

Anedonia e Disturbo da Uso di Alcol: correlati clinici e possibilità terapeutiche

—

**Daniele Stavros Hatzigiakoumis
Giovanni Martinotti
Taranto Colombo
Luigi Janiri**



centroSoranzo

Newsletter “Clinica dell’Alcolismo”

Anno V, n. 18

MISSION n. 42

Board editoriale e Comitato scientifico: Giovanni Addolorato, Roberta Agabio, Fabio Caputo, Giorgio Cerizza, Mauro Cibin, Giovanni Galimberti, Ina Hinnenthal, Ezio Manzato, Antonio Mosti, Felice Nava, Biagio Sanfilippo, Valeria Zavan

Direttore scientifico: Alfio Lucchini

Inviare richieste e contributi scientifici a:
missiondirezione@tiscali.it

Redazione: Mauro Cibin, Ezio Manzato, Felice Nava, Valeria Zavan

Redazione Mission: Via Mazzini, 54 - 20060 Gessate (Mi)

Anedonia e Disturbo da Uso di Alcol: correlati clinici e possibilità terapeutiche

Daniele Stavros Hatzigiakoumis¹, Giovanni Martinotti², Taranto Colombo¹, Luigi Janiri¹

L’anedonia è una condizione in cui la capacità di provare piacere è completamente o parzialmente perduta, e si riferisce sia ad un sintomo di stato, riscontrabile in vari disturbi psichici, sia ad un tratto di personalità. Possiede uno specifico substrato neurobiologico, consistente nel circuito della gratificazione, ovvero nei circuiti dopaminergici mesolimbico e mesocorticale. L’anedonia si riscontra frequentemente nei disturbi dell’umore, come sintomo negativo nella schizofrenia e nel disturbo da uso di sostanze.

In particolar modo, focalizzeremo la nostra attenzione sulle correlazioni esistenti tra anedonia e disturbo da uso di sostanze, ed, in particolar modo, disturbo da uso di alcol, come evidenziato da numerosi studi.

Molti autori hanno suggerito che l’anedonia costituisca un importante fattore coinvolto nelle ricadute, nonché nel passaggio da un uso ricreativo ad un abuso della sostanza.

In particolare, è stata evidenziata la presenza di anedonia durante la sindrome astinenziale acuta e cronica in pazienti alcolisti, nonché in abusatori di cocaina, eroina, cannabis e stimolanti. Inoltre, in soggetti con un disturbo da uso di sostanze, vi è una significativa correlazione tra anedonia, craving, intensità dei sintomi astinenziali, nonché caratteristiche psicosociali e di personalità.

Da ciò si deduce che il trattamento dell’anedonia in pazienti con dipendenza da alcol, una volta disintossicati,

può essere critico in termini di strategia di prevenzione delle ricadute, considerata la sua stretta correlazione con il craving.

Il termine anedonia, dal greco antico: ἀν- (an-), “senza” ed ἡδονή (hēdonē), “piacere”, è stato introdotto nella nosografia psichiatrica da Ribot nel 1896. Egli definì l’anedonia come l’incapacità di esperire piacere, riferendosi sia ad un sintomo, presente in vari disturbi psichici, sia ad un tratto di personalità (Loas and Pierson, 1989).

Una revisione dei testi psichiatrici della fine del diciannovesimo secolo rivela che la perdita del piacere veniva riconosciuta come un sintomo precoce e preminente di depressione (Bucknill and Tuke, 1874; Clouston, 1896; Bevan, 1899).

L’anedonia, poi, ha svolto un ruolo importante nelle teorie psicopatologiche all’inizio del ventesimo secolo (Bleuler, 1911; Kraepelin, 1919; Myerson, 1923).

In particolare, Kraepelin (1919) descrive l’anedonia come sintomo chiave di una condizione di sofferenza individuale, parte della *dementia praecox*. Bleuler (1911), notando l’indifferenza che alcuni pazienti mostravano nei riguardi di amici, conoscenti, colleghi ed, in ultima analisi, della vita stessa, definisce l’anedonia come una componente cardine della loro patologia, “un segno esterno della loro condizione patologica”.

Ciononostante, in seguito, l’interesse della psichiatria nei confronti dell’anedonia andò scemando; Jaspers (1923), nel suo “*Allgemeine Psychopathologie. Ein Leitfaden für Studierende, Ärzte und Psychologen*” non fa

1. Istituto di Psichiatria e Psicologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

2. Dipartimento di Neuroscienze e Imaging, Università “G. d’Annunzio”, Chieti.

menzione dell'anedonia, se non come aspetto di una più severa e pervasiva perdita delle risposte emotive.

L'attenzione si polarizzò, quindi, sull'umore depresso, quale elemento patognomonico del disturbo depressivo. L'*International Classification of Diseases, 9th revision (ICD-9)* non fa menzione dell'anedonia nella definizione della fase depressiva della psicosi maniaco-depressiva (WHO, 1978).

Fu soltanto negli anni Sessanta del ventesimo secolo che l'interesse nei confronti dell'anedonia conobbe nuovo vigore.

In particolare, **Rado** (1956, 1962) suggerisce che essa sia una componente centrale, geneticamente determinata, riscontrabile sia nella schizofrenia che nelle forme di schizotipia e ne sottolinea l'impatto negativo sulla vita emotiva e relazionale del soggetto.

Meehl (1962, 1973) integra le teorie postulate da Rado, considerando l'anedonia un tratto ereditabile e predisponente per lo sviluppo di schizofrenia e depressione.

Fu, poi, il concetto di depressione endogenomorfica proposto da **Klein** (1974) a ravvivare l'interesse nei confronti dell'anedonia, che compare per la prima volta all'interno del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)* nella sua terza edizione (1980), in cui l'anedonia viene promossa alla posizione di una delle due componenti patognomoniche del disturbo depressivo maggiore.

Inoltre, per quanto concerne il sottotipo melanconico della depressione maggiore, l'esperienza anedonica diviene essenziale per la definizione.

Il **DSM-5** definisce l'anedonia come un diminuito interesse o piacere in risposta a stimoli precedentemente percepiti come gratificanti in una fase premorbosa (American Psychiatric Association, 2013).

In tempi recenti, grazie agli studi volti ad evidenziare le basi genetiche della psicopatologia, identificando degli endofenotipi, l'anedonia ha gradualmente guadagnato nuove attenzioni da parte della ricerca.

L'importanza dell'anedonia in psicopatologia è evidenziata in uno studio di **Hasler et al.** (2004), che ha dimostrato come l'anedonia, accanto ad un'aumentata reattività allo stress, rappresenti il più importante candidato per assurgere al ruolo di endofenotipo psicopatologico della depressione maggiore.

Basi neurobiologiche dell'anedonia

L'anedonia possiede uno specifico substrato neurobiologico, rappresentato dal circuito della gratificazione (*reward*), un circuito dopaminergico mesolimbico e mesocorticale, che svolge la funzione di regolare e controllare il comportamento attraverso l'induzione di sensazioni piacevoli (**Isella et al.**, 2003; **Willner et al.**, 2005). La gratificazione è un concetto operativo che descrive la valenza positiva che un individuo attribuisce ad un

oggetto, un comportamento o uno stato fisico interiore, e le sue funzioni sono basate direttamente su modificazioni comportamentali ed indirettamente sulle proprietà sensoriali delle gratificazioni.

Le principali vie neurochimiche del circuito della gratificazione comprendono le vie dopaminergiche mesolimbica e mesocorticale, che a loro volta includono l'area tegmentale ventrale (VTA), lo striato ventrale e parte della corteccia prefrontale.

La **via mesolimbica**, in particolare, svolge il ruolo principale e proietta, attraverso il fascicolo mediale telencefalico, dall'area tegmentale ventrale (VTA), allo striato ventrale, ove si trova il *nucleus accumbens (NAcc)*, all'amigdala ed all'ippocampo; tale via è correlata all'apprendimento associativo, alla gratificazione motivazionale ed ai meccanismi di rinforzo.

La **via mesocorticale**, invece, proietta alla corteccia cingolata anteriore (ACC), alla corteccia orbitofrontale (OFC), alla corteccia prefrontale mediale (mPFC) ed all'insula; tale via è associata alla memoria procedurale, all'attenzione ed al controllo inibitorio (**Treadway and Zald**, 2010).

La dopamina agisce su un recettore post-sinaptico associato a proteina G, di cui sono stati identificati cinque tipi, enumerati da D₁ a D₅ (**Cooper et al.**, 2003).

Tali recettori sono suddivisi in due famiglie, definite D₁-like (comprendente i recettori D₁ e D₅) e D₂-like (comprendente i recettori D₂, D₃ e D₄).

In seguito alla stimolazione dei recettori D₁-like si verifica un incremento dell'attività dell'adenilato ciclasi (AC), con conseguente attivazione della proteina chinasi A (PKA) e, conseguentemente, fosforilazione di vari bersagli intracellulari, con induzione di uno stato di attivazione (**Surmeier et al.**, 2007). Al contrario, la stimolazione dei recettori D₂-like è associata ad una riduzione dell'attività della AC, con conseguente inibizione (**Hernandez-Lopez et al.**, 2000).

Una disfunzione dopaminergica centrale è stata ampiamente proposta quale correlato neurobiologico dell'espressione psicopatologica dell'anedonia.

Alcuni studi sui disturbi depressivi hanno supportato l'ipotesi di una disfunzione nel turnover della dopamina, come evidenziato dalla rilevazione dei livelli di acido omovanillico a livello del liquor e dalla valutazione dei recettori dopaminergici e della funzione neuroendocrina attraverso tecniche post-mortem, genetiche e di neuroimaging.

Forti evidenze derivano da numerosi studi condotti per valutare l'efficacia di agonisti ed antagonisti dopaminergici nei disturbi depressivi ed in particolar modo dal riconoscimento del fatto che i farmaci che stimolano la trasmissione dopaminergica presentano un'attività antidepressiva (**Boyer et al.**, 1995; **Willner**, 1995; **Smeraldi**, 1998; **Brunello et al.**, 1999).

L'ipotesi secondo la quale gli eventi piacevoli, indipendentemente dalle loro caratteristiche, condividono la

comune proprietà di stimolare il sistema dopaminergico mesolimbico e mesocorticale è stata ampiamente supportata.

Al contrario, come sottolineato da Wise (1982), l'inattivazione della funzione dopaminergica conduce all'anedonia; ciò è stato suggerito da evidenze provenienti, in primis, dalla stimolazione intracranica, quindi dall'azione dei neurolettici, agenti come antagonisti dopaminergici, ma soprattutto da studi sul meccanismo d'azione delle sostanze d'abuso e degli psicostimolanti (Salamone *et al.*, 1997).

Interessanti evidenze sull'alterazione della funzione dopaminergica nell'anedonia derivano da studi di neuroimaging per la rilevazione del trasportatore della dopamina (DAT), tramite PET e SPECT, utilizzando il radio tracciante ad alta affinità [¹²³I]N-fluoropropilcarbometossi-3β-(4-iodofenil)tropano (DATSCAN).

