi sgradevolmente pieni, assenza di fame reale, imbarazzo, disgusto verso se stessi), le abbuffate generano marcato disagio e compromissione sociale per il soggetto. Inoltre, le abbuffate non sono

necessariamente associate a condotte compensatorie (come nella Bulimia Nervosa) e, a causa di ciò, il BED è spesso correlato a BMI particolarmente alto e obesità (dipendentemente dalla gravità del disturbo).

Relativamente alle abbuffate si vedrà come esse risultano correlate a disregolazioni e alterazioni delle due componenti principali del Circuito della Ricompensa, ovvero il Wanting e il Liking. Nel presente elaborato dunque verrà descritto tale circuito da un punto di vista funzionale e neuroanatomico, sottolineando le differenze tra Wanting e Liking, in particolare nel caso dell'alimentazione e del cibo come stimolo. Verranno quindi approfondite le alterazioni correlate ai comportamenti di Binge-Eating individuate all'interno delle due componenti, mettendo in evidenza gli esperimenti e gli studi che hanno portato a tali risultati. Nel caso del Liking verranno infine presentate due ipotesi relative alla natura di tali alterazioni, con i dovuti limiti e problematiche riscontrate, per arrivare all'esposizione di un possibile modello interpretativo del disturbo come forma di dipendenza. A tal proposito, è doveroso sottolineare che le evidenze e gli studi relativi a tale argomento sono pochi e piuttosto recenti e le ipotesi esplicative presentate non sono ancora state validate. La discussione relativa alle alterazioni e ai meccanismi neurochimici sottostanti al ciclo delle abbuffate e del BED è ad oggi particolarmente attiva e in procinto di presentare ulteriori studi e approfondimenti, nella speranza di futuri chiarimenti.

## **CAPITOLO I**

### **Il Sistema della Ricompensa e il Wanting**

Lo scopo del presente capitolo è quello di descrivere il Circuito della Ricompensa da un punto di vista sia neuroanatomico che funzionale, specificare le differenze che intercorrono tra le sue due principali componenti (Wanting e Liking) e approfondire il diverso ruolo che esse hanno in relazione al cibo come stimolo. Nel caso particolare dell'alimentazione, infatti, le due componenti si manifestano psicofisicamente in due modi peculiari e coinvolgono prevalentemente aree cerebrali del Circuito della Ricompensa specifiche. Delineare le differenze funzionali e anatomiche delle due componenti nei confronti dell'alimentazione sarà propedeutico per la comprensione delle alterazioni specifiche per il Disturbo da Alimentazione Incontrollata. Infine, verranno approfondite le alterazioni individuate nel Wanting all'interno del Binge Eating Disorder. Dunque, l'obiettivo è quello di descrivere il Circuito della Ricompensa e il suo ruolo all'interno dell'alimentazione, focalizzandosi sul Wanting nel caso del BED e sulle sue alterazioni.

#### **2.1 Il Sistema della Ricompensa**

Il Sistema della Ricompensa è un circuito neurale responsabile delle risposte emotive e comportamentali alla ricompensa. La ricompensa viene definita come la "proprietà attrattiva di uno stimolo che, in quanto tale, induce nell'individuo un comportamento appetitivo, chiamato comportamento di approccio" (Schultz, 2015), ovvero il comportamento di ricerca e utilizzo dello stimolo o sostanza (Berridge, 2018). La ricompensa, da un punto di vista funzionale, si suddivide in due componenti distinte ma interagenti tra di loro, ovvero la componente di Wanting e di Liking. In particolare, il Wanting è definito come la motivazione, ovvero la forza che induce un individuo a mettere in atto il comportamento di approccio, dipendente dalla salienza dello stimolo (Incentive Salience, Morales & Berridge 2020). Al contrario, il Liking si manifesta dopo l'attuazione del comportamento di approccio e si riferisce alla ricompensa edenica percepita (il cosiddetto Reward) dopo l'utilizzo e assunzione dell'oggetto stimolante o della sostanza (Morales & Berridge, 2020). Dunque, il Sistema della Ricompensa è il

circuito neurale coinvolto nella stimolazione e attivazione del comportamento di approccio, ovvero nella ricerca e assunzione dello stimolo o sostanza desiderata, per ottenere la ricompensa. La ricompensa si divide nelle due componenti separate di Wanting e Liking, che verranno approfondite nelle seguenti pagine in relazione all'alimentazione e al Disturbo da Alimentazione Incontrollata.

Da un punto di vista neuroanatomico, il Circuito della Ricompensa comprende principalmente aree cerebrali mesocorticolimbiche, con un diretto collegamento con l'asse ipofisi-ipotalamo-surrene, le quali vengono attivate alla presentazione di uno stimolo saliente. L'esposizione a uno stimolo saliente, infatti, genera un rilascio di dopamina, prodotta nel tronco cerebrale, nell'area tegmentale ventrale (VTA). Da qui il segnale passa ai gangli della base, in particolare al nucleus accumbens dello striato ventrale (NAc), al nucleo caudato e al putamen dello striato dorsale, alla substantia nigra pars compacta (SNc) e al globo pallido (VP). Oltre che ai gangli della base, il VTA invia il segnale anche all'ipotalamo, collegandosi così direttamente all'asse ipofisi-ipotalamo-surrene, al talamo e all'insula. Infine, il circuito della ricompensa coinvolge anche la corteccia cingolata anteriore (ACC) e la corteccia prefrontale (OFC). In particolare, le attivazioni delle reazioni di Wanting e Liking coinvolgono aree cerebrali del Circuito della Ricompensa specifiche e differenti. Infatti, al contrario del Wanting che coinvolge l'intero circuito neurale, il Liking attiva prevalentemente il nucleus accumbens, il sistema limbico (talamo e insula), l'ipotalamo e la corteccia prefrontale, definiti Hedonic Hotspots (Peciña & Berridge 2005, Morales & Berridge 2020). In conclusione, il Circuito della Ricompensa coinvolge specifiche aree mesocorticolimbiche in connessione con l'asse ipofisi-ipotalamo-surrene, le quali vengono tutte attivate durante le reazioni di Wanting, al contrario del Liking. Quest'ultimo, infatti, coinvolge prevalentemente solo una parte del circuito, le cui aree vengono definite Hedonic Hotspots.

