

## Sezione 11

---

## FOOD ADDICTION





# 2.11.1 Tecniche di neuroimaging per lo studio della dipendenza da cibo: evidenze dell'alterazione del circuito della ricompensa

Catia Seri<sup>1</sup>, Franco Alessandrini<sup>2</sup>, Giada Zoccatelli<sup>2</sup>, Giovanni Serpelloni<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida per le Droghe, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma

<sup>2</sup> Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

<sup>3</sup> Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma

## 1. Introduzione

Con il termine inglese "Food Addiction" si vuole indicare un particolare tipo di dipendenza, quella da cibo, che appartiene al gruppo delle cosiddette "nuove dipendenze".

Quando si parla di ricerca nell'ambito delle dipendenze, tradizionalmente si fa riferimento alla tossicodipendenza, dipendenza cioè da sostanze quali cocaina, eroina, alcol, nicotina, ecc. La dipendenza da sostanze è caratterizzata da sintomi cognitivi, comportamentali e fisiologici - come definito dal Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-IV-TR, 2001) - indicativi che il soggetto continua a far uso della sostanza nonostante i problemi che ne derivano. Tuttavia, sussistono una varietà di altre dipendenze come ad esempio quella da gioco d'azzardo, da Internet, la dipendenza dal sesso e non ultima proprio la "food addiction", tipologie di dipendenza che risultano sempre più studiate negli ultimi anni (Zhang et al., 2011 e riferimenti in esso contenuti; Kuss DJ, Griffiths MD, 2011; Liu Y et al., 2010).

Nello specifico, per quanto riguarda la dipendenza da cibo e i disturbi dell'alimentazione, una definizione precisa ancora non esiste, tuttavia è interessante riportare che il riconoscimento di questa problematica è tale da essere stato proposto nella revisione del manuale DSM la cui versione quinta verrà lanciata nel 2013 (DSM-V).

I criteri per definire i Disturbi dell'Alimentazione vengono descritti in un capitolo specifico del DSM IV ed includono la Bulimia (BN) e l'Anoressia Nervosa (AN), disturbi che sono accomunati da una alterata percezione del proprio peso e della propria immagine corporea. L'obesità come tale non è invece inclusa nella classificazione del DSM in quanto non ne è stata accertata l'associazione costante con alcuna sindrome psicologica o comportamentale. Tuttavia, quando ci sono evidenze che qualche fattore psicologico potrebbe avere un ruolo nell'eziologia o nel decorso di un particolare caso di obesità, si può ricorrere ai "Fattori Psicologici Che Influenzano le Condizioni Mediche" (DSM-IV-TR, 2001).

Esistono però i cosiddetti Disturbi dell'Alimentazione Non Altrimenti Specificati (EDNOS nella terminologia inglese che sta per "Eating Disorder Not Otherwise Specified") che includono casi analoghi alla BN e all'AN ma che non incontrano tutti i criteri diagnostici, così come ad esempio il disturbo da alimentazione incontrollata. Il "Binge Eating Disorder" (BED), come viene definito in inglese il disturbo da alimentazione incontrollata, sta sempre più assumendo le caratteristiche di un quadro clinico ben definito ed autonomo, è caratterizzato da ricorrenti episodi di abbuffate di cibo in assenza delle condotte compensatorie (ad es. vomito, assunzione di lassativi, digiuno) tipiche della bulimia nervosa e allo stato attuale nel DSM IV è incluso come EDNOS definendo anche specifici criteri diagnostici.

Introduzione

Disturbi dell'alimentazione

Chi soffre di BED può andare incontro alle stesse problematiche di salute caratteristiche dei soggetti obesi: malattie cardio-vascolari, ipertensione arteriosa, diabete mellito, alcune neoplasie.