Mentre numerosi sono gli studi finora condotti per valutare la disfunzione dopaminergica nel disturbo depressivo maggiore (DDM) (Laasonen-Balk *et al.*, 1999; Meyer *et al.*, 2001; Amsterdam and Newberg, 2007; Yang *et al.*, 2008), finora solo pochi studi hanno focalizzato la propria attenzione sugli individui affetti da DDM con sintomi anedonici e tra questi ricordiamo uno studio in cui Sarchiapone *et al.* (2006), hanno rilevato valori di DAT binding ratio specifico/non specifico significativamente inferiori a livello di putamen, caudato e dell'intero striato bilateralmente nei soggetti depressi con anedonia rispetto ai controlli.

Accanto alla dopamina, anche gli oppioidi endogeni appaiono coinvolti nell'esperienza piacevole, in particolare endorfine, encefaline, dinorfine ed orfanina FG, così come i loro diversi sottotipi di recettori (μ, δ, κ e ORL1) (Cooper *et al.*, 2003), che sono ampiamente espressi nello striato ventrale.

Si ritiene che la stimolazione di tali recettori sottenda la risposta piacevole al cibo e ad altre gratificazioni naturali (Pecina *et al.*, 2006).

In una recente review, Treadway e Zald (2010), secondo i modelli teorici del piacere anticipatorio e consumatorio (Klein, 1987; Berridge and Robinson, 1998; Depue and Collins, 1999), hanno proposto una distinzione tra deficit nella risposta edonica alle gratificazioni (reward "liking"), che condurrebbe ad **anedonia consumatoria**, e deficit nella motivazione a perseguirli (reward "wanting"), che condurrebbe ad **anedonia motivazionale**.

Il reward "liking" e, conseguentemente, l'anedonia consumatoria, sarebbero correlati agli oppioidi, alla corteccia prefrontale ventromediale ed all'amigdala, mentre il reward "wanting" e l'anedonia motivazionale sarebbero connessi alla dopamina e ad i nuclei della base.

Inoltre, essi ritengono che sia necessario superare la concezione dell'anedonia come uno stato stazionario, un fenomeno simile all'umore; di conseguenza, essi hanno proposto di introdurre il termine anedonia deci-

sionale, per evidenziare l'influenza dell'anedonia sulla capacità di prendere delle decisioni.

Diagnosi di anedonia

Nonostante l'anedonia sia considerata un'importata sintomo in ambito psicopatologico (Snaith, 1993; Berenbaum *et al.*, 2003), fino ad oggi essa ha ricevuto un'attenzione tutto sommato limitata.

Ciò potrebbe esser dovuto al fatto che esistono ad oggi solo pochi strumenti di validazione che rispondano alle caratteristiche di brevità, validazione e semplicità di utilizzo (Franken *et al.*, 2007).

In generale, per investigare e valutare l'anedonia o la capacità edonica vengono utilizzati due approcci: misure di laboratorio e questionari.

Il primo approccio utilizza esami di laboratorio, comprendenti metodologie di rilevamento del segnale, misure fisiologiche e la valutazione della risposta edonica soggettiva ad uno stimolo piacevole (Berenbaum *et al.*, 1987; Fiorito and Simons, 1994; Ferguson and Katkin, 1996; Berlin *et al.*, 1998; Pizzagalli *et al.*, 2005).

A parte che tramite tali misure comportamentali, l'anedonia può esser valutata attraverso misurazioni emodinamiche (Crespo-Facorro *et al.*, 2001; Mitterschiffthaler *et al.*, 2003; Keedwell *et al.*, 2005) ed elettrofisiologiche (Simons *et al.*, 1982; Dubal *et al.*, 2000; Franken *et al.*, 2006a).

Il secondo approccio per la diagnosi di anedonia prevede l'utilizzo di questionari.

Numerose sono le scale sviluppate per valutare l'anedonia e la capacità edonica.

Scale specificamente utilizzate per la valutazione dell'anedonia sono la **Revised Chapman Physical Anhedonia Scale (CPAS)** e **Social Anhedonia Scale (SAS)** (Chapman *et al.*, 1976; Chapman and Chapman, 1982); la **Fawcett-Clark Pleasure Scale (FCPS)** (Fawcett *et al.*, 1983); e la **Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS)** (Snaith *et al.*, 1995).

La SHAPS, in particolar modo, è stata costruita e validata in base alle risposte di un vasto campione non clinico, estratto dalla popolazione generale, cui veniva richiesto se fosse o meno d'accordo con 14 affermazioni inerenti la risposta edonica a situazioni generalmente ritenute piacevoli dalla maggior parte della popolazione; valori ≥ 3 in questa scala indicano la presenza di anedonia, la quale presenta una prevalenza nella popolazione generale minore del 5%.

La SHAPS è stata utilizzata per valutare la presenza di anedonia nell'ambito di differenti disturbi psichici (Lampe *et al.*, 2001; Silver and Shlomo, 2002; Stevens *et al.*, 2002).

Altri strumenti di valutazione possono essere utilizzati per valutare l'anedonia nell'ambito di più ampie dimensioni psicopatologiche, come la depressione ed i sintomi negativi della schizofrenia.

La **Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)** (Andreasen, 1989) ed in particolar modo la sottoscala per l'anedonia (**SANSanh**) è stata utilizzata in pazienti affetti da schizofrenia e con (Bersani *et al.*, 2002) o senza (Dollfus and Petit, 1995; Tollefson and Sanger, 1997) associato abuso di cannabinoidi.

La **Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (BRMS)** (Bech and Rafaelsen, 1980; Bech, 2002) è stata somministrata non solo a pazienti melanconici, ma anche a pazienti schizofrenici in fase acuta, al fine di rilevare la dimensione latente della sintomatologia depressiva e negativa e mostra una correlazione positiva con la SANS (Muller *et al.*, 2002).

Altre scale di valutazione degne di nota sono la **10-cm Visual Analogue Scale (VAS)** (Aitken, 1969; Mottola, 1993) per il piacere e la **Temporal Experience of Pleasure Scale (TEPS)** (Gard *et al.*, 2006), che è stata sviluppata per valutare il piacere anticipatorio e consumatorio.

Anedonia: correlati clinici

L'anedonia è stata considerata elemento fondamentale per porre diagnosi di depressione (Klein, 1974, 1987; Loas *et al.*, 1994; Schrader, 1997) e schizofrenia (Andreasen, 1982; Blanchard *et al.*, 2001; Mason *et al.*, 2004; Gooding *et al.*, 2005).

In particolare, l'anedonia costituisce, accanto all'umore depresso, uno dei due sintomi nucleari della depressione ed accanto all'apatia un criterio diagnostico chiave per porre diagnosi del sottotipo con manifestazioni melanconiche della depressione maggiore (American Psychiatric Association, 2013).

Inoltre, l'anedonia è considerata come uno dei più importanti sintomi negativi della schizofrenia (Andreasen and Olsen, 1982; Blanchard, 1998).

Essa è stata, altresì, correlata ai disturbi d'ansia, al disturbo dell'adattamento (Silverstone, 1991), ed ai comportamenti suicidari (Oei *et al.*, 1990; Fawcett, 1993).

Nel modello proposto da Loas (1996) una ridotta capacità edonica, geneticamente determinata, è considerata come uno specifico tratto caratteriale che, associato a pessimismo, passività, introversione e ad elementi dello spettro ossessivo-compulsivo, può rappresentare un fattore di rischio, soprattutto in condizioni di stress, per lo sviluppo di depressione unipolare.

Una ridotta capacità edonica si riscontra altresì nella malattia di Parkinson (Isella *et al.*, 2003) ed in alcuni comportamenti disfunzionali come l'iperalimentazione (Davis and Woodside, 2002) e la tendenza all'esposizione al rischio (Franken *et al.*, 2006b).

Secondo recenti studi l'anedonia è, infine, rinvenibile nel disturbo schizoaffettivo (Ritsner, 2013), nella schizotipia (Cohen *et al.*, 2012), nel disturbo bipolare,

anche in fase eutimica (Di Nicola *et al.*, 2013), ed in alcuni disturbi di personalità, come ad esempio il disturbo borderline di personalità, ove si correla ad elevati tassi d'impulsività (Marissen *et al.*, 2012).

L'anedonia si riscontra altresì in soggetti con disturbo da uso di sostanze (DUS) (Hatzigiakoumis *et al.*, 2011), in particolare come correlato sintomatologico della fase astinenziale da sospensione di alcol (Heinz *et al.*, 1994), cocaina, stimolanti, cannabis ed oppioidi (Gawin *et al.*, 1988; Miller *et al.*, 1993; Bovasso, 2001; Martinotti *et al.*, 2008).

Molti autori hanno riconosciuto nell'anedonia un possibile fattore di rischio sia per le ricadute sia per lo sviluppo stesso di una condizione di dipendenza (Koob and Le Moal, 2001; Volkow *et al.*, 2002).

In uno studio condotto da Ahmed e Koob (1998) si è riscontrato che, in un modello animale, un incremento nel consumo di cocaina può derivare da una modificazione del set point edonico per la cocaina, piuttosto che da un semplice cambiamento nella sensibilità alla sostanza.

Tale modificazione, indotta da un'aumentata disponibilità della sostanza, suggerisce che un ulteriore incremento nel consumo può portare, a sua volta, ad un ulteriore innalzamento del set point edonico, il che dimostra come l'anedonia costituisca un importante fattore coinvolto nella transizione da un uso ricreativo ad uno uso eccessivo, ovvero ad un abuso della sostanza stessa.

In uno studio condotto da Heinz *et al.* (1994) è stato evidenziato che anedonia, disforia ed avolizione sono sintomi di comune riscontro in pazienti affetti da schizofrenia, depressione e dipendenza da alcol in fase astinenziale.

Secondo gli autori tali sintomi potrebbero essere indotti da un deficit funzionale nella trasmissione dopaminergica a livello del circuito della gratificazione.

Tale ipotesi è stata supportata da riscontri PET e SPECT, che hanno mostrato come una riduzione della densità di recettori D₂ non occupati a livello striatale sia correlata a sintomi extrapiramidali in soggetti schizofrenici trattati con neurolettici e con craving e disforia in pazienti tossicodipendenti.

Analoghi risultati sono stati ottenuti in uno studio condotto da Volkow *et al.* (1996) utilizzando la PET; in tale lavoro, in particolare, è emerso che in soggetti alcolisti, rispetto ai controlli, vi è una significativa riduzione dei recettori D₂, ma non della disponibilità del DAT.

Anedonia e Disturbo da Uso di Alcol

Come precedentemente anticipato, l'anedonia si riscontra quale comune componente della sindrome astinenziale ed è dovuta ad una disfunzione dopaminergica centrale. Parimenti, un deficit dopaminergico è correlato a molti disturbi da uso di sostanze (Melis *et al.*, 2005).

Come è emerso da molteplici studi, l'astinenza da etanolo è associata ad una diminuzione dell'attività spontanea dei neuroni dopaminergici della VTA del ratto in vivo (Diana *et al.*, 1992, 1993) e del topo in vitro (Bailey *et al.*, 1998). L'ipoattività dei neuroni dopaminergici, poi, si correla ad una riduzione dei livelli extracellulari di dopamina nel NAcc (Rossetti *et al.*, 1992; Diana *et al.*, 1993; Fadda and Rossetti, 1998) e potrebbe rappresentare la base neurobiologica dello stato di disforia rilevabile in seguito ad una brusca interruzione dell'assunzione cronica di alcol.