## **2.2 Wanting e Liking nell'alimentazione**

Il Circuito della Ricompensa viene coinvolto attivamente anche nei processi emotivi e comportamentali relativi all'alimentazione. Il cibo, infatti, svolge il medesimo ruolo di uno stimolo saliente, in particolare se palatabile e appetibile per il soggetto, e anche in questo caso presenta delle differenze tra componente di Wanting e di Liking.

Per quanto concerne la componente del Liking, se in generale viene definita come ricompensa edonica percepita (Reward) dopo l'utilizzo e assunzione dell'oggetto stimolante o della sostanza (Morales & Berridge, 2020), nel caso del cibo essa può manifestarsi o come sensazione di piacevolezza e gradimento o come disgusto nei confronti dell'alimento (nonostante con il termine "Liking" si tenda generalmente a far riferimento alla piacevolezza) (Morales & Berridge 2020). La reazione di gradimento viene generata nei cosiddetti Hotspot. Il primo Hotspot è il nucleus accumbens rostrale (ricco di recettori oppioidi), individuato come zona edonica positiva tramite microiniezioni dell'agonista dei recettori oppioidi DAMGO nei ratti. Tali iniezioni generano un aumento delle reazioni di Liking solo se attuate esclusivamente nella parte rostrale del nucleus accumbens (Peciña, Smith & Berridge 2006), il che dimostra come tale area cerebrale sia specificatamente coinvolta nella piacevolezza in modo circoscritto. Il secondo Hotspot è il globo pallido posteriore (ricco di recettori GABA). A dimostrazione di ciò si è osservato, per esempio, che ratti con lesioni eccitotossiche proprio nel globo pallido posteriore mostravano aumentate e generalizzate reazioni di disgusto (Ho & Berridge 2014), evidenziando che una lesione di tale area cerebrale è correlata a deficit nella sensazione di piacevolezza. Inoltre, sempre nel globo pallido, microiniezioni di baclofene (GABA agonisti) inducono temporanee reazioni generalizzate di disgusto dopo l'assunzione di cibo (Ho, Berridge 2014). Dunque, l'assunzione di un cibo gradevole per l'individuo attiva prevalentemente le aree del nucleus accumbens rostrale e del globo pallido posteriore, definite Hotspot. Al contrario, la reazione di disgusto nei confronti di un cibo assunto, viene generata nei cosiddetti Coldspot, che comprendono globo pallido anteriore e nucleus accumbens caudale (Morales & Berridge 2020). Riassumendo, le reazioni di Liking relative a un alimento possono essere di gradimento o di disgusto e coinvolgono aree cerebrali del circuito della ricompensa differenti, divisi in Hotspot e Coldspot.

Il Wanting, invece, nei confronti del cibo come stimolo si manifesta in due modi differenti ma non escludenti, ovvero come sensazione di fame e come desiderio di cibarsi. La sensazione di fame è la percezione soggettiva di appetito o di sazietà che sperimentiamo di fronte a un cibo. Per la sua regolazione risultano fondamentali, oltre all'ipotalamo e all'asse ipotalamo-ipofisi-surrene per la regolazione di omeostasi energetica, anche lo striato dorsale e il nucleus accumbens dello striato ventrale. A

conferma di ciò, per esempio, alcuni esperimenti sui ratti evidenziano il fatto che una riduzione di dopamina nello striato ventrale (a causa di un deficit nella sua produzione) è associato a severa afagia (Zhou & Palmiter 1995). Inoltre, sempre nei ratti, microiniezioni di DAMGO (agonista dei recettori oppioidi) nello striato dorsomediale causano un significativo aumento di salivazione alla presentazione dello stimolo e assunzione di cibo, ovvero un aumento di sensazione di fame (Difeliceantonio et al., 2012). La sensazione di fame o sazietà, dunque, è regolata, oltre che dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (per la regolazione omeostatica), dallo striato dorsale e ventrale.

Oltre che come sensazione di fame, il Wanting può manifestarsi come desiderio di cibarsi. Il desiderio di cibarsi è la bisogno percepito di assumere la sostanza e si esprime nel comportamento di ricerca dell'alimento stesso. Il desiderio di cibarsi differisce dalla sensazione di fame o sazietà in quanto è diretto specificatamente a un particolare alimento saliente e appetibile per il soggetto (Pelchat et al. 2004). Al contrario, la sensazione di fame si riferisce al cibo in modo generalizzato e può essere soddisfatta da più cibi, indipendentemente dall'appetibilità dell'alimento (Pelchat et al. 2004). Da un punto di vista neuroanatomico, le aree prevalentemente coinvolte nel desiderio di cibarsi sono la corteccia orbitofrontale (O'Doherty et al. 2000, Small et al. 2001, Wang et al. 2004), l'amigdala, lo striato e il cingolato (Small et al. 2001). Tutte queste aree furono rilevate tramite sessioni di risonanza magnetica funzionale, durante le quali i partecipanti erano esposti a pensieri o immagini associate ad alimenti particolarmente graditi e appetibili per i soggetti. Dunque, il desiderio di cibarsi si riferisce esclusivamente ad alimenti appetibili e, pur coinvolgendo l'intero Circuito della Ricompensa in quanto network del Wanting, attiva prevalentemente la corteccia orbitofrontale, l'amigdala, lo striato e il cingolato.

### **2.3 Le alterazioni del Wanting in soggetti con comportamenti di Binge-Eating**

Nel Disturbo da Alimentazione Incontrollata, il Wanting come desiderio di cibarsi risulta parzialmente alterato e genera un'attivazione cerebrale significativamente più intensa. In pazienti BED, infatti, l'esposizione a immagini di alimenti particolarmente calorici e palatabili provoca un'attivazione significativamente maggiore del cingolato, dell'insula e della corteccia orbitofrontale, rispetto sia al gruppo di controllo sia ai



risultati ottenuti dall'esposizione a immagini di cibi non palatabili (Schienle et al. 2009). Dunque, nel BED tale desiderio risulta attivare in quantità significativamente maggiore alcune zone del circuito del Wanting rispetto alla popolazione generale e suggerisce una maggior sensibilità di chi soffre di tale disturbo nei confronti del Wanting.