Una variante dei BED è rappresentata dalla sindrome dei mangiatori notturni (night eating syndrome o NES). In questo caso, l'impulso alle abbuffate di cibo si manifesta durante la notte e questa condotta è caratterizzata da disturbi del ritmo circadiano sonno-veglia e da depressione (Stunkard AJ, Costello Allison K., 2003; Lundgren JD et al., 2011; Howell MJ et al., 2009) portando ad un aumento di peso nei soggetti che ne soffrono (Stunkard A et al., 2008). Infine, lo SRED (Sleep-Related Eating Disorder) è un disturbo caratterizzato da frequenti episodi di assunzione di cibo durante risvegli notturni, con o senza amnesia ed è frequentemente associato ad altri disturbi del sonno (Howell MJ et al., 2009).

#### Food addiction

Da un punto di vista scientifico, la dipendenza da cibo può essere comunque definita come un problema cronico recidivante causato da diversi fattori che aumentano il craving per il cibo o per le sostanze correlate al cibo, portando ad uno stato di elevato piacere, energia o eccitazione (Zhang et al. e riferimenti in esso contenuti, 2011; Wang GJ et al., 2009; Dagher A, 2009).

Inoltre, vengono riportati riscontri clinici su casi di soggetti che riconoscono la loro dipendenza da cibo come una sorta di automedicazione per contrastare stati di umore negativo (Ifland JR et al., 2009). Una delle dipendenze da cibo più studiate è quella da carboidrati (Spring B et al., 2008; Corsica JA, Spring BJ, 2008).

Nella maggior parte dei casi di dipendenza da cibo si assiste ad una perdita del controllo della persona, portando a comportamenti impulsivi e/o compulsivi che possono derivare sia da condizioni emozionali e ambientali e che da una dipendenza psicologica da cibo (Gold MS, 1999; Volkow ND, Li TK, 2004a).

#### Food addiction e obesità

La dipendenza da cibo costituisce una delle nuove ipotesi per comprendere lo sviluppo dell'obesità. L'obesità rappresenta un problema globale dell'era moderna con conseguenze anche molto gravi per la salute. Nonostante ci sia un costante dibattito sulle cause che conducono all'obesità che è attribuita prevalentemente ad una non corretta alimentazione (comportamento alimentare) come, ad esempio, il consumo di cibo cosiddetto "spazzatura", o a fattori specifici quali i tratti di personalità, stati depressivi, fattori genetici, il dibattito sull'eziologia di questa malattia è ancora aperto. La nuova ipotesi coinvolge dunque un modello di dipendenza da cibo che suggerisce che il cibo non venga assunto tanto per la sopravvivenza quanto per il piacere che da esso ne deriva (Zhang et al. e riferimenti in esso contenuti, 2011).

#### Disturbi dell'alimentazione e uso di droghe negli adolescenti italiani

I disturbi dell'alimentazione sono dunque caratterizzati da tratti di personalità alcuni dei quali risultano comuni ai disturbi correlati all'assunzione di sostanze stupefacenti. Tra questi, la perdita di controllo e i comportamenti compulsivi. Tra i disturbi dell'alimentazione, l'obesità è una problematica di carattere sanitario che sta assumendo proporzioni allarmanti anche in Italia, specie tra i bambini e gli adolescenti.

Un recente studio italiano (Denoth F et al., 2011) ha esaminato la relazione tra disturbi del comportamento, indice di massa corporea (IBM), uso di droghe e influenza dell'ambiente socioculturale sui comportamenti compulsivi. L'indagine ha coinvolto un campione pari a 33.815 adolescenti italiani di età compresa tra i 15 e i 19 anni (dati ESPAD 2007), divisi in base all'IBM in categorie di peso (sottopeso, normopeso, sovrappeso). Dall'analisi dei dati è emerso che gli adolescenti in sovrappeso o sottopeso avevano fatto uso occasionale di

droghe più frequentemente rispetto ai coetanei normopeso. Nello specifico, l'uso occasionale di droghe è risultato superiore nei maschi (il 7,6% sottopeso e il 7,4% sovrappeso, rispetto al 6,8% delle femmine sottopeso e al 5,3% delle femmine sovrappeso). Complessivamente, nel presente studio l'uso e l'abuso di sostanze illecite o tranquillanti e sedativi senza la necessaria ricetta medica, è risultato essere tra il 20 e il 40% superiore in adolescenti con problemi di peso rispetto ai coetanei normopeso, indicando che chi soffre di disturbi dell'alimentazione può andare incontro anche ad altre problematiche di dipendenza quali l'alcolismo o l'uso di droghe (Denoth F et al; 2011).