Fatto interessante è che tale deficit dopaminergico dura più a lungo dei segni fisici dell'astinenza (Diana *et al.*, 1996; Bailey *et al.*, 2001) e può essere interrotto con la somministrazione di alcol (Diana *et al.*, 1993, 1996), come, d'altronde, i segni comportamentali dell'astinenza. Ciò suggerisce che la brusca interruzione del consumo cronico di alcol gioca un ruolo causale nella riduzione dell'attività dopaminergica mesolimbica, che si presenta, infatti, tonicamente ridotta nella sindrome da astinenza alcolica. Considerato il ruolo del sistema dopaminergico mesolimbico nelle proprietà di rinforzo dell'alcol, un deficit nell'attività di tale sistema, quale si riscontra nella sindrome da astinenza alcolica, può essere importante nella genesi della condizione di disforia che si associa all'astinenza alcolica.

Accanto ai classici sintomi astinenziali, l'anedonia ed il craving possono svilupparsi in maniera indipendente durante la fase di astinenza da sostanze psicoattive gratificanti, ma la loro intensità, temporalità e responsività al trattamento non sembrerebbero sovrapporsi.

Nella cosiddetta astinenza protratta, la sindrome che viene solitamente descritta come depressione potrebbe essere meglio interpretata come anedonia e non può essere meramente attribuita agli effetti psicologici dell'astinenza (Jaffe *et al.*, 1997).

Utilizzando un modello animale in cui si induca una repentina interruzione nell'assunzione di alcol, Diana *et al.* (1996) hanno evidenziato come l'anedonia sia associata al craving ed all'umore disforico.

Tale studio va ad indicare che i sintomi fisiologici della sindrome da astinenza alcolica (ad esempio tremori, deficit motori ed abbassamento della soglia convulsivante) ed il deficit dopaminergico responsabile dell'anedonia presentano un diverso corso temporale, dove l'ipoattività del sistema dopaminergico emerge in un secondo momento e dura più a lungo.

Risultati analoghi sono stati trovati per morfina (Diana *et al.*, 1995a, 1999; Bonci and Williams, 1997), cannabinoidi (Diana *et al.*, 1998a,b; Spiga *et al.*, 2010), cocaina (Gao *et al.*, 1998; Lee *et al.*, 1999; Marinelli *et al.*, 2003) e nicotina (Rasmussen and Czachura, 1995; Epping-Jordan *et al.*, 1998; Harrison *et al.*, 2001).

Ulteriori evidenze di questo deficit dopaminergico, che sottende sia la sindrome astinenziale sia l'anedonia, provengono da recenti studi di neuroimaging, come

quelli condotti da Martinez *et al.* (2005,2009) e Volkow *et al.* (1996, 1997, 2002), precedentemente discussi.

In particolare, Martinez *et al.* (2005) hanno riscontrato che una diminuzione dei recettori D₂ ed un deficit della trasmissione dopaminergica mesolimbica predispongono gli animali al consumo di alcol.

Tale studio è andato a misurare i recettori D₂ e la trasmissione dopaminergica in soggetti con dipendenza da alcol utilizzando PET e [11C]raclopride; i soggetti venivano sottoposti a scansione PET prima e dopo la somministrazione di psicostimolanti (amfetamina 0,3 mg/kg e.v.).

In particolare, il potenziale di legame di [11C]raclopride risultava significativamente ridotto del 16,6% nello striato limbico, del 19,2% nello striato associativo e del 21,3% nello striato sensorimotorio in soggetti con dipendenza da alcol rispetto ai controlli sani.

Ciò che è emerso da questo studio è che la dipendenza da alcol è associata ad una diminuzione della densità dei recettori D₂ in ogni sottodivisione dello striato, mentre il rilascio di dopamina indotto dall'amfetamina risulta ridotto nel solo striato limbico.

Risultati analoghi sono stati ottenuti da Martinez *et al.*, (2009) in soggetti con dipendenza da cocaina.

Interessanti riscontri circa la presenza e la correlazione tra anedonia e disturbi da uso di sostanze sono stati trovati da Janiri *et al.* (2005) in un gruppo di pazienti con dipendenza da sostanze, disintossicati. In tale studio sono stati reclutati 70 soggetti, provenienti da tre differenti strutture terapeutiche: una Comunità Terapeutica (CT), il Day Hospital di Psichiatria e Farmacodipendenze del Policlinico Universitario "A. Gemelli" di Roma e Gruppi di Auto Aiuto.

Tali pazienti sono, inoltre, stati suddivisi in tre gruppi, in funzione della sostanza usata o maggiormente usata: dipendenti da oppioidi, dipendenti da alcol e poliabusatori.

Tutti i pazienti erano in astensione al momento dello studio. L'anedonia è stata valutata utilizzando tre diverse scale di valutazione: la SHAPS (Snaith *et al.*, 1995), la SANS (Andreasen, 1989) e la BRMS (Bech and Rafaelsen, 1980; Bech, 2002).

L'unico cut-off utilizzato per la valutazione clinica è stato un punteggio alla SHAPS ≥ 3 , indicante la presenza di anedonia.

Inoltre, sono stati utilizzati una 10 cm-VAS per il piacere, al fine di valutare direttamente la capacità edonica, ed una 10cm-VAS per il craving per valutare il craving per la specifica sostanza d'abuso.

A seconda della sostanza abusata, non è stata rilevata alcuna significativa interazione tra i tre gruppi per quanto concerne tutte le scale di valutazione dell'anedonia e la VAS per il craving.

Tuttavia più sottili differenze tra i gruppi considerati erano difficilmente determinabili a causa della pochezza del campione.

Per quanto riguarda le differenze tra gruppi in base al setting terapeutico è emerso che nel gruppo della CT sono stati riscontrati meno soggetti anedonici rispetto agli altri due, mentre nei Gruppi di Auto Aiuto si rilevava un livello di craving significativamente più basso. Giacché il supporto sociale e le attività di socializzazione sono in grado di prevenire anedonia e craving (Gilbert *et al.*, 2002), è comprensibile che il contesto supportivo e protettivo della CT possa essere efficace sull'anedonia, mentre l'approccio interattivo ed orientato alla sostanza dei Gruppi di Auto Aiuto è efficace nei confronti del craving.

In conclusione, ciò che emerge da questo studio è che esistono delle significative interazioni tra capacità edonica, craving ed astinenza protratta, sebbene l'associazione più forte si sia dimostrata essere quella tra capacità edonica e craving; in particolare il craving è positivamente associato con i livelli di anedonia e negativamente con la capacità edonica, e ciò è particolarmente significativo nei pazienti con dipendenza da oppioidi, probabilmente perché nella dipendenza da oppioidi il craving è molto intenso a causa della compresenza di reward e relief craving.

I risultati derivanti dal lavoro di Janiri *et al.* (2005) sono stati confermati ed arricchiti da uno studio successivo di Martinotti *et al.* (2008a), che hanno evidenziato come la correlazione positiva esistente tra punteggio ottenuto nella *Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol* (CIWA-Ar; Sullivan *et al.*, 1989) e nelle scale di valutazione per l'anedonia sia in linea con l'ipotesi che la dimensione clinica dell'anedonia non possa essere distinta dagli altri sintomi comportamentali dell'astinenza e debba pertanto essere considerata parte del medesimo processo.

Tale studio è stato condotto su 102 pazienti con diagnosi di Dipendenza da Alcol, in Remissione, suddivisi in quattro gruppi in base alla durata del periodo di astensione.

I sintomi astinenziali sono stati valutati attraverso la CIWA-Ar, il craving per l'alcol attraverso una 10cm-VAS, e l'anedonia attraverso la SHAPS e la SANSanh. Inoltre, una 10cm-VAS per il piacere veniva somministrata per valutare direttamente la capacità edonica.

Secondo Martinotti *et al.* (2008a) la stretta correlazione esistente tra alcuni specifici sintomi astinenziali, come "nausea" e "cefalea, sensazione di testa piena" e le scale di valutazione dell'anedonia, fa supporre che questi possano rappresentare il correlato fisico dell'anedonia.

In linea con tali affermazioni sono studi che descrivono gli alcolisti come una popolazione in cui si riscontrano disturbi somatoformi (Bott *et al.*, 2005) e quelli che evidenziano come disturbi gastrointestinali e cefalea siano due delle più frequenti lamentele in pazienti con disturbi depressivi (Simon *et al.*, 1999). Inoltre, la correlazione esistente tra le scale di valutazione dell'anedonia ed il parametro "orientamento e obnubilamento del senso-

rio" nei gruppi di soggetti astinenti per un periodo da 90 a 180 giorni e da 180 a 365 giorni, nonché l'incremento del valore di tale parametro tra i quattro gruppi considerati, fa supporre che tale sintomo sia un possibile derivato sia dell'astinenza protratta sia di un deterioramento neuropsicologico subclinico, che è presente fino ad un anno di tempo di distanza dalla disintossicazione. Infatti, i pazienti in tale fase dell'astensione possono percepire le loro performance come inferiori all'atteso sulla base della loro condizione di astensione protratta dal consumo di alcol; pertanto tale sintomo può rappresentare una componente dell'anedonia stessa piuttosto che un correlato fisico dell'astinenza protratta.

Dall'altro lato, il craving non si correla positivamente con i sintomi astinenziali, mettendo così in evidenza come gli aspetti fisici dell'astinenza possano presentare un diverso decorso temporale rispetto al craving, come precedentemente evidenziato da risultati ottenuti da Diana *et al.* (1996) e Heinz *et al.* (2004).

I risultati ottenuti da Martinotti *et al.* (2008a) suggeriscono, dunque, che la dimensione clinica dell'anedonia non può essere separata dagli altri sintomi comportamentali astinenziali e dovrebbe pertanto essere considerata come parte dello stesso processo; tale studio evidenzia, inoltre, l'importanza dell'astinenza protratta ben oltre il periodo circoscritto che segue l'interruzione dell'assunzione di alcol.

In un altro studio, Martinotti *et al.* (2008b) hanno investigato la correlazione esistente tra anedonia, craving e dimensioni caratteriali e temperamentali in un campione di pazienti con dipendenza da alcol ed oppioidi, in fase di post-disintossicazione.

Gli autori hanno trovato che la dimensione temperamentale della novelty seeking (NS; Cloninger *et al.*, 1993) è positivamente correlata sia con il craving che con l'anedonia, con un punteggio più elevato di NS nel sottogruppo di soggetti anedonici rispetto sia ai non anedonici sia ai controlli. In tale studio la possibilità che la difficoltà di esperire piacere, presente nei disturbi psichici, possa condurre al ricorso a sostanze psicoattive nel tentativo di ridurre l'anedonia, è estesa a soggetti esenti da disturbi psichici, che possono provare le sostanze in un tentativo di controbilanciare uno stato tonico di anedonia.

L'influenza di fattori clinici e socio-ambientali recenti sulla capacità edonica e la relativa psicopatologia è stata approfondita in uno studio condotto da Pozzi *et al.* (2008) su un campione di 70 pazienti con dipendenza da alcol, oppioidi o da più sostanze, senza grave comorbidità.