Nel Disturbo da Alimentazione Incontrollata, inoltre, il desiderio di cibarsi si manifesta con una sintomatologia simile al Craving, ovvero la necessità di assumere la sostanza desiderata e la motivazione a ricercarla in una condizione di astinenza da essa (Witkiewitz, Bowen, Douglas & Hsu 2013). Il Craving è un sintomo del Disturbo da uso di sostanze (SUD) ed è considerato un criterio necessario di diagnosi all'interno del DSM-5 e un fattore di mantenimento del disturbo (APA 1994). In particolare, anche in soggetti con comportamenti di Binge-Eating sono stati individuati alcuni sintomi e fenomeni tipici del Craving da dipendenza. Per esempio, in tali soggetti sono stati riscontrati sintomi analoghi al Withdrawal, ovvero la sintomatologia di tipo fisico e comportamentale caratterizzante il Craving. Nello specifico, il Withdrawal all'interno del quadro clinico del SUD si manifesta tramite agitazione, nervosismo, irrequietezza, sudore e accelerazione del battito cardiaco (Avena 2008). Analogamente, in ratti con comportamenti di Binge-Eating indotto in laboratorio l'astinenza per più di 24h dal cibo palatabile provoca sintomi fisici e comportamentali di sudorazione, palpitazione, tremolio e sbattimento di denti (Avena 2008). Dunque, l'astinenza dal cibo usato per indurre comportamenti di Binge-Eating ha un effetto analogo a quello generato dall'astinenza da sostanze all'interno del quadro clinico delle dipendenze.

Infine, un altro sintomo tipico del Craving individuato in soggetti con comportamenti di Binge-Eating è il Deprivation Effect, anch'esso caratteristico delle dipendenze. Il Deprivation effect è il fenomeno secondo il quale, se la sostanza da cui il soggetto dipendente è in astinenza ritorna ad essere accessibile, l'assunzione di essa sarà significativamente maggiore rispetto alla quantità assunta nel periodo precedente alla deprivazione (Sinclair & Senter 1968). A dimostrazione della presenza di un effetto analogo in soggetti con comportamenti di Binge-Eating, si è osservato che un periodo di astinenza da cibo palatabile (in questo caso sostanze zuccherine) di due settimane aumentava nei ratti con Binge-Eating indotto in laboratorio l'assunzione di tale alimento del 23% una volta ottenuto libero accesso ad esso (percentuale significativamente maggiore rispetto al gruppo di controllo) (Avena, Long & Hoebel 2005). Dunque,

l'effetto dell'astinenza dal cibo palatabile sulla quantità dell'alimento consumato successivamente risulta essere il medesimo osservato nel Craving.

In conclusione, il Circuito della Ricompensa coinvolge aree cerebrali mesocorticolimbiche, tutte attivate dal Wanting, ma non dal Liking, che coinvolge solamente i cosiddetti Hedonic Hotspots. Inoltre le due componenti della ricompensa (Liking e Wanting), oltre ad attivare diverse aree cerebrali, hanno anche diverso ruolo all'interno della sensazione di ricompensa, in special modo nei confronti del cibo come stimolo. In particolare, il Liking può generare reazioni di gradimento o di disgusto, mentre il Wanting si manifesta tramite desiderio di cibarsi e sensazione di fame o sazietà. Nello specifico, all'interno del quadro clinico del BED, il desiderio di cibarsi risulta essere un fattore di particolare salienza, attivando sintomi ed effetti analoghi a quelli del Craving per le dipendenze. Dunque il cibo, o meglio il cibo palatabile e saliente per il soggetto, svolge un ruolo simile a quello della sostanza d'uso nel SUD per quanto riguarda il desiderio e la motivazione ad assumerla e genera alterazioni della componente del Wanting simili a quelle riscontrate in soggetti tossico-dipendenti. Si è dimostrato, dunque, come Wanting risulti alterato in soggetti BED e si tratterà nei successivi capitoli delle alterazioni legate al Liking.

## CAPITOLO II

### Il Liking

Nel precedente capitolo si è trattato del Circuito della Ricompensa, della sua suddivisione in componente di Wanting e di Liking e delle differenze funzionali e neuroanatomiche che intercorrono tra di esse. Ciò è servito ad approfondire la manifestazione del Wanting e del Liking in relazione all'alimentazione, per poi definire e dimostrare come il Wanting, nel caso del Disturbo da alimentazione incontrollata, si manifesti in modo alterato e analogo al Craving. L'obiettivo presente è dunque quello di trattare il Liking nel caso di soggetti con comportamenti di Binge-Eating e con BED, dimostrando la presenza di disregolazioni dopaminergiche correlate a tali comportamenti e ipotizzando la natura geneticamente determinata di esse. Questo capitolo, dunque, si occuperà di spiegare e dimostrare le alterazioni individuate all'interno del network del Liking in correlazione a comportamenti di Binge-Eating.

Prima di esporre gli studi relativi alle disregolazioni dopaminergiche nel network del Liking, è doveroso chiarire il ruolo della dopamina all'interno Sistema di Ricompensa. Il Circuito della Ricompensa utilizza come neurotrasmettitori il glutammato, gli oppioidi e gli endocannabinoidi, ma soprattutto e in maggior quantità rispetto ai precedenti la dopamina. La dopamina è un neurotrasmettitore endogeno appartenente al gruppo delle catecolamine, che viene prodotto nel tronco encefalico e rilasciato all'interno del Circuito della Ricompensa conseguentemente all'esposizione a stimoli salienti, attivando in tal modo tutte le aree del circuito. La dopamina si associa a due tipologie di recettori accoppiati a proteine G, ovvero recettori D1 (solo postsinaptici), che all'interno del Circuito della Ricompensa si trovano prevalentemente nello striato, talamo, ipotalamo e ippocampo, e recettori D2 (pre e postsinaptici), presenti nello striato, nell'ipotalamo e nella corteccia frontale. La dopamina, essendo il neurotrasmettitore maggiormente utilizzato all'interno del Sistema di Ricompensa, è anche quello maggiormente soggetto ad alterazioni in condizioni patologiche. Tali alterazioni e disregolazioni furono studiate, nell'ambito del Disturbo dell'Alimentazione Incontrollata, a partire da esperimenti in laboratorio con popolazioni di ratti in cui venivano indotti comportamenti di Binge-Eating. I risultati ottenuti furono poi validati

anche nella popolazione umana con studi più recenti e maggiormente approfonditi, che verranno esposti in seguito.