## 2. Circuiti della ricompensa nel controllo dell'assunzione di cibo: implicazioni nell'obesità

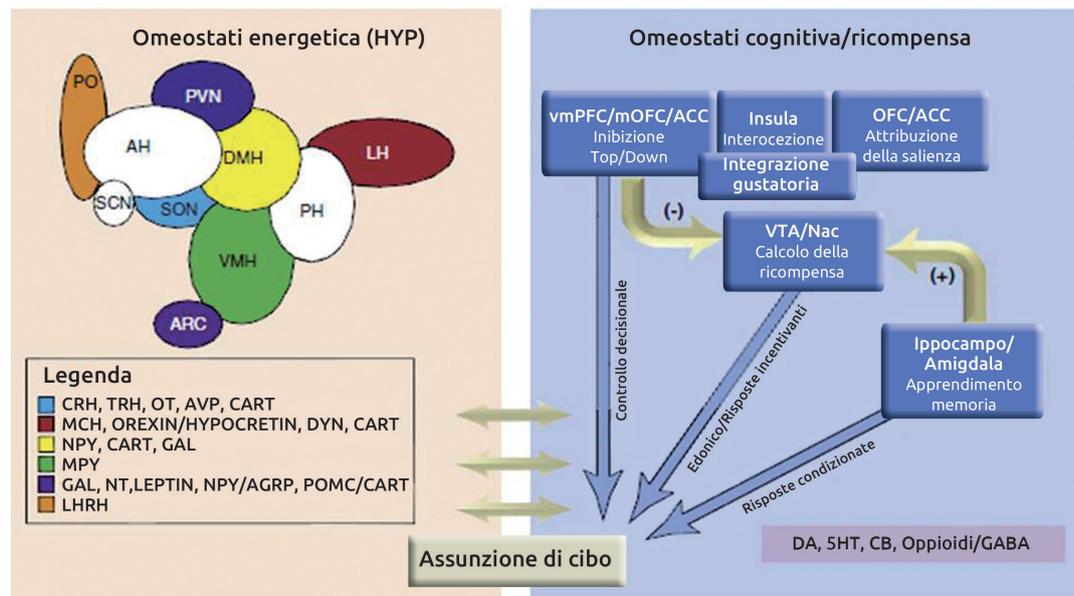
La regolazione e il controllo dell'assunzione di cibo sono determinate da un meccanismo molto complesso di comunicazione tra numerosi neurocircuiti che in molti casi si sovrappongono tra loro e che includono circuiti della ricompensa così come dell'omeostasi, governata dall'ipotalamo (HYP). L'ipotalamo – attraverso l'azione di neuropeptidi regolatori come la leptina, la colecistochinina (CCK), la grelina, l'orexina, l'insulina e il neuropeptide Y (NPY) e attraverso l'azione (sensing) di nutrienti quali il glucosio, gli amminoacidi e gli acidi grassi – è riconosciuto essere la principale regione cerebrale deputata alla regolazione dell'assunzione di cibo ed è correlata ai requisiti calorici e nutrizionali (Volkow ND et al. 2011 e riferimenti in esso contenuti; Dietrich, M. and Horvath, T, 2009).

In particolare, il nucleo arcuato – attraverso le sue connessioni con altri nuclei ipotalamici ed extra-ipotalamici nel cervello, inclusi i nuclei del tractus solitarius – regola l'assunzione omeostatica di cibo (Coll, A.P. et al., 2007) ed è implicato nell'obesità (Figura 1, pannello di sinistra; Volkow ND et al. 2011 e riferimenti in esso contenuti).