I pazienti sono stati valutati, per quanto concerne l'anedonia, attraverso la SHAPS, la SANS e la BRMS e, per quanto concerne la condizione di dipendenza, con la *European adaptation of the Addiction Severity Index* (EuropASI; Blanken *et al.*, 1994; Koeter and Hartgers, 1997).

Tale studio mostra come l'anedonia sia un'entità psicopatologica indipendente da altre componenti cliniche e psicosociali in pazienti tossicodipendenti, disintossicati, senza una grave comorbidità psicopatologica.

In una prospettiva psicobiologica è stata riscontrata una correlazione tra anedonia, craving ed umore disforico, da una parte, e l'ipoattività del sistema dopaminergico dall'altra, in particolar modo del rilascio di dopamina a livello del NAcc in ratti astinenti, in seguito ad un'assunzione cronica di alcol (Schmidt *et al.*, 2001). Tali dati confermano, dunque, la correlazione esistente tra l'ipoattività del sistema dopaminergico e l'anedonia nei disturbi da uso di sostanze, come supportato anche da studi precedenti basati su modelli animali (Guyon *et al.*, 1993; Jaffe *et al.*, 1997; Willner, 1997).

Inoltre, in studi clinici si è evidenziato come una disfunzione centrale dei recettori dopaminergici sia presente come correlato dell'appiattimento affettivo piuttosto che dell'anedonia (Schmidt *et al.*, 2001).

Studi di imaging hanno fornito evidenza del fatto che un'alterata sensibilità ai rinforzi naturali, nel circuito della gratificazione di soggetti tossicodipendenti, potrebbe rappresentare il meccanismo putativo che sottende disforia ed anedonia esperite durante l'astinenza (Martin-Soelch *et al.*, 2001; Volkow *et al.*, 2002).

Trattamento dell'anedonia

Ciò che emerge dagli studi precedentemente citati è che, in soggetti con un disturbo da uso di sostanze, esiste una correlazione positiva tra anedonia, craving (Janiri *et al.*, 2005), intensità dei sintomi astinenziali (Martinotti *et al.*, 2008a), e caratteristiche psicosociali e di personalità (Martinotti *et al.*, 2008b; Pozzi *et al.*, 2008).

Inoltre, anedonia ed umore disforico sono associati ad un'ipoattività del sistema dopaminergico (Guyon *et al.*, 1993; Jaffe *et al.*, 1997; Volkow *et al.*, 1997; Martin-Soelch *et al.*, 2001; Schmidt *et al.*, 2001; Melis *et al.*, 2005).

Su queste premesse sono state nel tempo sviluppate diverse strategie terapeutiche volte al trattamento del sintomo anedonico; in generale, sono stati e vengono utilizzati due tipi di approccio: la psicoterapia e la psicofarmacoterapia.

La psicoterapia che si è dimostrata maggiormente efficace, in particolar modo nei confronti dell'anedonia motivazionale, è la **terapia cognitivo comportamentale (CBT)** e, soprattutto, l'attivazione comportamentale (**Behavioral Activation, BA**).

La BA è stata inizialmente sviluppata come parte della CBT, dalla quale differisce soprattutto nella sua concettualizzazione delle cognizioni del paziente come un comportamento ruminativo (Dimidjian *et al.*, 2006).

L'obiettivo della BA è di aiutare il paziente ad identificare se stia intraprendendo comportamenti gratificanti

o meno e ad effettuare delle scelte comportamentali che incrementino l'esposizione ad esperienze che forniscano un rinforzo positivo.

Recenti evidenze dell'efficacia di BA e CBT provengono da studi di imaging con Risonanza Magnetica Funzionale (fMRI), che mostrano come la risposta al trattamento consista in un progressivo decremento della sensibilità dell'amigdala agli stimoli negativi (Siegle *et al.*, 2006), mentre un trattamento di successo con la BA determina un incremento del fenomeno BOLD a livello dello striato durante l'anticipazione di una gratificazione (Dichter *et al.*, 2009).

Nell'ambito dei trattamenti farmacologici, il target principale è rappresentato dal sistema dopaminergico della gratificazione, che, come precedentemente riportato, risulta ipoattivo nei soggetti anedonici; pertanto vengono raccomandati farmaci che agiscano a livello del sistema dopaminergico.

Tali farmaci includono psicostimolanti, agonisti dopaminergici ed il bupropione.

Il **bupropione** è un inibitore del reuptake di noradrenalina e dopamina e, nel trattamento dell'anedonia, costituisce il farmaco più utilizzato nella pratica clinica; tuttavia il suo profilo farmacologico è complesso ed i suoi effetti sui processi di gratificazione negli animali e nell'umano possono dipendere da molteplici meccanismi, alcuni dei quali non sono a tutt'oggi completamente noti.

Il bupropione ha uno scarso effetto diretto sulla serotonina (Stahl *et al.*, 2004). Molti studi che andavano ad esplorare l'occupazione del DAT da parte del bupropione a dosaggi clinici hanno riscontrato un tasso di occupazione compreso tra il 14 ed il 26% a livello striatale (Meyer *et al.*, 2002; Kugaya *et al.*, 2003; Learned-Coughlin *et al.*, 2003); inoltre esso induce un incremento nell'attività del vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) intracellulare, che può incrementare i livelli extracellulari di dopamina, aumentando la disponibilità di dopamina nel pool presinaptico (Rau *et al.*, 2005).

Il bupropione può, inoltre, svolgere un'azione specifica sulla funzione dopaminergica attraverso la sua azione come inibitore del trasportatore della norepinefrina (NET), che è il principale trasportatore della dopamina a livello delle regioni prefrontali.

Studi più recenti suggeriscono, inoltre, che il bupropione diminuisce l'attività dei recettori nicotinici per l'acetilcolina (nAChRs; Dvoskin *et al.*, 2006).

Il bupropione può costituire un trattamento valido per l'anedonia, come suggerito da studi condotti sugli animali; ratti trattati con bupropione hanno mostrato un ridotto tempo di immobilità al forced swim test (FST) ed ai tail suspension test (Cryan *et al.*, 2001, 2004), ed hanno manifestato una maggior voglia di lavorare per una gratificazione derivante dal cibo (Bruijnzeel and Markou, 2003).

Ulteriori evidenze derivano da studi condotti da Bodkin *et al.* (1997) e Tomarken *et al.* (2004).

Con l'obiettivo di trattare anedonia, sintomi melancolici e negativi in soggetti alcolisti ed anedonici, Martinotti *et al.* (2010) hanno proposto l'utilizzo di **acetil-L-carnitina (ALC)**.

Acetil-L-Carnitina (ALC) è un composto endogeno costituente una piccola percentuale del pool fisiologico di carnitina (Juliet *et al.*, 2003), il cui principale ruolo fisiologico è di contribuire all'omeostasi del coenzima A (CoA), agendo come donatore di gruppi acetile, e di facilitare il trasferimento di acidi grassi dal citosol ai mitocondri durante il processo di β -ossidazione (Jones *et al.*, 2010).

ALC può essere somministrata per os o per via endovenosa e viene assorbita a livello del tenue per diffusione semplice.

Viene trasportata all'interno della cellula attraverso un sistema di trasporto attivo e le concentrazioni di ALC e L-carnitina raggiungono l'equilibrio attraverso l'azione della carnitina O-acetiltransferasi.

ALC attraversa la barriera ematoencefalica attraverso un sistema di trasporto attivo sodio-dipendente e viene eliminata attraverso il rene.

Da un punto di vista farmacodinamico, ALC facilita l'uptake di acetil CoA nei mitocondri durante la β -ossidazione degli acidi grassi, incrementa la sintesi di acetilcolina (ACh), stimola la sintesi di proteine e fosfolipidi di membrana ed, infine, previene l'eccessiva morte cellulare neuronale (Wang *et al.*, 2014).

Per quanto concerne il ruolo di ALC nella neurotrasmissione, invece, questa è in grado di modulare l'attività dei recettori N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutammato, sia direttamente sia indirettamente, attraverso la stimolazione di recettori colinergici; può, inoltre, facilitare la neurotrasmissione colinergica sia direttamente sia trasferendo gruppi acetile che possono essere impiegati per la sintesi di ACh (Janiri *et al.*, 1991).

È stato, poi, dimostrato che supplementazioni di carnitina sono in grado di incrementare significativamente i livelli di dopamina a livello della corteccia, dell'ippocampo, dello striato e del NAcc del cervello dei ratti (Juliet *et al.*, 2003).

Inoltre la somministrazione acuta di ALC incrementa i livelli plasmatici di β -endorfine e cortisolo nei soggetti sani (Martignoni *et al.*, 1988).

Per quanto concerne il meccanismo d'azione di ALC nel trattamento della depressione, sebbene questo non sia ancora perfettamente chiaro, come si evince da modelli animali e cellulari sembrerebbero coinvolti un effetto di neuroplasticità, una modulazione a livello della membrana plasmatica neuronale ed una regolazione della neurotrasmissione (Pettegrew *et al.*, 2000).

L'anedonia costituisce, dunque, un elemento sintomatologico importante della depressione, e si riscontra altresì nel DUS, soprattutto nella fase astinenziale, ove si

correla al craving e, conseguentemente, al rischio di ricadute (Martinotti *et al.*, 2010).

In tale ottica uno studio condotto da Martinotti *et al.* (2011) è andato a valutare specificamente l'efficacia di ALC, a differenti dosaggi, sui sintomi anedonici in una popolazione di soggetti con dipendenza da alcol in fase di disintossicazione.

Lo studio è stato condotto su 64 pazienti, i quali sono stati suddivisi in tre gruppi, che hanno ricevuto rispettivamente ALC ad un dosaggio di 3 g/die, ALC ad un dosaggio di 1 g/die e placebo.

La presenza di sintomi anedonici è stata valutata in tempi successivi attraverso la SHAPS e la Visual Analogue Scale for Anhedonia (VASa).

Ciò che è emerso da questo studio è l'efficacia e la tollerabilità di ALC nel trattamento dell'anedonia, così come della melancolia e dei sintomi negativi, nella fattispecie in una popolazione di soggetti alcolisti ed anedonici, dopo 10 giorni di terapia endovenosa.

In relazione al dosaggio, tuttavia, non si riscontravano differenze in termini di efficacia e tollerabilità tra un dosaggio e.v. di 3 g/die ed uno di 1 g/die, pertanto un basso dosaggio di ALC sembrerebbe essere sufficiente, se somministrato per via endovenosa, per sortire l'effetto anti-anedonico.

Recenti evidenze suggeriscono l'efficacia di alcuni antipsicotici atipici (AAP) nel trattamento dell'anedonia in una popolazione di soggetti con dipendenza da alcol; in particolare è stato evidenziato il ruolo di aripiprazolo (Kenna *et al.*, 2004a,b; Janiri *et al.*, 2007; Martinotti *et al.*, 2007, 2009) e quetiapina (Orsetti *et al.*, 2007, 2009; Martinotti *et al.*, 2008c).

L'aripiprazolo agisce come agonista parziale dei recettori D₂ (Lawler *et al.*, 1999; Burstein *et al.*, 2005) e 5-HT_{1A} e, come gli altri AAP svolge un ruolo di antagonista dei recettori 5-HT_{2A} (Jordan *et al.*, 2002; Shapiro *et al.*, 2003). Antagonizza, altresì, i recettori 5-HT₇ ed agisce come agonista parziale dei 5-HT_{2C}, ad alta affinità.