### **3.1 Alterazioni del Liking in ratti con comportamenti di Binge-Eating**

Le disregolazioni dopaminergiche in soggetti con comportamenti di Binge-Eating furono individuate per la prima volta da Rada, Avena & Hoebel (2005) tramite lo Sugar Addition Model. L'obiettivo ultimo di tale studio era in realtà quello di confermare l'ipotesi che lo zucchero potesse essere una sostanza capace di creare dipendenza, monitorando i livelli di dopamina extracellulare e di densità di recettori dopaminergici. Relativamente alla metodologia, l'esperimento coinvolse un campione di ratti sottoposto a cicli giornalieri di deprivazione totale di cibo per 12h e di abbuffate (libero accesso a cibo particolarmente zuccherino, composto da 25% di glucosio e 10% di saccarosio) per le restanti 12h. La procedura fu ripetuta per tre settimane, durante le quali furono monitorati i livelli di dopamina tramite microdialisi in vivo, mentre la densità recettoriale fu misurata tramite analisi post mortem. I risultati mostrarono un significativo aumento dei livelli di dopamina extracellulare nel nucleus accumbens, area tegmentale ventrale e striato dorsale (putamen e caudato). Inoltre evidenziarono la presenza di un'augmentata densità dei recettori D1 nel nucleus accumbens e una bassa densità dei recettori D2 nello striato dorsale. Dunque, un comportamento indotto di Binge-Eating è correlato ad alterazioni dopaminergiche nel Circuito della Ricompensa sia a livello di densità di molecole extracellulari, sia a livello di disponibilità recettoriale, alta nel caso di recettori D1 (nello striato ventrale) e bassa per i recettori D2 (nello striato dorsale).

Tali disregolazioni dopaminergiche correlate a comportamenti di Binge-Eating si possono osservare anche nel Limited Access Model (Corwin 2009), in cui, in particolare, si dimostra la maggior sensibilità dei recettori dopaminergici e l'aumento di dopamina extracellulare in ratti con comportamenti di Binge-Eating. L'obiettivo ultimo di tale esperimento era in particolare quello di monitorare le disregolazioni neurochimiche correlate a comportamenti di Binge-Eating indotto sia con cibi grassi che con cibi zuccherini nei ratti. Relativamente alla metodologia, si divise il campione di ratti in DF (Daily fasting/Daily access control group, che aveva accesso a cibo palatabile per 1-2h al giorno e a cibo normale ad libitum) e IF (Intermetted fasting/Daily

access group , che aveva accesso a cibo palatabile per 1-2h in solo 3 giorni a settimana, mentre a cibo normale ad libitum), per un periodo di tempo di 6 settimane. Il gruppo IF veniva abituato a un comportamento di Binge-Eating tramite l'accesso limitato e sporadico al cibo palatabile, al contrario del gruppo di controllo. Gli effetti di tale comportamento sulla densità dopaminergica furono studiati tramite microiniezioni intraperitoneali di SCH23390 e Raclopride (antagonisti dei recettori D1 e D2). I risultati relativi alle iniezioni di SCH23390 (antagonista dei D1) mostrarono una diminuzione dell'assunzione di cibo in entrambi i gruppi, ma significativamente maggiore nel gruppo IF. Al contrario, le iniezioni di Raclopride (antagonista dei recettori D2) nel gruppo DF provocavano una diminuzione nell'assunzione di cibo nel caso di alto dosaggio, mentre nel gruppo IF la aumentavano solo se il dosaggio era basso. Quest'ultimo risultato relativo all'effetto delle iniezioni di Raclopride sul gruppo con comportamenti di Binge-Eating fu inaspettato e ampiamente discusso, arrivando alla formulazione di un'ipotesi che confermerebbe la presenza di alta densità dopaminergica extracellulare in soggetti con comportamenti di Binge-Eating.

Secondo tale ipotesi, sostenuta in primis dallo stesso Corwin, tali risultati si possono spiegare solo in presenza di alta densità dopaminergica extracellulare nel gruppo con comportamenti di Binge-Eating. I recettori D2 sono, infatti, recettori sia presinaptici che postsinaptici e un basso dosaggio di Raclopride blocca solo i recettori presinaptici. Nel caso del gruppo IF (con comportamenti di Binge-Eating indotto), i recettori post-sinaptici vengono comunque attivati, grazie alla maggior densità di dopamina extracellulare presente, stimolando l'assunzione di cibo nonostante l'iniezione dell'antagonista dei recettori D2. In conclusione l'ipotesi di Corwin può confermare i risultati ottenuti da Rada, Avena e Hoebel relativamente alla correlazione tra comportamenti di Binge-Eating indotto e alta densità dopaminergica extracellulare. Inoltre, indipendentemente dall'ipotesi presentata, tale studio dimostra la maggior sensibilità dei recettori D1 e D2 nei ratti con comportamenti di Binge-Eating indotto.

### **3.2 Alterazioni del Liking in umani con Binge Eating Disorder**

Le disregolazioni dopaminergiche identificate nei campioni di ratti, in particolare l'alta densità extracellulare di dopamina e la bassa densità di recettori D2, furono osservate anche in pazienti affetti da BED e, in questo caso, si ipotizza una correlazione

causale tra le due alterazioni. Per dimostrare ciò si prenda come esempio lo studio di Wang et al. (2005), il cui obiettivo ultimo era quello di studiare le disregolazioni dopaminergiche alla base del Binge Eating Disorder. I soggetti reclutati furono divisi in soggetti con diagnosi di BED e gruppo di controllo. Successivamente furono sottoposti a PET Scan tramite 11-C-Raclopride per monitorare la densità dei recettori D2 e la densità di dopamina extracellulare nello striato dorsale e ventrale (in riferimento alle precedenti scoperte di Rada, Avena & Hoebel, 2005), in due giorni separati e in quattro diverse condizioni per entrambi i gruppi. Nel primo caso (definito Neutral-Placebo), il PET Scan fu attuato prima e dopo 70 min dall'assunzione di una pillola placebo e in assenza di altri interventi. Nella seconda condizione (Food-MPH), lo Scan fu attuato prima e dopo l'assunzione orale di Metilfenidato, inibitore della ricaptazione dopaminergica, assieme a un intervento con il cibo. Quest'ultimo consisteva nell'osservare, odorare e assaggiare il proprio cibo preferito (diverso da soggetto a soggetto). Infine, nelle altre due condizioni lo Scan veniva attuato prima e dopo 70 min dall'assunzione della pillola placebo con l'intervento con il cibo (Food-Placebo) oppure, nell'ultima condizione, dopo l'assunzione di MPH ma in assenza di alcun intervento (Neutral-MPH). Con questa metodologia furono monitorati i livelli di dopamina extracellulare e la densità dei recettori D2 nello striato dorsale, prima e dopo gli interventi, sia in soggetti affetti da BED che non.