Tuttavia, nuove evidenze scientifiche indicano che anche altri circuiti cerebrali sarebbero coinvolti nel comportamento di assunzione di cibo e nell'obesità oltre a quelli che regolano le sensazioni di fame e di sazietà (Rolls, ET, 2008). Più specificatamente, numerose aree del sistema limbico (nucleus accumbens (NAc), amigdala e ippocampo), regioni corticali cerebrali (corteccia orbitofrontale (OFC), giro cingolato (ACC) e insula) e sistemi di neurotrasmettitori (dopamina, serotonina, oppioidi e cannabinoidi) sono coinvolti come l'ipotalamo, negli effetti gratificanti del cibo (Petrovich, G.D. et al., 2005) (Figure 1, pannello di destra). In contrapposizione, la regolazione da parte dell'ipotalamo dell'assunzione di cibo sembra contare sui neurocircuiti motivazionali e della ricompensa per modificare i comportamenti di assunzione di cibo (Volkow ND et al. 2011; Farooqi IS et al., 2007; Baicy K. et al. 2007; Passamonti L. et al., 2009).

Oltre alla dopamina sembrerebbe che anche gli oppioidi giocherebbero un loro ruolo nel mediare la gratificazione da cibo e nel promuovere l'eccessivo consumo di cibi saporiti, ma sono necessari ulteriori studi al fine di raggiungere informazioni utili a sviluppare nuovi approcci per il trattamento dell'obesità (Gosnell B and Levine A, 2009).

Figura 1 - La regolazione dell'assunzione di cibo si basa su una comunicazione multicanale tra neurocircuiti della gratificazione e omeostatici che si sovrappongono. Lo schema riporta la comunicazione tra i circuiti dell'omeostasi (ipotalamo, HYP) e quelli della ricompensa che controllano l'assunzione di cibo. L'ipotalamo è centrale per il bilanciamento energetico e numerosi suoi nuclei sono coinvolti nella regolazione dell'energia [arcuate (ARC), dorsomediale (DMH) ventromediale (VMH) e laterale HYP (LH)] integrando segnali oressigenici e anoressigenici dalla periferia al SNC e comunicando tali segnali alle regioni del circuito della ricompensa. Per esempio, i neuroni dell'orexina nell'LH sono influenzati dalla leptina e dalla grelina e, uno alla volta, proiettano verso le regioni della ricompensa attraverso i recettori OX1 e OX2. Nella figura vengono riportati numerosi neuropeptidi chiave prodotti in diversi nuclei ipotalamici: ormone di rilascio della corticotropina (CRH), ormone di rilascio della tirotrifina (TRH), ossitocina (OT), vasopressina (AVP), regolatori della trascrizione per cocaina e amfetamina (CART), NPY, proteina Agouti-correlata (AgRP), propiomelanocortina (POMC), galanina (GAL), neurotensina (NT), leptina, oressina, ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH) e l'ormone di concentrazione della melanina (MCH). In contrapposizione, l'inibizione top-down nell'assunzione di cibo dipende fortemente dalla PFC, inclusi la OFC e la ACC. All'amigdala è attribuito un ruolo emozionale e insieme ai circuiti della memoria e dell'apprendimento, generano delle risposte condizionate. Questo circuito è soggetto alla forte influenza degli input corticali e mesolimbici. Molti dei segnali periferici oressigenici e anoressigenici influenzano in modo diretto la computazione neuronale, non solo nell'ipotalamo ma anche nella struttura mesocorticolimbica (amigdala, OFC e ippocampo). Invece, molti neurotrasmettitori classici (DA, CB, oppioidi, GABA e serotonina) sono prodotti come risultato dell'attività mesocorticolimbica e influenzano l'ipotalamo (Volkow ND et al. 2011 e riferimenti in esso contenuti).



### 3. Neuroimaging nello studio della Food Addiction

Numerosi studi evidenziano il coinvolgimento di circuiti neuronali e ormonali comuni tra le diverse patologie – dipendenza da sostanze e dipendenza da cibo - mentre alcune differenze distinte possono aiutare i ricercatori a comprendere il perché alcuni soggetti continuano a mangiare eccessivamente nonostante le negative conseguenze di tipo sanitario e sociale che ne derivano.

Il neuroimaging funzionale sta portando a numerose evidenze che indicano come alcune caratteristiche piacevoli del cibo - odore, aspetto, sapore - funzionano come caratteristiche di rinforzo in modo analogo a quanto avviene per le droghe. Molti dei cambiamenti cerebrali osservati nell'assunzione edonica di cibo (legata al piacere) e nell'obesità sono analoghi a quelli osservati in diversi tipi di tossicodipendenza.