L'aripiprazolo presenta una moderata affinità per i recettori istaminergici, α -adrenergici, per i D₄ e per il trasportatore della serotonina, mentre non ha un'apprezzabile affinità per i recettori muscarinici per l'acetilcolina (mAChRs; Shapiro *et al.*, 2003).

È stato dimostrato che in topi knockout per il recettore 5-HT₇, l'aripiprazolo non riduce il tempo di immobilità nel FST, ma lo aumenta (Hedlund, 2009; Sarkisyan *et al.*, 2010).

Ciò implica che l'antagonismo 5-HT₇ svolga un ruolo di primaria importanza nell'effetto antidepressivo dell'aripiprazolo, in maniera analoga all'amisulpride (Abbas *et al.*, 2009; Hedlund, 2009; Sarkisyan *et al.*, 2010).

Martinotti *et al.* (2009) hanno condotto uno studio di confronto, randomizzato, in doppio cieco, tra aripiprazolo e naltrexone, il cui scopo era di valutare l'efficacia dell'aripiprazolo sugli indici di consumo alcolico, sul craving e sui sintomi psichiatrici, inclusa l'anedonia.

Tale studio è stato condotto su 75 soggetti con dipendenza da alcol ed ha dimostrato che i pazienti trattati con aripiprazolo rimanevano in astensione dal consumo di alcol per un periodo di tempo più lungo rispetto a quelli trattati con naltrexone; inoltre l'aripiprazolo era efficace nell'attenuare la gravità dei sintomi psicopatologici, inclusa l'anedonia; tuttavia, per quanto concerne il craving, i pazienti trattati con naltrexone presentavano un outcome migliore.

La **quetiapina** ha un'affinità maggiore per i recettori serotoninergici 5-HT₂ rispetto ai recettori dopaminergici D₂, accanto ad una consistente azione a livello dei recettori istaminergici H₁, e degli α₁- e α₂-adrenergici. Sebbene la quetiapina di per sé non sia in grado di attivare tali recettori, si comporta come un antagonista competitivo, prevenendo in tal modo l'effetto di neurotrasmettitori endogeni a livello di tali siti.

Inoltre la quetiapina svolge un'azione di agonista parziale a livello dei recettori serotoninergici 5-HT_{1A}, mentre ha scarse proprietà anticolinergiche.

Martinotti *et al.* (2008c) hanno valutato la sicurezza e l'efficacia della quetiapina nel trattamento di soggetti con dipendenza da alcol in comorbidità con disturbi caratterizzati da elevati livelli di instabilità dell'umore e comportamentale.

Tale studio è stato condotto su 28 soggetti con dipendenza da alcol e dimostra che la quetiapina riduce il consumo di alcol, il craving e l'intensità dei sintomi psichiatrici, inclusa l'anedonia, con un buon livello di tollerabilità.

Interessanti risultati in merito all'efficacia della quetiapina nel trattamento dell'anedonia provengono da studi condotti sugli animali da Orsetti *et al.* (2007, 2009).

In uno studio pubblicato nel 2007 (Orsetti *et al.*, 2007) è stato riscontrato che la somministrazione di quetiapina ad un dosaggio di 2 mg/kg/die previene l'insorgenza di anedonia in ratti esposti ad un protocollo di stress cronico moderato (chronic mild stress, CMS) della durata di sei settimane.

L'effetto della quetiapina ha un'insorgenza lenta, iniziando alla quinta settimana, ed induce una completa remissione dall'anedonia.

In tal senso l'effetto della quetiapina è simile a quello ottenuto dopo somministrazione cronica di amitriptilina ad un dosaggio di 2-5 mg/kg/die. Inoltre, da tale studio si evince che l'assunzione, per sei settimane, di quetiapina ad un dosaggio di 2 o 10 mg/kg/die ha un ruolo protettivo nei confronti dell'insorgenza dell'anedonia causata dall'esposizione ad un evento stressante acuto sottosoglia in ratti che abbiano in precedenza esperito il protocollo CMS.

Tali risultati suggeriscono, quindi, che la quetiapina è in grado di prevenire la transitoria deflessione del tono dell'umore indotta da uno stress acuto e la condizione di anedonia protratta indotta dall'esposizione, per settimane, ad una serie di fattori stressanti lievi, ma imprevedibili.

In uno studio più recente Orsetti *et al.* (2009) hanno evidenziato come il trattamento cronico con quetiapina prevenga l'insorgenza di anedonia e sia in grado, almeno in parte, di invertire i cambiamenti nell'espressione genica indotti dal CMS nella corteccia frontale dei ratti. Essi hanno, inoltre, identificato che 11 geni (Ptgs2, Gad1, Plcb1, Camk2a, Homer1, Snp2, Junb, Nfib, Hes5, Capon, and Marcks), costituenti i target molecolari di quetiapina, sono presumibilmente responsabili della sua efficacia clinica.

Conclusioni

Come originariamente formulato da Ribot (1896), l'anedonia consiste nell'incapacità di esperire piacere, riferendosi sia ad un sintomo, presente in vari disturbi psichici, sia ad un tratto di personalità.

L'anedonia si riscontra in numerosi disturbi psichici, come la depressione maggiore, il disturbo bipolare, anche in fase eutimica, ed i disturbi dell'umore in generale, la schizofrenia, il disturbo schizoaffettivo, i disturbi d'ansia, il disturbo dell'adattamento, i comportamenti suicidari, ed in alcuni disturbi di personalità, come ad esempio il disturbo borderline di personalità, ove si correla ad elevati tassi d'impulsività.

L'anedonia si riscontra, inoltre, nei soggetti con disturbo da uso di sostanze, in particolare come correlato sintomatologico della fase astinenziale da sospensione di alcol, cocaina, stimolanti, cannabis ed oppioidi (Martinotti *et al.*, 2008a; Hatzigiakoumis *et al.*, 2011).

Molti autori hanno riconosciuto nell'anedonia un possibile fattore di rischio sia per le ricadute (Koob and Le Moal, 2001; Volkow *et al.*, 2002) sia per lo sviluppo stesso di una condizione di dipendenza (Ahmed and Koob, 1998).

In particolare, l'anedonia è stata riscontrata quale frequente componente in pazienti con dipendenza da alcol o altre sostanze psicoattive durante l'astinenza acuta e cronica (Heinz *et al.*, 1994; Gawin *et al.*, 1988; Miller *et al.*, 1993; Bovasso, 2001).

Come precedentemente citato, interessanti risultati in merito alla presenza di anedonia nei DUS sono stati evidenziati da Janiri *et al.* (2005), che hanno rilevato delle correlazioni tra capacità edonica, craving ed astinenza protratta; inoltre, Martinotti *et al.* (2008a) hanno sottolineato come la dimensione clinica dell'anedonia non possa essere separata dagli altri sintomi comportamentali dell'astinenza e debba pertanto essere considerata come parte del medesimo processo.

In un altro studio, Martinotti *et al.* (2008b) hanno visto che la dimensione temperamentale della NS (Cloninger *et al.*, 1993) è positivamente correlata sia con il craving che con l'anedonia, suggerendo che la difficoltà di esperire piacere, presente nei disturbi psichici, possa condurre al ricorso a sostanze psicoattive nel tentativo di ridurre l'anedonia.

In conclusione, da quanto precedentemente riportato si deduce quanto l'anedonia rappresenti un sintomo importante, con rilevanti implicazioni in vari disturbi psichici, dei quali rappresenta uno dei sintomi principali, se non cardine.

È stato, inoltre, evidenziato come possieda delle implicazioni in termini di trattamento ed, in tal senso, trattare l'anedonia, la cui neuropsicobiologia è stata e continua ad essere approfonditamente studiata, significherebbe agire più incisivamente sul trattamento del disturbo sottostante.

In particolare, nell'ambito dei DUS in generale, e nel disturbo da uso di alcol, in particolare, trattare l'anedonia, in soggetti disintossicati, può esser cruciale in termini di prevenzione delle ricadute, considerata la sua stretta relazione con il craving, per cui maggiore è il craving, maggiore è l'anedonia.

Tra i vari trattamenti proposti per l'anedonia, ALC sembrerebbe rappresentare un'opzione interessante in termini di efficacia e, soprattutto, tollerabilità. L'efficacia di ALC nel trattamento dell'anedonia in una particolare popolazione, quale quella degli alcolisti (Martinozzi *et al.*, 2011), suggerisce, inoltre, la sua applicabilità, come confermato da numerosi studi (Wang *et al.*, 2014), anche negli altri disturbi psichici, dei quali l'anedonia rappresenta un sintomo centrale.

Tuttavia sono necessari ulteriori trial clinici controllati, su vasta scala, per valutare l'efficacia di ALC ed altri farmaci nei DUS ed in altre condizioni cliniche nelle quali l'anedonia rappresenta un sintomo cardine, come nella schizofrenia e nei disturbi depressivi.

Bibliografia

Abbas A.I., Hedlund P.B., Huang X.P., Tran T.B., Meltzer H.Y., Roth B.L. (2009), "Amisulpride is a potent 5-HT7 antagonist: relevance for antidepressant actions *in vivo*", *Psychopharmacology (Berl.)*, 205: 119-128.

Ahmed S.H., Koob G.F. (1998), "Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point", *Science*, 282: 298-300.

Aitken R.C.B. (1969), "Measurement of feelings using visual analogue scales", *Proc. R. Soc. Med.*, 62: 989.

American Psychiatric Association (1980), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd Edn, Text (DSM-III), American Psychiatric Press, Washington.

American Psychiatric Association (2013), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition* (DSM-5), American Psychiatric Press, Washington, DC.

American Psychiatric Association (2013), *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition* (DSM-5), American Psychiatric Press, Washington, DC.

Amsterdam J.D., Newberg A.B. (2007), "A preliminary study of dopamine transporter binding in bipolar and unipolar depressed patients and healthy controls", *Neuropsychobiology*, 55: 167-170.

Andreasen N.C. (1982), "Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability", *Arch. Gen. Psychiatry*, 39: 784-788.

Andreasen N.C. (1989), "The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations", *Br. J. Psychiatry Suppl.*, 7: 49-58.

Andreasen N.C., Olsen S. (1982), "Negative versus positive schizophrenia: definition and validation", *Arch. Gen. Psychiatry*, 39: 789-794.

Bailey C.P., Manley S.J., Watson W.P., Wonnacott S., Molleman A., Little H.J. (1998), "Chronic ethanol administration alters activity in ventral tegmental area neurons after cessation of withdrawal hyperexcitability", *Brain Res.*, 24: 144-152.

Bailey C.P., O'Callaghan M.J., Croft A.P., Manley S.J., Little H.J. (2001), "Alterations in mesolimbic dopamine function during the abstinence period following chronic ethanol consumption", *Neuropharmacology*, 41: 989-999.

Bech P. (2002), "The Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (MES) in clinical trials of therapies in depressive disorders: a 20-year review of its use as outcome measure", *Acta Psychiatr. Scand.*, 106: 252-264.

Bech P., Rafaelsen O.J. (1980), "The use of rating scales exemplified by a comparison of the Hamilton and the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale", *Acta Psychiatr. Scand.* 62(Suppl. 285): 128-132.