I risultati confermarono la minor densità dei recettori D2 e la maggiore densità di dopamina extracellulare nel gruppo BED rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, rispetto al valore iniziale misurato prima degli interventi, la densità di dopamina extracellulare nei pazienti BED aumentava fino a un massimo del 12% nella condizione Food-MPH, seguita poi dalla condizione Food-Placebo e infine dalle restanti. Dunque, una minor densità di recettori D2 e una maggiore densità di dopamina extracellulare nello striato sono entrambi correlati alla diagnosi di BED negli umani. In particolare, con lo scopo di comprendere la correlazione esistente tra le due disregolazioni, Wang sostiene che l'aumento della dopamina extracellulare risulti essere temporalmente successiva alla bassa densità recettoriale. Infatti il Metilfenidato, che inibisce la ricaptazione dopaminergica, simulerebbe una condizione analoga a quella che si verificherebbe in una situazione di bassa disponibilità recettoriale. Dunque, considerando anche il fatto che la densità di dopamina extracellulare mostrava un'importante aumento tra la misurazione prima e dopo l'intervento (dimostrandosi essere un cambiamento che

avviene di conseguenza alla stimolazione e alla reazione di Liking), tale aumento potrebbe avvenire, anche in questo caso, come conseguenza di una bassa disponibilità dei recettori D2 precedentemente esistente. Nello specifico, secondo l'ipotesi di Wang, tale aumento di dopamina extracellulare svolgerebbe un ruolo di compensazione per la carenza di disponibilità recettoriale.

### **3.3 La natura genetica delle alterazioni del Liking**

Compresa la possibile correlazione consequenziale tra recettori D2 e dopamina extracellulare, si apre una nuova domanda sull'origine della bassa densità recettoriale: essa è geneticamente determinata oppure influenzata da fattori esterni? Relativamente a tale quesito, la letteratura scientifica è piuttosto scarna e le ipotesi esplicative delle alterazioni dopaminergiche non sono ancora state validate. Ciononostante recenti studi si sono focalizzati sulla correlazione tra polimorfismo definito TaqA1 e bassa densità di recettori D2 nello striato in pazienti BED. Tale polimorfismo si riferisce agli alleli che sono situati all'interno del gene DRD2 dei recettori D2, che possono esprimersi tramite genotipo A1 o A2 (Noble, 2000). Il polimorfismo genetico in questione comprende l'allele Taq1A+ (presente nel 28% della popolazione generale) , ovvero i genotipi A1/A1 (con prevalenza del ~3% nella popolazione caucasica, Noble 2000) o A1/A2, mentre il Taq1A- si riferisce al genotipo A2/A2. Come precedentemente anticipato, la presenza del polimorfismo Taq1A+ è associato a ridotta densità di recettori D2 nello striato, il che fu dimostrato tramite lo studio di soggetti tossicodipendenti, in cui si riscontrava una diminuzione fino al 30-40% della densità rispetto al gruppo di controllo (Jonsson et al., 1999). Purtroppo il funzionamento sottostante a questa correlazione e come la presenza dell'allele Taq1A+ influenzi nel specifico l'espressione del gene DRD2 non sono ancora chiari. Ciononostante grazie a tale correlazione osservata è possibile ipotizzare che la bassa densità dei recettori D2 abbia natura in parte genetica e, dunque, definire la presenza dell'allele Taq1A+ come fattore di rischio di patologie correlate alla bassa densità recettoriale, in particolare nelle dipendenze (Comings & Blum, 2000).

Definito il polimorfismo genetico TaqA1 e osservato come risultati correlato con la bassa densità recettoriale dopaminergica, nasce spontaneo chiedersi se tale disregolazione dopaminergica abbia la medesima natura geneticamente determinata anche nel caso del Disturbo da Alimentazione Incontrollata. Per dimostrare che le

disregolazioni dopaminergiche individuate nei pazienti BED (Wang, 2005) e in ratti con comportamenti di Binge-Eating (Rada, Avena & Hoebel 2005, Corwin 2007) sono causate dalla presenza dell'allele Taq1A+, si prenda come riferimento lo studio di Davis (2007). Per l'esperimento furono reclutati 56 adulti divisi tra BED (valutati tramite BEQ, un questionario per la misurazione della sintomatologia del BED) e gruppo di controllo e furono tutti sottoposti ad analisi del sangue, che permisero un'ulteriore suddivisione del campione in soggetti con allele Taq1A+ e con allele Taq1A-. I risultati mostrarono una correlazione significativamente positiva tra polimorfismo Taq1A+ e punteggi del test BEQ alti, suggerendo che nella maggior parte dei pazienti BED si riscontra tale polimorfismo. Dunque, considerando la correlazione tra bassa densità dei recettori D2 nello striato e Binge Eating (Wang, 2005, Rada, Avena e Hoebel 2005) e considerando l'associazione tra polimorfismo TaqA1 e tali disregolazioni, i risultati di questo esperimento mostrano che le disregolazioni dopaminergiche rilevate nei pazienti BED (ovvero la bassa densità dei recettori D2 e il successivo aumento di dopamina extracellulare) sono causate dall'allele Taq1A+. Come per le dipendenze, dunque, si ipotizza che tale polimorfismo genetico possa essere un fattore di rischio e vulnerabilità per lo sviluppo del BED.

In conclusione, comportamenti di Binge-Eating risultano essere correlati a disregolazioni dopaminergiche all'interno del network del Liking, ovvero alta densità di recettori D1 nel nucleus accumbens, bassa densità di D2 nello striato dorsale e aumento di dopamina extracellulare. In particolare in pazienti BED, secondo l'ipotesi di Davis (ad oggi non validata per mancanza di ulteriori studi a riguardo), la bassa densità dei recettori D2 potrebbe essere geneticamente determinata dall'allele Taq1A+. Inoltre, è plausibile che l'aumento di dopamina extracellulare avvenga per compensare la bassa densità dei recettori (Wang 2005). Tutte queste alterazioni sono attribuibili alla componente del Liking, che dunque, come il Wanting, risulta alterata in soggetti BED. Nel prossimo capitolo verrà esposta l'ipotesi di Davis della Reward Deficiency Syndrome in correlazione al polimorfismo genetico TaqA1 e i suoi limiti e incongruenze con i risultati ottenuti relativamente alla Reward percepita.