Inoltre, il mangiare eccessivo e l'obesità possono funzionare in modalità analoga alle dro-

ghe in termini di motivazione e craving portando al desiderio di cibo e la necessità di soddisfare tale bisogno in seguito a stimoli correlati al cibo stesso.

La ricerca continua di cibo e la debolezza dei segnali di sazietà portano ad uno sbilanciamento dei centri della fame e della ricompensa nel cervello e ad alterazioni della loro regolazione (Zhang Y et al., 2011; Liu Y et al., 2010).

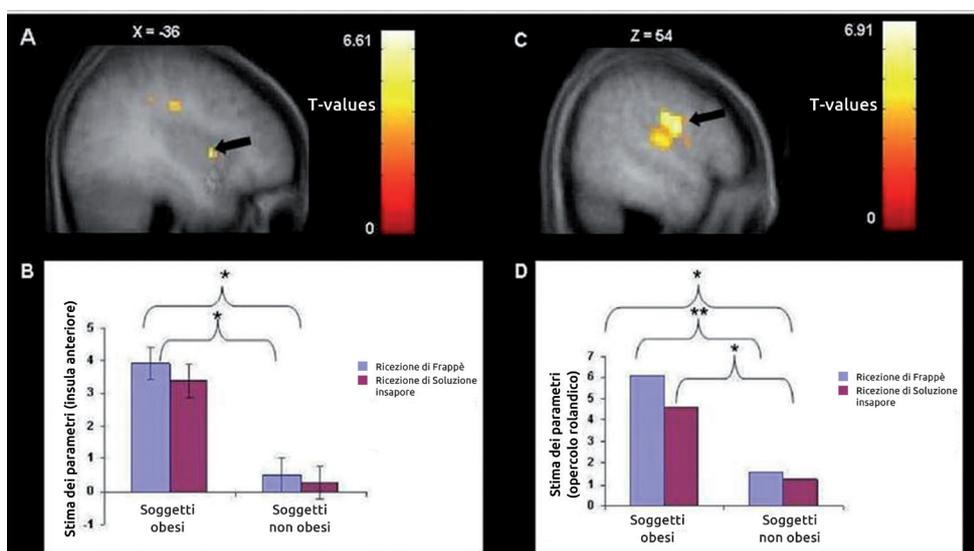
Studi di neuroimaging attraverso l'uso della PET e di MRI hanno effettivamente mostrato che comportamenti aberranti nell'assunzione di cibo e l'obesità sono caratterizzati da alterazioni funzionali e neuroanatomiche del cervello e di seguito vengono riportati alcuni esempi di studio.

Studi di fMRI hanno mostrato l'attivazione dell'amigdala con stimoli correlati al cibo, sapori e odori (Smeets PA et al., 2006; Del PA et al., 2002; Small DM, Prescott J, 2005) e una risposta di attivazione alla distensione gastrica mostrava un'associazione tra l'attivazione nell'amigdala e la sensazione soggettiva di sazietà (Wang GJ et al., 2008; Shapira NA et al., 2005). L'amigdala e l'insula giocherebbero dunque un importante ruolo nella percezione della sensazione di sazietà prodotta dalla distensione gastrica che potrebbe influenzare il volume di cibo consumato (Wang GJ et al., 2008).

Uno studio di Stice (2008) ha mostrato che gli obesi sperimentano una sensazione di ricompensa nei confronti del consumo di cibo ma anche dell'anticipazione del consumo, molto superiore rispetto ai soggetti non obesi (Figura 2). I dati indicano che gli individui con un'attivazione superiore nella corteccia gustatoria e nelle regioni somatosensorie hanno una risposta più forte al consumo o all'anticipazione del consumo di cibo, mentre l'attivazione risulta più debole nello striato, in particolare nel nucleo caudato, probabilmente a causa di una ridotta disponibilità di recettori dopaminergici, condizione che potrebbe segnalare il rischio di una eccessiva assunzione di cibo e la conseguente acquisizione di peso (Stice E et al. 2008a).