Berenbaum H., Raghavan C., Le H.N., Vernon L.L., Gomez J.J. (2003), "A taxonomy of emotional disturbances", *Clin. Psychol. Sci. Pract.*, 10: 206-226.

Berenbaum H., Snowwhite R., Oltmanns T.F. (1987), "Anhedonia and emotional responses to affect evoking stimuli", *Psychol. Med.*, 17: 677-684.

Berlin I., Givry-Steiner L., Lecrubier Y., Puech A.J. (1998), "Measures of anhedonia and hedonic responses to sucrose in depressive and schizophrenic patients in comparison with healthy subjects", *Eur. Psychiatry*, 13: 303-309.

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

Bersani G., Orlandi V., Gherardelli S., Pancheri P. (2002), "Cannabis and neurological soft signs in schizophrenia: absence of relationship and influence on psychopathology", *Psychopathology*, 35: 289-295.

Bevan L.W. (1899), *A Textbook of Mental Diseases*, Charles Griffin, London.

Blanchard J.J. (1998), "Hedonic capacity: implications for understanding emotional and social functioning in schizophrenia", in Flack W.F., Laird J.D. (eds.), *Emotions in Psychopathology: Theory and Research*, Oxford University Press, New York: 336-352.

Blanchard J.J., Horan W.P., Brown S.A. (2001), "Diagnostic differences in social anhedonia: a longitudinal study of schizophrenia and major depressive disorder", *J. Abnorm. Psychol.*, 110: 363-371.

Blanken P., Hendriks V., Pozzi G., Tempesta E., Hartgers C., Koeter M., Fahrner A., Gsellhofer B., Kufner H., Kokkevi A., Uchtenhagen A. (1994), *European Addiction Severity Index: A Guide to Training and Administering Euro-ASI Interviews*, COST Report, Bruxelles.

Bleuler E. (1911), *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien/Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*, International Universities Press, New York.

- Bodkin J.A., Lasser R.A., Wines J.D. Jr., Gardner D.M., and Baldessarini R.J. (1997), "Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy", *J. Clin. Psychiatry*, 58: 137-145.
- Bonci A., Williams J.T. (1997), "Increased probability of GABA release during withdrawal from morphine", *J. Neurosci.*, 15: 796-803.
- Bott K., Meyer C., Rumpf H.J., Hapke U., John U. (2005), "Psychiatric disorders among at-risk consumers of alcohol in the general population", *J. Stud. Alcohol*, 66: 246-253.
- Bovasso G.B. (2001), "Cannabis abuse as a risk factor for depressive symptoms", *Am. J. Psychiatry*, 158: 2033-2037.
- Boyer P., Lecrubier Y., Puech A.J., Dewailly J., Aubin F. (1995), "Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride", *Br. J. Psychiatry*, 166: 68-72.
- Bruijnzeel A.W., Markou A. (2003), "Characterization of the effects of bupropion on the reinforcing properties of nicotine and food in rats", *Synapse*, 50: 20-28.
- Brunello N., Akiskal H., Boyer P., Gessa G.L., Howland R.H., Langer S.Z., Mendlewicz J., Paes de Souza M., Placidi G.F., Racagni G., Wessely S. (1999), "Dysthymia: clinical picture, extent of overlap with chronic fatigue syndrome, neuropsychopharmacological considerations, and new therapeutic vistas", *J. Affect. Disord.*, 52: 275-290.
- Bucknill J.C., Tuke D.H. (1874), *A Manual of Psychological Medicine*, Churchill, London.
- Burstein E.S., Ma J., Wong S., Gao Y., Pham E., Knapp A.E., Nash N.R., Olsson R., Davis R.E., Hacksell U., Weiner D.M., Brann M.R. (2005), "Intrinsic efficacy of antipsychotics at human D2, D3, and D4 dopamine receptors: identification of the clozapine metabolite N-desmethyloclozapine as a D2/D3 partial agonist", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 315: 1278-1287.
- Chapman L.J., Chapman J.P. (1982), *The Revised Physical Anhedonia Scale*. University of Wisconsin, Madison.
- Chapman L.J., Chapman J.P., Raulin M.L. (1976), "Scales for physical and social anhedonia", *J. Abnorm. Psychol.*, 85: 374-382.
- Cloninger C.R., Svrakic D.M., Przybeck T.R. (1993), "A psychobiological model of temperament and character", *Arch. Gen. Psychiatry*, 50: 975-989.
- Clouston T.S. (1896), *Clinical Lectures on Mental Diseases*, Churchill, London.
- Cohen A.S., Callaway D.A., Najolia G.M., Larsen J.T., Strauss G.P. (2012), "On 'risk' and reward: investigating state anhedonia in psychometrically defined schizotypy and schizophrenia", *J Abnorm Psychol.*, 121(2): 407-15.
- Cooper J.C., Bloom F.E., Roth R.H. (2003), *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 8th Edn, Oxford University Press, New York.
- Crespo-Facorro B., Paradiso S., Andreasen N. C., O'Leary D.S., Watkins G.L., Ponto L.L., Hichwa R.D. (2001), "Neural mechanism of anhedonia in schizophrenia: a PET study of response to unpleasant and pleasant odors", *JAMA*, 286: 427-435.
- Cryan J.F., Dalvi A., Jin S.H., Hirsch B.R., Lucki I., Thomas S.A. (2001), "Use of dopamine-beta-hydroxylase-deficient mice to determine the role of norepinephrine in the mechanism of action of antidepressant drugs", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 298: 651-657.
- Cryan J.F., O'Leary O.F., Jin S.H., Friedland J.C., Ouyang M., Hirsch B.R., Page M.E., Dalvi A., Thomas S.A., Lucki I. (2004), "Norepinephrine-deficient mice lack responses to antidepressant drugs, including selective serotonin reuptake inhibitors", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 101: 8186-8191.
- Davis C., Woodside D.B. (2002), "Sensitivity to the rewarding effects of food and exercise in the eating disorders", *Compr. Psychiatry*, 43: 189-194.
- Depue R.A., Collins P.F. (1999), "Neurobiology of the structure of personality: dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion", *Behav. Brain Sci.*, 22: 491-569.
- Diana M., Melis M., Gessa G.L. (1998a), "Increase in mesoprefrontal dopaminergic activity after stimulation of CB1 receptors by cannabinoids", *Eur. J. Neurosci.*, 10: 2825-2830.
- Diana M., Melis M., Muntoni A.L., Gessa G.L. (1998b), "Mesolimbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 18: 10269-10273.
- Diana M., Muntoni A.L., Pistis M., Melis M., Gessa G.L. (1999), "Lasting reduction in mesolimbic dopamine neuronal activity after morphine withdrawal", *Eur. J. Neurosci.*, 11: 1037-1041.
- Diana M., Pistis M., Carboni S., Gessa G.L., Rossetti Z.L. (1993), "Profound decrement of mesolimbic dopaminergic neuronal activity during ethanol withdrawal syndrome in rats: electrophysiological and biochemical evidence", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1: 7966-7969.
- Diana M., Pistis M., Muntoni A., Gessa G. (1996), "Mesolimbic dopaminergic reduction outlasts ethanol withdrawal syndrome: evidence of protracted abstinence", *Neuroscience*, 71: 411-415.
- Diana M., Pistis M., Muntoni A., Gessa G.L. (1995a), "Profound decrease of mesolimbic dopaminergic neuronal activity in morphine withdrawn rats", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 272: 781-785.
- Diana M., Pistis M., Muntoni A., Rossetti Z.L., Gessa G. (1992), "Marked decrease of A10 dopamine neuronal firing during ethanol withdrawal syndrome in rats", *Eur. J. Pharmacol.*, 20: 403-404.
- Dichter G.S., Felder J.N., Petty C., Bizzell J., Ernst M., Smoski M.J. (2009), "The effects of psychotherapy on neural responses to rewards in major depression", *Biol. Psychiatry*, 66: 886-897.
- Dimidjian S., Hollon S.D., Dobson K.S., Schmalzing K.B., Kohlenberg R.J., Addis M.E., Gallop R., McGlinchey J.B., Markley D.K., Gollan J.K., Atkins D.C., Dunner D.L., Jacobson N.S. (2006), "Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the acute treatment of adults with major depression", *J. Consult. Clin. Psychol.*, 74: 658-670.
- Di Nicola M., De Risio L., Battaglia C., Camardese G., Tedeschi D., Mazza M., Martinotti G., Pozzi G., Niolu C., Di Giannantonio M., Siracusano A., Janiri L. (2013), "Reduced hedonic capacity in euthymic bipolar subjects: a trait-like feature?", *J Affect Disord.*, 147(1-3): 446-50.
- Dollfus S., Petit M. (1995), "Negative symptoms in schizophrenia: their evolution during an acute phase", *Schizophr. Res.*, 17: 187-194.
- Dubal S., Pierson A., Jouvent R. (2000), "Focussed attention in anhedonia: a P3 study", *Psychophysiology*, 37: 711-714.