## CAPITOLO III

### La Reward Deficiency Syndrome

Nel precedente capitolo sono state esposte e dimostrate le disregolazioni dopaminergiche individuate all'interno del network del Liking in soggetti con comportamenti di Binge-Eating. Si è poi dimostrato come la bassa densità dei recettori D2 nello striato possa essere antecedente all'aumento della dopamina extracellulare e possa essere geneticamente determinata. Il polimorfismo TaqA1, infatti, risulta essere correlato alla bassa densità recettoriale e alla diagnosi di BED (Davis 2007) e un possibile fattore di vulnerabilità per lo sviluppo del Binge Eating Disorder. L'obiettivo del presente capitolo è quello di illustrare una seconda ipotesi, ovvero quella della Reward Deficiency Syndrome (RDS), con i dovuti limiti e le incongruenze riscontrate con i risultati ottenuti nello studio della Reward Sensivity in pazienti BED. L'approfondimento dell'ipotesi della RDS ha lo scopo di illustrare una possibile linea di congiunzione tra Binge Eating Disorder e dipendenze, come si vedrà in seguito.

La Reward Deficiency Syndrome (RDS, Sindrome da deficit della gratificazione) è il termine utilizzato per definire un deficit genetico relativo alla gratificazione, che porta a una deprivazione o limitazione della sensazione di Reward. In altri termini, dipendentemente dalla gravità del deficit, la RDS limita la capacità dell'individuo di provare gratificazione (Reward) nelle attività ordinarie e quotidiane (Blum, 1995). Conseguentemente a ciò l'individuo cercherà di compensare tale deficit di gratificazione tramite comportamenti o azioni più estremi e di intensità sempre maggiore. Non a caso, il concetto di RDS viene utilizzato in relazione ai Disturbi da Uso di Sostanze, soprattutto all'alcolismo (Blum & Noble 1990) e alla tossicodipendenza (Volkow et al. 1997, Martinez et al. 2007). Questo deficit di gratificazione è dovuto a una minore densità e disponibilità dei recettori D2 (Blum 1990) ed è dunque correlato al polimorfismo genetico TaqA1 (Blum & Noble 1990). In particolare, secondo Davis (2007), tale deficit di gratificazione può essere attribuibile anche ai pazienti BED, a causa della correlazione individuata in tali soggetti con la presenza dell'allele Taq1A+ e con la bassa densità dei recettori D2. In quest'ottica, dunque, la Reward Deficiency Syndrome viene considerata un fattore di mantenimento del Disturbo da Alimentazione Incontrollata.

L'ipotesi della Reward Deficiency Syndrome è però tutt'ora dibattuta all'interno della comunità scientifica. La sua mancata validazione deriva da una scarsità di ulteriori evidenze scientifiche e studi riguardanti tale argomento, assieme alle incongruenze rilevate nei risultati relativi alla Reward Sensivity dei soggetti BED. La Reward Sensivity è considerato un tratto caratteriale che porta a maggiore sensibilità alla ricompensa in alcuni soggetti, rispetto alla popolazione generale e nelle medesime condizioni (Carver & White, 1994). La sensazione aumentata di piacere nell'assunzione o utilizzo dello stimolo di interesse può, di conseguenza, aumentare la motivazione alla ricerca dello stimolo per ottenere gratificazione (Davis & Woodside, 2002). In altri termini, le persone con alti livelli di Reward Sensivity sono maggiormente inclini a provare gratificazione e piacere più intensi dopo l'assunzione o utilizzo di uno stimolo per loro saliente, rispetto alla popolazione generale. La Reward Sensivity viene valutata tramite alcuni test self report, in particolare la Sensivity to Reward Scale (SPSR, Torrubia et al., 2002), 13 items della Behavioural Activation Scale (BAS) del questionario BIS/BAS (Carver & White, 1994) e la Binge Eating Scale (BES, per la sintomatologia di tipo psicologico del BED). Dunque, l'ipotesi secondo la quale la Reward Deficiency Syndrome sia un fattore di mantenimento del Disturbo da Alimentazione Incontrollata viene sostenuta dalle evidenze relative alla correlazione tra polimorfismo genetico TaqA1, diagnosi di BED e bassa densità dei recettori D2 (Davis, 2007). Ciononostante tale ipotesi si scontra con il concetto di Reward Sensivity e con i risultati ottenuti nello studio di essa in soggetti con Disturbo da Alimentazione Incontrollata, come si vedrà in seguito.

#### **4.2 Incongruenze tra Reward Deficiency Syndrome e Reward Sensivity**

Il principale problema relativo all'applicabilità della teoria della Reward Deficiency Syndrome ai soggetti con sindrome di Binge Eating Disorder risale proprio ad alcuni risultati ottenuti nei test Sensivity to Reward Scale, BAS e BES durante gli stessi esperimenti precedentemente descritti di Wang (2005) e Davis (2007). In entrambi gli studi i partecipanti furono sottoposti anche ai sopracitati test self report, per monitorare i punteggi di Reward Sensivity in relazione alle disregolazioni dopaminergiche. Tali disregolazioni si rilevano infatti in due delle aree cerebrali maggiormente coinvolte nelle reazioni di Liking al cibo (ovvero il nucleus accumbens

dello striato ventrale, lo striato dorsale e il globo pallido, Peciña & Berridge 2005, Ho & Berridge 2014), in particolare la bassa densità di recettori D2 è rilevata nello striato dorsale, mentre l'aumento di dopamina extracellulare nello striato sia ventrale che dorsale (Wang 2005, Davis 2007, Rada, Avena & Hoebel 2005). Per questo motivo, l'obiettivo della misurazione dei punteggi di Reward Sensivity in entrambi gli studi era quello di comprendere se le disregolazioni dopaminergiche correlate al BED influenzassero o fossero correlate a una maggiore o minore percezione soggettiva del Reward. Per fare ciò i punteggi ottenuti dai test self report SPSR, BIS/BAS e BES furono confrontati tra gruppo BED e gruppo di controllo. I risultati ottenuti in entrambi gli esperimenti mostrarono una correlazione significativamente positiva tra punteggi più elevati nei test self report e diagnosi di BED, in particolare i punteggi maggiori di Reward Sensivity si osservarono in pazienti BED con allele Taq1A+ (Davis, 2007). Dunque, la Reward Sensivity risulta correlata alla diagnosi di BED, al polimorfismo genetico TaqA1, alla bassa densità dei recettori D2 nello striato e, di conseguenza, all'aumento della dopamina extracellulare.