Effetto degli stimoli associati al cibo sui circuiti della gratificazione

**Figura 2 - Risultati dello studio condotto su un campione iniziale di 33 adolescenti femmine sane (età media = 15.7; SD = 0.93) relativi all'attivazione delle aree della corteccia gustatoria. A. Sezione sagittale di una maggiore attivazione dell'insula sinistra (-36, 6, 6, Z = 3.92, P non corretto <.001) in risposta all'anticipazione della ricompensa da cibo in soggetti obesi rispetto a soggetti non obesi; B. Grafico a barre della stima dei parametri in quella regione. C. Sezione sagittale di maggiore attivazione dell'operculum (54, -12, 33, Z = 5.95, P non corretto <.001) in risposta alla ricompensa da consumo di cibo in soggetti obesi rispetto ai non obesi con D. Grafico a barre della stima dei parametri per quella regione. Note: \*p<.05; \*\*p<.001. Fonte: Stice E et al., 2008a.**



Un ulteriore studio di Stice e collaboratori ha testato le differenze tra le risposte emozionali e non emozionali misurate con fMRI in seguito all'assunzione di cibo e all'anticipazione dell'assunzione in 21 donne. I risultati dimostravano che il mangiare emozionale era correlato all'aumento delle sensazioni di ricompensa da anticipazione e consumo di cibo, che si osservava tuttavia solo nei periodi di umore negativo (Bohon C, Stice E, Spoor S, 2009). Inoltre, Volkow ha testato la sua ipotesi secondo la quale gli stimoli associati al cibo avrebbero aumentato i livelli extracellulari di DA nello striato e che questo aumento avrebbe predetto il desiderio per il cibo (Volkow ND et al., 2002a). Infine numerose aree del PFC, incluse la OFC e la corteccia cingolata (CG), sono state implicate nei comportamenti motivazionali correlati al cibo (Rolls ET, 2004); la mPFC è stato dimostrato essere coinvolta nel craving da cibo (Gautier JF et al., 2000; Wang et al., 2004).

#### Effetti dell'assunzione di cibo sui circuiti della ricompensa

Nonostante i soggetti obesi e i tossicodipendenti mostrino un'elevata risposta nelle regioni dell'apprendimento della ricompensa a stimoli correlati al cibo e alle droghe, l'effettiva assunzione di cibo e droghe è invece associato ad una ridotta attivazione dei circuiti della ricompensa. I soggetti obesi, rispetto ai non obesi, mostrano un'attivazione nello striato dorsale e nell'OFC mediale inferiore in risposta all'assunzione di cibo gustoso (Stice E et al. 2008b; Stice E et al., 2008a) riconducendo all'evidenza secondo la quale soggetti tossicodipendenti mostrano un rilascio di dopamina inferiore durante l'assunzione di droga e riportano una sensazione di gratificazione più debole rispetto a soggetti di controllo (Volkow ND et al., 1997; 2007; Martinez D et al., 2007). Questi risultati sono in accordo con l'evidenza di una ridotta disponibilità di recettori D2 nei soggetti obesi e nei soggetti dipendenti da droghe, rispetto a volontari sani (Wang GJ et al., 2001; Volkow ND et al., 2004). Evidenze che hanno condotto alla teoria secondo la quale individui che sperimentano meno piacere e soddisfazione dall'assunzione di cibo potrebbero mangiare in eccesso per compensare questo deficit di gratificazione (Wang GJ et al., 2001; Volkow ND et al., 2004; Volkow ND et al., 2008b).

#### Rilascio di dopamina

Il rilascio di dopamina (DA) si può misurare usando la PET e [11C]raclopride, un radioligando del recettore D2 che compete per esso con la DA. Questa metodologia viene dunque utilizzata per studiare le variazioni dei livelli di DA indotti dalle droghe e, in questo caso specifico, dal cibo (Volkow ND et al., 2008a).