- Dwoskin L.P., Rauhut A.S., King-Pospisil K.A., Bardo M.T. (2006), "Review of the pharmacology and clinical profile of bupropion, an antidepressant and tobacco use cessation agent", *CNS Drug Rev.*, 12: 178-207.
- Epping-Jordan M.P., Watkins S.S., Koob G.F., Markou A. (1998), "Dramatic decreases in brain reward function during nicotine withdrawal", *Nature*, 7: 76-79.
- Fadda F., Rossetti Z.L. (1998), "Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration", *Prog. Neurobiol.*, 56: 385-431.
- Fawcett J. (1993), "The morbidity and mortality of clinical depression. Special issue: affective disorders: current and future perspectives", *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 8: 217-220.
- Fawcett J., Clark D.C., Scheftner W.A., Gibbons R.D. (1983), "Assessing anhedonia in psychiatric patients", *Arch. Gen. Psychiatry*, 40: 79-84.
- Ferguson M.L., Katkin E.S. (1996), "Visceral perception, anhedonia, and emotion", *Biol. Psychol.*, 42: 131-145.
- Fiorito E.R., Simons R.F. (1994), "Emotional imagery and physical anhedonia", *Psychophysiology*, 31: 513-521.
- Franken I.H.A., Rassin E., Muris P. (2007), "The assessment of anhedonia in clinical and non-clinical populations: further validation of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS)", *J. Affect. Disord.*, 99: 83-89.
- Franken I.H.A., Van Strien J.W., Nijs I. (2006a), "Effect of hedonic tone on event-related potential measures of cognitive processing", *Psychiatry Res.*, 142: 233-239.
- Franken I.H.A., Zijlstra C., Muris P. (2006b), "Are nonpharmacological induced rewards related to anhedonia? A study among skydivers", *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 30: 297-300.
- Gao W.Y., Lee T.H., King G.R., Ellinwood E.H. (1998), "Alterations in baseline activity and quinpirole sensitivity in putative dopamine neurons in the substantia nigra and ventral tegmental area after withdrawal from cocaine pretreatment", *Neuropsychopharmacology*, 18: 222-232.
- Gard D.E., Gard M.G., Kring A.M., John O.P. (2006), "Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure: a scale development study", *J. Res. Pers.*, 40: 1086-1102.
- Gawin F.H., Ellinwood E.H. Jr. (1988), "Cocaine and other stimulants. Actions, abuse and treatment", *N. Engl. J. Med.*, 318: 1173-1182.
- Gilbert P., Allan S., Brough S., Melley S., Miles J.N.V. (2002), "Relationship of anhedonia and anxiety to social rank, defeat and entrapment", *J. Affect. Disord.*, 71: 141-151.
- Gooding D.C., Tallent K.A., Matts C.W. (2005), "Clinical status of at risk individuals 5 years later: further validation of the psychometric high-risk strategy", *J. Abnorm. Psychol.*, 114: 170-175.
- Guyon A., Assouly-Besse F., Biala G., Puech A.J., Thiébot M.H. (1993), "Potentiation by low doses of selected neuroleptics of food-induced conditioned place preference in rats", *Psychopharmacology*, 110: 460-466.
- Harrison A.A., Liem Y.T., Markou A. (2001), "Fluoxetine combined with a serotonin-1A receptor antagonist reversed reward deficits observed during nicotine and amphetamine withdrawal in rats", *Neuropsychopharmacology*, 25: 55-71.
- Hasler G., Drevets W.C., Manji H.K., Charney D.S. (2004), "Discovering endophenotypes for major depression", *Neuropsychopharmacology*, 29: 1765-1781.
- Hatzigiakoumis D.S., Martinotti G., Giannantonio M.D., Janiri L. (2011), "Anhedonia and substance dependence: clinical correlates and treatment options", *Front Psychiatry*, 17, 2: 10.
- Hedlund P.B. (2009), "The 5-HT7 receptor and disorders of the nervous system: an overview", *Psychopharmacology (Berl.)*, 206: 345-354.
- Heinz A., Schmidt L.G., Reischies F.M. (1994), "Anhedonia in schizophrenic, depressed, or alcohol dependent patients: neurobiological correlates", *Pharmacopsychiatry*, 27: 7-10.
- Heinz A., Siessmeier T., Wrase J., Hermann D., Klein S., Grüsser S.M., Flor H., Braus D.F., Buchholz H.G., Gründer G., Schreckenberger M., Smolka M.N., Rösch F., Mann K., Bartenstein P. (2004), "Correlation between dopamine D(2) receptors in the ventral striatum and central processing of alcohol cues and craving", *Am. J. Psychiatry*, 161: 1741-1742.
- Hernandez-Lopez S., Tkatch T., Perez-Garci E., Galarraga E., Bargas J., Hamm H., Surmeier D.J. (2000), "D2 dopamine receptors in striatal medium spiny neurons reduce L-type Ca²⁺ currents and excitability via a novel PLC[β 1]-IP3-calcineurin-signaling cascade", *J. Neurosci.*, 20: 8987-8995.
- Isella V., Iurlaro S., Piolti R., Ferrarese C., Frattola L., Appollonio I., Melzi P., Grimaldi M. (2003), "Physical anhedonia in Parkinson's disease", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 74: 1308-1311.
- Jaffe H., Knappe C.M., Ciraulo D.A. (1997), "Opiates: clinical aspects", in Lowinson J.H., Ruiz P., Millman R.B., Langrod J.G. (eds.), *Substance Abuse - A Comprehensive Textbook*, 3rd Edn, Williams & Wilkins, Baltimore, MD: 158-166.
- Janiri L., Falcone M., Persico A., Tempesta E. (1991), "Activity of L-carnitine and L-acetylcarnitine on cholinergic neocortical neurons of the rat *in vivo*", *J. Neural Transm. Gen. Sect.*, 86: 135-146.
- Janiri L., Martinotti G., Dario T., Reina D., Paparello F., Pozzi G., Addolorato G., Di Giannantonio M., De Risio S. (2005), "Anhedonia and substance-related symptoms in detoxified substance dependent subjects: a correlation study", *Neuropsychobiology*, 52: 37-44.
- Janiri L., Martinotti G., Di Nicola M. (2007), "Aripiprazole for relapse prevention and craving in alcohol-dependent subjects: results from a pilot study", *J. Clin. Psychopharmacol.*, 27: 519-520.
- Jaspers K. (1913), *Allgemeine Psychopathologie. Ein Leitfa-den für Studierende, Ärzte und Psychologen. 1. Auflage*, Springer, Berlin.
- Jones L.L., McDonald D.A., Borum P.R. (2010), "Acylcarnitines: role in brain", *Progress in Lipid Research*, 49: 61-75.
- Jordan S., Koprivica V., Chen R., Tottori K., Kikuchi T., Altar C.A. (2002), "The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor", *Eur. J. Pharmacol.*, 441: 137-140.
- Juliet P.A., Balasubramaniam D., Balasubramaniam N., Panneerselvam C. (2003), "Carnitine: a neuromodulator

- in aged rats", *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 58: 970-974.
- Keedwell P.A., Andrew C., Williams S.C., Brammer M.J., Phillips M.L. (2005), "The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder", *Biol. Psychiatry*, 58: 843-853.
- Kenna G.A., McGeary J.E., Swift R.M. (2004a), "Pharmacotherapy, pharmacogenomics, and the future of alcohol dependence treatment, part 1", *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 61: 2272-2279.
- Kenna G.A., McGeary J.E., Swift R.M. (2004b), "Pharmacotherapy, pharmacogenomics, and the future of alcohol dependence treatment, part 2", *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 61: 2380-2388.
- Klein D. (1974), "Endogenomorphic depression. A conceptual and terminological revision", *Arch. Gen. Psychiatry*, 31: 447-454.
- Klein D. (1987), "Depression and anhedonia", in Clark C., Fawcett J. (eds.), *Anhedonia and Affect Deficit States*, PMA Publishing, New York: 1-14.
- Koeter M.W., Hartgers C. (1997), *Preliminary Procedure for the Computation of the EuropASI Composite Scores*, The Amsterdam Institute for Addiction Research, Amsterdam.
- Koob G.F., Le Moal M. (2001), "Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis", *Neuropsychopharmacology*, 24: 97-129.
- Kraepelin E. (1919), *Dementia Praecox and Paraphrenia*, Huntington, New York.
- Kugaya A., Seneca N.M., Snyder P.J., Williams S.A., Malison R.T., Baldwin R.M., Seibyl J.P., Innis R.B. (2003), "Changes in human *in vivo* serotonin and dopamine transporter availabilities during chronic antidepressant administration", *Neuropsychopharmacology*, 28: 413-420.
- Laasonen-Balk T., Kuikka J., Viinamaki H., Husso-Saastamoinen M., Lehtonen J., Tiihonen J. (1999), "Striatal dopamine transporter density in major depression", *Psychopharmacology (Berl.)*, 144: 282-285.
- Lampe I.K., Kahn R.S., Heeren T.J. (2001), "Apathy, anhedonia, and psychomotor retardation in elderly psychiatric patients and healthy elderly individuals", *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 14: 11-16.
- Lawler C.P., Prioleau C., Lewis M.M., Mak C., Jiang D., Schetz J.A., Gonzalez A.M., Sibley D.R., Mailman R.B. (1999), "Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes", *Neuropsychopharmacology*, 20: 612-627.
- Learned-Coughlin S.M., Bergstrom M., Savitcheva I., Ascher J., Schmith V.D., Langstrom B. (2003), "*In vivo* activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography", *Biol. Psychiatry*, 54: 800-805.
- Lee T.H., Gao W.Y., Davidson C., Ellinwood E.H. (1999), "Altered activity of midbrain dopamine neurons following 7-day withdrawal from chronic cocaine abuse is normalized by D2 receptor stimulation during the early withdrawal phase", *Neuropsychopharmacology*, 21: 127-136.
- Loas G. (1996), "Vulnerability to depression: a model centered on anhedonia", *J. Affect. Disord.*, 41: 39-53.
- Loas G., Perot J.M., Hardy P., Jouvent R. (1994), "Physical anhedonia and subtypes of major depressive disorder", *Eur. Psychiatry*, 9: 304-306.
- Loas G., Pierson A. (1989), "Anhedonia in psychiatry: a review", *Ann. Med. Psychol. (Paris)*, 147: 705-717.
- Marinelli M., Cooper D.C., Baker L.K., White F.J. (2003), "Impulse activity of midbrain dopamine neurons modulates drug-seeking behavior", *Psychopharmacology (Berl.)*, 168: 84-98.
- Marissen M.A., Arnold N., Franken I.H. (2012), "Anhedonia in borderline personality disorder and its relation to symptoms of impulsivity", *Psychopathology*, 45(3): 179-84.
- Martignoni E., Facchinetti F., Sances G., Petraglia F., Nappi G., Genazzani A.R. (1988), "Acetyl-L-carnitine acutely administered raises beta-endorphin and cortisol plasma levels in humans", *Clin Neuropharmacol*, 11(5): 472-7.
- Martinez D., Gil R., Slifstein M., Hwang D.R., Huang Y., Perez A., Kegeles L., Talbot P., Evans S., Krystal J., Laruelle M., Abi-Dargham A. (2005), "Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum", *Biol. Psychiatry*, 58: 779-786.
- Martinez D., Greene K., Broft A., Kumar D., Liu F., Narendran R., Slifstein M., Van Heertum R., Kleber H.D. (2009), "Lower level of endogenous dopamine in patients with cocaine dependence: findings from PET imaging of D2/D3 receptors following acute dopamine depletion", *Am. J. Psychiatry*, 166: 1170-1177.
- Martinotti G., Andreoli S., Reina D., Di Nicola M., Ortolani I., Tedeschi D., Fanella F., Pozzi G., Iannoni E., D'Iddio S., Janiri L. (2011), "Acetyl-L-Carnitine in the treatment of anhedonia, melancholic and negative symptoms in alcohol dependent subjects", *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(4): 953-958.
- Martinotti G., Di Nicola M., Di Giannantonio M., Janiri L. (2009), "Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs. naltrexone", *J. Psychopharmacol.*, 23: 123-129.
- Martinotti G., Di Nicola M., Janiri L. (2007), "Efficacy and safety of aripiprazole in alcohol dependence", *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, 33: 393-401.
- Martinotti G., Di Nicola M.D., Reina D., Andreoli S., Focà F., Cunniff A., Tonioni F., Bria P., Janiri L. (2008a), "Alcohol protracted withdrawal syndrome: the role of anhedonia", *Subst. Use. Misuse*, 43: 271-284.
- Martinotti G., Cloninger C.R., Janiri L. (2008b), "Temperament and character inventory dimensions and anhedonia in detoxified substance-dependent subjects", *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, 34: 177-183.
- Martinotti G., Andreoli S., Di Nicola M., Di Giannantonio M., Sarchiapone M., Janiri L. (2008c), "Quetiapine decreases alcohol consumption, craving, and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics", *Hum. Psychopharmacol.*, 23: 417-424.
- Martinotti G., Reina D., Di Nicola M., Andreoli S., Tedeschi D., Ortolani I., Pozzi G., Iannoni E., D'Iddio S., Janiri L. (2010), "Acetyl-L-carnitine for alcohol craving and relapse prevention in anhedonic alcoholics: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial", *Alcohol Alcohol.*, 45: 449-455.
- Martin-Soelch C., Chevalley A.F., Kunig G., Missimer J., Magyar S., Mino A. (2001), "Changes in reward-induced brain activation in opiate addicts", *Eur. J. Neurosci.*, 14: 1360-1368.