Il problema si osserva però nell'integrare i risultati relativi alla Reward Sensivity con la Reward Deficiency Syndrome, in quanto i punteggi delle scale SPSR, BAS e BES attesi dall'ipotesi della RDS non coincidono con quelli ottenuti. Per sua definizione, infatti, la RDS limita i soggetti nella capacità di provare piacere e gratificazione conseguentemente a uno stimolo (Blum, 1995) e, dunque, prevederebbe punteggi relativi alla Reward Sensivity relativamente bassi. Seguendo tale ragionamento, gli alti punteggi di Reward Sensivity confutano l'ipotesi della RDS come tratto genetico correlato al BED. Ciononostante, nel tentativo di integrare tali risultati, Davis sottolinea come gli alti punteggi di Reward Sensivity valutati nei test SPSR, BAS e BES sono riferiti esclusivamente al Reward legato a uno stimolo saliente per l'individuo, in particolare nel caso del BED sono riferiti al cibo particolarmente appetibile. Al contrario la RDS è un deficit della gratificazione per stimoli ordinari e quotidiani (Blum, 1995) e non necessariamente salienti per l'individuo. I due Reward valutati sono dunque differenti e, secondo l'ipotesi di Davis (2007), non solo possono coesistere, ma la Reward Sensivity può essere considerato un carattere compensatorio per la Reward Deficiency Syndrome. In quest'ottica, infatti, il deficit di gratificazione a stimoli ordinari viene compensato dalla maggior sensibilità alla gratificazione per stimoli salienti, che, nel caso di soggetti con Binge Eating Disorder, è il cibo palatabile.

Dunque in conclusione, la questione relativa alla Reward Deficiency Syndrome come fattore di vulnerabilità per il BED, pur essendo l'ipotesi ad oggi principale per la comprensione delle disregolazioni dopaminergiche precedentemente esposte, rimane tutt'ora aperta e non validata. Ciò è dovuto sia a una scarsità di ricerche e studi a riguardo sia alle incongruenze riscontrate nei risultati di Reward Sensivity, ottenuti negli stessi soggetti studiati anche per le disregolazioni dopaminergiche (Wang 2005, Davis 2007). Relativamente a tale problema, dunque, si spera in un approfondimento e in ulteriori studi e ricerche future.

## CONCLUSIONE

In conclusione, le due componenti del Circuito della Ricompensa (Wanting e Liking) si manifestano in modo alterato all'interno del quadro del Disturbo da Alimentazione Incontrollata. In particolare, nel caso del Wanting si osservano sintomi analoghi a quelli generati dal Craving, quali Withdrawal e Deprivation Effect. All'interno delle aree cerebrali coinvolte nelle reazioni di Liking, invece, si osservano disregolazioni dopaminergiche relative alla densità recettoriale e alla dopamina extracellulare. Tali alterazioni risultano essere correlate alla presenza dell'allele Taq1A+ e dunque, in ipotesi, geneticamente determinate. Di conseguenza, ciò permette di ipotizzare la Reward Deficiency Syndrome come fattore correlato e di mantenimento del Disturbo da Alimentazione Incontrollata. Questa ipotesi non è comunque ancora stata validata e presenta limiti e incongruenze relative ai risultati ottenuti nei test per la Reward Sensivity in soggetti con diagnosi di BED. Ciononostante Wanting e Liking risultano alterate in modo peculiare e significativo in soggetti con comportamenti di Binge-Eating o con diagnosi di Disturbo da Alimentazione Incontrollata.

Relativamente all'interesse ultimo di tale elaborato, ovvero quello di comprendere la relazione che intercorre tra Binge Eating Disorder e Disturbo da Uso di Sostanze, non è possibile definire una particolare correlazione tra i due disturbi per mancanza di studi ed evidenze. Ciononostante si è dimostrata la presenza in soggetto con BED di alterazioni neurochimiche, sintomi e comportamenti analoghi a quelli presenti nelle dipendenze e si sono presentate ipotesi esplicative che, se approfondite in futuro con ulteriori studi, possono potenzialmente chiarire la relazione presente tra i due disturbi e avere importanti implicazioni nello sviluppo di ulteriori tipologie di trattamento per il Disturbo da Alimentazione Incontrollata. A tal proposito, Treasure et al. nel 2017 hanno elaborato un modello esplicativo definito Food Addiction Model, individuando i principali fattori di sviluppo e mantenimento del disturbo, che includono le evidenze e le teorie precedentemente esposte. Il primo fattore è la predisposizione e suscettibilità genetica, legata alla presenza dell'allele Taq1A+ (correlato alla bassa densità recettoriale), alla Reward Deficiency Syndrome e al tratto della Reward Sensivity particolarmente sviluppato nei confronti del cibo. Altri due fattori sono lo stress percepito o alcuni problemi relazionali e una dieta o restrizione passata, che generano nell'individuo la necessità di ricercare gratificazione proprio nel cibo. Un ultimo fattore

di mantenimento ed esacerbazione del disturbo sono le influenze ambientali esterne, incluse le odierne abitudini alimentari occidentali, basate sul consumo di cibi altamente processati e ad alto indice glicemico, che, aumentando la concentrazione di glucosio nel sangue, rischiano di produrre pattern comportamentali di abitudine o dipendenza da tali cibi. Dunque, in quest'ottica, considerando tutti questi fattori è possibile studiare il Disturbo da Alimentazione Incontrollata come forma di dipendenza, con una predisposizione genetica legata alla RDS, alla Reward Sensivity per il cibo e all'allele Taq1A+. Quest'ultimo infatti causerebbe la diminuzione di densità dei recettori D2 e di conseguenza un aumento di dopamina extracellulare, mantenuta ed esacerbata dallo sviluppo di un pattern comportamentale di dipendenza.