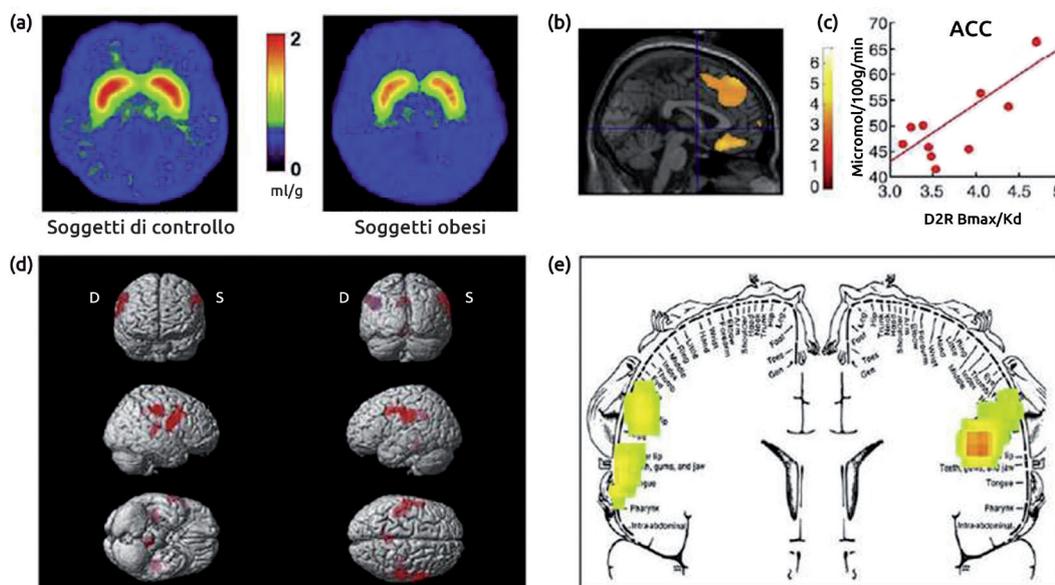
La sovrapposizione dei circuiti neuronali nella dipendenza da droghe e nell'obesità è una delle ipotesi testate da Volkow e collaboratori (Volkow ND et al., 2008a) i quali hanno utilizzato la PET e un approccio a traccia multipla per studiare il sistema dopaminergico nel cervello umano di soggetti sani di controllo, soggetti dipendenti da droga e soggetti che sono anche obesi (Figura 3). I risultati dello studio hanno mostrato che la disponibilità di recettori dopaminergici D2 nello striato sembra modulare le risposte di rinforzo sia alle droghe che al cibo. Sembrerebbe dunque che la droga e il cibo agiscano da competitori nello stesso circuito cerebrale della ricompensa. L'associazione con il metabolismo prefrontale suggerisce che una diminuzione dei recettori D2 negli obesi contribuisca a mangiare in eccesso anche attraverso una sotto-regolazione delle regioni prefrontali implicate nel controllo inibitorio ed emozionale (Volkow ND et al., 2008a). Inoltre, la diminuzione dei recettori D2 nello striato è stata correlata ad una diminuzione dell'attività metabolica nell'OFC e nell'ACC in soggetti obesi (Figura 3) (Volkow ND et al., 2011).

Usando la PET e il radiotracciante [18F]fluorodeossiglucosio (FDG) per misurare il metabolismo del glucosio nelle diverse aree cerebrali (Figura 3e), Wang ha mostrato che i soggetti obesi avevano un metabolismo basale superiore al normale nella corteccia somatosensoria

(Wang G et al., 2002) Figura 3e). In un altro studio PET sull'uomo con [11C]raclopride che misurava il rilascio di dopamina nello striato dopo il consumo del cibo preferito è stato osservato che il rilascio di DA era correlato con il grado di gradimento del cibo (Small DM, 2003).

Complessivamente, questi risultati indicano che il cervello dei soggetti obesi può subire variazioni che non solo rinforzano il consumo di cibo ma anche che alterano le capacità di trarre piacere da attività diverse dal mangiare.