- Mason O., Startup M., Halpin S., Schall U., Conrad A., Carr V. (2004), "Risk factors for transition to first episode psychosis among individuals with 'at-risk mental states'", *Schizophr. Res.*, 71: 227-237.
- Meehl P.E. (1962), "Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia", *Am. Psychol.*, 17: 827-838.
- Meehl P.E. (1973), *Psychodiagnosis. Selected Papers*, University of Minnesota Press, Minneapolis.
- Melis M., Spiga S., Diana M. (2005), "The dopamine hypothesis of drug addiction: hypodopaminergic state", *Int. Rev. Neurobiol.*, 63: 101-154.
- Meyer J.H., Goulding V.S., Wilson A.A., Hussey D., Christensen B.K., Houle S. (2002), "Bupropion occupancy of the dopamine transporter is low during clinical treatment", *Psychopharmacology (Berl.)*, 163: 102-105.
- Meyer J.H., Kruger S., Wilson A.A., Christensen B.K., Goulding V.S., Schaffer A., Minifie C., Houle S., Hussey D., Kennedy S.H. (2001), "Lower dopamine transporter binding potential in striatum during depression", *Neuroreport*, 12: 4121-4125.
- Miller N.S., Summers G.L., Gold M.S. (1993), "Cocaine dependence: alcohol and other drug dependence and withdrawal characteristics", *J. Addict. Dis.*, 12: 25-35.
- Mitterschiffthaler M.T., Kumari, V., Malhi G.S., Brown R.G., Giampietro V.P., Brammer M.J., Suckling J., Poon L., Simmons A., Andrew C., Sharma T. (2003), "Neural response to pleasant stimuli in anhedonia: an fMRI study", *Neuroreport*, 14: 177-182.
- Mottola C.A. (1993), "Measurement strategies: the visual analogue scale", *Decubitus*, 6: 56-58.
- Muller M.J., Wetzel H., Benkert O. (2002), "Differential effects of high-dose amisulpride versus flupentixol on latent dimensions of depressive and negative symptomatology in acute schizophrenia: an evaluation using confirmatory factor analysis", *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 17: 249-261.
- Myerson A. (1923), "Anhedonia" *Am. J. Psychiatry*, 2: 87-103.
- Oei T.I., Verhoeven W.M., Westenberg H.G., Zwart F.M., van Ree J.M. (1990), "Anhedonia, suicide ideation and dexamethasone nonsuppression in depressed patients", *J. Psychiatr. Res.*, 24: 25-35.
- Orsetti M., Canonico P.L., Dellarole A., Colella L., Di Brisco F., Ghi P. (2007), "Quetiapine prevents anhedonia induced by acute or chronic stress", *Neuropsychopharmacology*, 32: 1783-1790.
- Orsetti M., Di Brisco F., Rinaldi M., Dallorto D., Ghi P. (2009), "Some molecular effectors of antidepressant action of quetiapine revealed by DNA microarray in the frontal cortex of anhedonic rats", *Pharmacogenet. Genomics*, 19: 600-612.
- Pecina S., Smith K.S., Berridge K.C. (2006), "Hedonic hot spots in the brain", *Neuroscientist*, 12: 500-511.
- Pettegrew J.W., Levine J., McClure R.J. (2000), "Acetyl-L-carnitine physical-chemical, metabolic, and therapeutic properties: relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression", *Molecular Psychiatry*, 5: 616-632.
- Pizzagalli D.A., Jahn A.L., O'Shea J.P. (2005), "Toward an objective characterization of an anhedonic phenotype: a signal-detection approach", *Biol. Psychiatry*, 57: 319-327.
- Pozzi G., Martinotti G., Reina D., Dario T., Frustaci A., Janiri L., Bria P. (2008), "The assessment of post-detoxification anhedonia: influence of clinical and psychosocial variables", *Subst. Use Misuse*, 43: 722-732.
- Rado S. (1956), *Psychoanalysis of Behavior: Collected Papers*, Grune & Stratton, New York.
- Rado S. (1962), *Psychoanalysis of Behavior: Collected Papers*, Vol. 2, Grune & Stratton, New York.
- Rasmussen K., Czachura J.F. (1995), "Nicotine withdrawal leads to increased firing rates of midbrain dopamine neurons", *Neuroreport*, 29: 329-332.
- Rau K.S., Birdsall E., Hanson J.E., Johnson-Davis K.L., Carroll F.I., Wilkins D.G., Gibb J.W., Hanson G.R., Fleckenstein A.E. (2005), "Bupropion increases striatal vesicular monoamine transport", *Neuropharmacology*, 49: 820-830.
- Ribot T. (1896), *La Psychologie Des Sentiments*, Felix Alcan, Paris.
- Ritsner M.S. (2013), "Anhedonia of patients with schizophrenia and schizoaffective disorder is attributed to personality-related factors rather than to state-dependent clinical symptoms", *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 21: 1-32.
- Rossetti Z.L., Melis F., Carboni S., Diana M., Gessa G.L. (1992), "Alcohol withdrawal in rats is associated with a marked fall in extraneuronal dopamine", *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 16: 529-532.
- Salamone J.D., Cousins M.S., Snyder B.J. (1997), "Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis", *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 21: 341-359.
- Sarchiapone M., Carli V., Camardese G., Cuomo C., Di Giuda D., Calcagni M.L., Focacci C., De Risio S. (2006), "Dopamine transporter binding in depressed patients with anhedonia", *Psychiatry Res.*, 147: 243-248.
- Sarkisyan G., Roberts A.J., Hedlund P.B. (2010), "The 5-HT7 receptor as a mediator and modulator of antidepressant-like behavior", *Behav. Brain Res.*, 209: 99-108.
- Schmidt K., Nolte-Zenker B., Patzer J., Bauer M., Schmidt L.G., Heinz A. (2001), "Psychopathological correlates of reduced dopamine receptor sensitivity in depression, schizophrenia, and opiate and alcohol dependence", *Pharmacopsychiatry*, 34: 66-72.
- Schrader G.D. (1997), "Does anhedonia correlate with depression severity in chronic depression?", *Compr. Psychiatry*, 38: 260-263.
- Shapiro D A., Renock S., Arrington E., Chiodo L.A., Liu L.X., Sibley D.R., Roth B.L., Mailman R. (2003), "Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology", *Neuropsychopharmacology*, 28: 1400-1411.
- Siegle G.J., Carter C.S., Thase M.E. (2006), "Use of FMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy", *Am. J. Psychiatry*, 163: 735-738.
- Silver H., Shlomo N. (2002), "Anhedonia and schizophrenia: how much is in the eye of the beholder?", *Compr. Psychiatry*, 43: 65-68.
- Silverstone P.H. (1991), "Is anhedonia a good measure of depression?", *Acta Psychiatr. Scand.*, 83: 249-250.
- Simon G.E., Von Korff M., Piccinelli M., Fullerton C., Ormel J. (1999), "An international study of the relation between

- somatic symptoms and depression", *N. Engl. J. Med.*, 341: 1329-1335.
- Simons R.F., MacMillan F.W. III, Ireland F.B. (1982), "Anticipatory pleasure deficit in subjects reporting physical anhedonia: slow cortical evidence", *Biol. Psychol.*, 14: 297-310.
- Smeraldi E. (1998), "Amisulpride versus fluoxetine in patients with dysthymia or major depression in partial remission: a double-blind, comparative study", *J. Affect. Disord.*, 48: 47-56.
- Snaith R.P. (1993), "Anhedonia: a neglected symptom of psychopathology", *Psychol. Med.*, 23: 957-966.
- Snaith R.P., Hamilton M., Morley S., Humayan A., Hargreaves D., Trigwell P. (1995), "A scale for the assessment of hedonic tone: the Snaith-Hamilton Pleasure Scale", *Br. J. Psychiatry*, 167: 99-103.
- Spiga S., Lintas A., Migliore M., Diana M. (2010), "Altered architecture and functional consequences of the mesolimbic dopamine system in cannabis dependence", *Addict. Biol.*, 15: 266-276.
- Stahl S.M., Pradko J.F., Haight B.R., Modell J.G., Rockett C.B., Learned-Coughlin S. (2004), "A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor", *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*, 6: 159-166.
- Stevens A., Schwarz J., Schwarz B., Ruf I., Kolter T., Czekalla J. (2002), "Implicit and explicit learning in schizophrenics treated with olanzapine and with classic neuroleptics", *Psychopharmacology (Berl.)*, 160: 299-306.
- Sullivan J.T., Sykora K., Schneiderman J., Naranjo C.A., Sellers E.M. (1989), "Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar)", *Br. J. Addict.*, 84: 1353-1357.
- Surmeier D.J., Ding J., Day M., Wang Z., Shen W. (2007), "D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons", *Trends Neurosci.*, 30: 228-235.
- Tollefson G.D., Sanger T.M. (1997), "Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine", *Am. J. Psychiatry*, 154: 466-474.
- Tomarken A.J., Dichter G.S., Freid C., Addington S., Shelton R.C. (2004), "Assessing the effects of bupropion SR on mood dimensions of depression", *J. Affect. Disord.*, 78: 235-241.
- Treadway M.T., Zald D.H. (2010), "Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience", *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 35: 537-555.
- Volkow N.D., Fowler J.S., Wang G.J., Goldstein R.Z. (2002), "Role of dopamine, the frontal cortex and memory circuits in drug addiction: insight from imaging studies", *Neurobiol. Learn. Mem.*, 78: 610-624.
- Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J.S., Logan J., Gatley S.J., Hitzemann R., Chen A.D., Dewey S.L., Pappas N. (1997), "Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects", *Nature*, 386: 830-833.
- Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J.S., Logan J., Hitzemann R., Ding Y.S., Pappas N., Shea C., Piscani K. (1996), "Decreases in dopamine receptors but not in dopamine transporters in alcoholics", *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 20: 1594-1598.
- Wang S.M., Han C., Lee S.J., Patkar A.A., Masand P.S., Pae C.U. (2014), "A review of current evidence for acetyl-L-carnitine in the treatment of depression", *J Psychiatr Res*, 53: 30-37.
- World Health Organisation (1978), *Mental Disorders: Glossary and Guide to Their Classification with the Ninth Revision of the International Classification of Diseases*, WHO, Genève.
- Willner P. (1995), "Dopaminergic mechanism in depression and mania", in Bloom F.E., Kupfer D.J. (eds.), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Raven Press, New York: 921-931.
- Willner P. (1997), "Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation", *Psychopharmacology*, 134: 319-329.
- Willner P., Hale A.S., Argyropoulos S. (2005), "Dopaminergic mechanism of antidepressant action in depressed patients", *J. Affect. Disord.*, 86: 37-45.
- Wise R.A. (1982), "Neuroleptics and operant behaviour: the anhedonia hypothesis", *Behav. Brain Sci.*, 5: 39-88.
- Yang Y.K., Yeh T.L., Yao W.J., Lee I.H., Chen P.S., Chiu N.T., Lu R.B. (2008), "Greater availability of dopamine transporters in patients with major depression - a dual-isotope SPECT study", *Psychiatry Res.*, 162: 230-235.