A partire dal modello di Food Addiction, si può sperare nello sviluppo di alternative tipologie di trattamento del disturbo, simili ai percorsi di riabilitazione attuati con pazienti SUD o di tipo farmacologico. In questo caso, per esempio, è stato recentemente approvato prima negli Stati Uniti e poi in Italia (2016) il primo trattamento farmacologico per il Disturbo da Alimentazione Incontrollata, a base di Lisdexamfetamina. Esso è un principio attivo che favorisce il rilascio di neurotrasmettitori dopaminergici, che favoriscono l'aumento della sua densità extracellulare. In tal modo, l'aumento di dopamina viene anticipato per prevenire lo sviluppo di un pattern comportamentale di dipendenza derivante da esso, riuscendo anche a sopperire in buona parte alla Reward Deficiency Syndrome. Dunque, lo studio del Binge Eating Disorder in relazione al Disturbo da Uso di Sostanze e la comprensione delle alterazioni derivanti da esso mostrano grandi margini di approfondimento e di applicazione, soprattutto nel trattamento del Disturbo da Alimentazione Incontrollata. È per questo che, considerando la giovane età di questo tema e la odierna scarsità di studi a riguardo, la speranza di vedere nel prossimo futuro lo sviluppo di nuove teorie, conoscenze e trattamenti è molto grande.

## BIBLIOGRAFIA

Avena N.M., Rada P., Hoebel B.G. (2008) - *Neuroscience and Biobehavioral Reviews / Evidence for sugar addiction: Behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake* [10.1016/j.neubiorev.2007.04.019](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.04.019)

Avena N.M. (2010). *Appetite / The study of food addiction using animal models of binge eating* <https://doi.org/10.1016/j.appet.2010.09.010>

Bello N.T., Hajnal A. (2010). *Pharmacology, Biochemistry and Behavior / Dopamine and binge eating behaviors* <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.04.016>

Berridge K.C., Robinson T.E. (2016). *American Psychologist / Liking, Wanting, and the Incentive-Sensitization Theory of Addiction* <https://doi.org/10.1037/amp0000059>

Blum K. Et al. (2021). *MDPI / Reward Deficiency Syndrome (RDS): A Cytoarchitectural Common Neurobiological Trait of All Addictions* [10.3390/ijerph182111529](https://doi.org/10.3390/ijerph182111529)

Carver C.S. & White T.L. (1994) *Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective response to impending reward and punishment: the BIS/BAS scales* \*

Comings D.E. & Blum K. (2000), *Progress in Brain Research / Reward deficiency syndrome: Genetic aspects of behavioral disorders* \*

Corwin R.L., Wojnicki F.H. (2009). *Behavioural Pharmacology / Baclofen, raclopride, and naltrexone differentially affect intake of fat and sucrose under limited access conditions* [10.1097/FBP.0b013e3283313168](https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e3283313168)

Corwin R.L., Avena N.M., Boggiano M.M. (2011). *Physiology & Behavior / Feeding and reward: Perspectives from three rat models of binge eating* <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.04.041>

Davis C. & Woodside D.B (2002) *Comp. Psychiatry / Sensitivity to the rewarding effects of food and exercise in the eating disorders* \*

Davis C. et al. (2008). *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry / Reward sensitivity and the D2 dopamine receptor gene: A case-control study of binge eating disorder* <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.09.024>

DiFeliceantonio A.G. et al. (2012). *Enkephalin Surges in Dorsal Neostriatum as a Signal to Eat* \*

Heal D.J. et al. (2017). *Journal of Psychopharmacology / Dopamine and  $\mu$ -opioid receptor dysregulation in the brains of binge-eating female rats – possible relevance in the psychopathology and treatment of binge-eating disorder* <https://doi.org/10.1177/0269881117699607>

Ho C., Berridge K.C. (2014). *EJN / Excessive disgust caused by brain lesions or temporary inactivations: mapping hotspots of the nucleus accumbens and ventral pallidum* <https://doi.org/10.1111/ejn.12720>

Jonsson E.G. et al (1999). *Mol Psychiatry / Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers* \*

Morales I., Berridge K.C. (2020). *Physiology & Behavior / 'Liking' and 'wanting' in eating and food reward: Brain mechanisms and clinical implications.* <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113152>

Noble E.P. (2000) *European Psychiatry / Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene : a review* \*

O'Doherty J. et al. (2003) *Cerebral Cortex / Activation of the Human Orbitofrontal Cortex to a Liquid Food Stimulus is Correlated with its Subjective Pleasantness* \*

Peciña S., Smith K.S., Berridge K. (2006). *Neuroscientist / Hedonic hot spots in the brain* \*

Pelchat M.L. et al. (2004). *NeuroImage / Images of desire: food-craving activation during fMRI* <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.08.023>

Schienze A. et al. (2008). *Biol Psychiatry / Binge-Eating Disorder: Reward Sensitivity and Brain Activation to Images of Food* [10.1016/j.biopsych.2008.09.028](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.028)

Shell A.G., Firmin M.W. (2017). *Psychological Studies / Binge Eating Disorder and Substance Use Disorder: A Case for Food Addiction* <https://doi.org/10.1007/S12646-017-0431-9>

Small D.M. et al (2001) *Brain / Changes in brain activity related to eating chocolate: From pleasure to aversion* \*

Treasure J. et al (2007) *Wiley / Are trans diagnostic models of eating disorders fit for purpose? A consideration of the evidence for food addiction.* <https://doi.org/10.1002/erv.2578>



Volkow N.D. et al (1997) *Nature* / *Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects* \*

Volkow N.D. et al (2004) *Neuroimage* / *Exposure to appetitive food stimuli markedly activates the human brain* \*

Witkiewitza K. et al. (2013). *Mindfulness-based relapse prevention for substance craving. Addictive Behaviors* \*

Wonderlich J.A. et al (2017). *Appetite* / *The relation between craving and binge eating: Integrating neuroimaging and ecological momentary assessment* <https://doi.org/10.1016/J.APPET.2017.07.005>

Zhou Q. & Palmiter R.D. (1995). *Dopamine-Deficient Mice Are Severely Hypoactive, Adipsic, and Aphagic* \*

\* fonti non direttamente consultate