Figura 3 - L'iperfagia potrebbe derivare da un drive per compensare un circuito della ricompensa, indebolito (precedendo attraverso i circuiti corticostriatali regolati dalla dopamina) combinata con un'aumentata sensibilità al sapore dei cibi (proprietà edoniche dei cibi processati in parte attraverso la corteccia somatosensoria). (a) Media delle immagini per la disponibilità di recettori dopaminergici D2 (D2R misurati con [11C]raclopride) nei soggetti del gruppo di controllo (n=10) e nei soggetti con morbidità di obesità (n=10). (b) Risultati dall'SPM (Statistical Parameter Map) che identificano le aree nel cervello dove i D2R erano associati al metabolismo del glucosio; queste aree includono la OFC mediale, l'ACC e la PFC dorso laterale (regione non mostrata). (c) Curva di regressione tra i D2R striatali e l'attività metabolica nell'ACC nei soggetti obesi. (d) Immagini di ricostruzione emisferica tridimensionali che mostrano le aree con un metabolismo più elevato negli obesi rispetto ai soggetti magri ( $P < 0.003$ , non corretto). (e) Visualizzazione su scala colorimetrica delle aree con elevato metabolismo mediante rappresentazione dell'homunculus somatosensoriale (sezione coronale). I risultati (valori z) sono presentati usando una scala ad arcobaleno dove rosso>giallo>verde. Nel confronto con i soggetti magri, i soggetti obesi mostrano una linea di base del metabolismo più elevata nelle aree somatosensoriali rappresentate dalla bocca, labbra e lingua, aree coinvolte nel processare la gustosità dei cibi (Fonte Volkow ND et al., 2011; Volkow ND et al., 2008a; Wang et al., 2002).



I risultati finora presentati evidenziano come i disturbi dell'alimentazione presentino molte analogie con altre tipologie di dipendenza in quanto entrambi hanno un effetto sui livelli di dopamina (DA) nel sistema dopaminergico (Wang et al., 2009). Gli individui tossicodipendenti manifestano un aumento dell'attivazione delle aree cerebrali deputate alla valutazione della ricompensa a stimoli (aree quali la OFC, amigdala, insula, striato ACC) e un maggiore rilascio di dopamina nello striato dorsale in seguito a stimoli associati alla droga, rispetto a soggetti non consumatori di droghe. In modo analogo, i soggetti obesi, rispetto ai non obesi, mostrano una maggiore attivazione nell'OFC, nell'amigdala, ACC, striato e talamo medio dorsale in risposta a stimoli associati al cibo (Gearhardt AN et al., 2011 e

Alterazioni dei livelli di dopamina



riferimenti bibliografici in esso contenuti). I risultati di varie ricerche scientifiche indicano dunque che anche il cibo, come le droghe, comportano il rilascio della dopamina nell'area cerebrale mesolimbica e i livelli di rilascio correlano la sensazione di ricompensa soggettiva sia al cibo che all'uso di droghe (Volkow ND et al., 2008a).

Polimorfismo  
genetico, bassi  
livelli dei recettori  
D2 e vulnerabilità  
alla food addiction

Ai recettori D2 della DA è associato un allele denominato Tag1A1 (Nobel EP et al., 1994; Stice E et al., 2008b) il quale è stato correlato a bassi livelli di recettori D2 in soggetti obesi (Stice E et al., 2008b). In due studi fMRI, Stice ha investigato l'attivazione striatale in risposta alla disponibilità di un milkshake al cioccolato rispetto ad una soluzione insapore (Figura 4). I risultati suggerivano che gli individui potrebbero mangiare in eccesso per compensare ad una ipofunzionalità dello striato dorsale, particolarmente nei casi di polimorfismo genetico che si pensa attenui la segnalazione dopaminergica in questa regione. Nello specifico, i dati ottenuti dai due studi (cross-sezionale e prospettico) di risonanza magnetica funzionale, supportano l'ipotesi secondo la quale i soggetti con polimorfismo genetico per l'allele Tag1A1 vedono una compromissione della segnalazione dopaminergica nello striato e i soggetti potrebbero mangiare eccessivamente per compensare a questa ipofunzionalità nello striato dorsale (Stice E et al., 2008b). Di conseguenza, questi individui usano il cibo per aumentare i loro livelli di DA attraverso un rinforzo positivo, come osservato nell'assunzione di droghe (Volkow ND et al., 2002b).

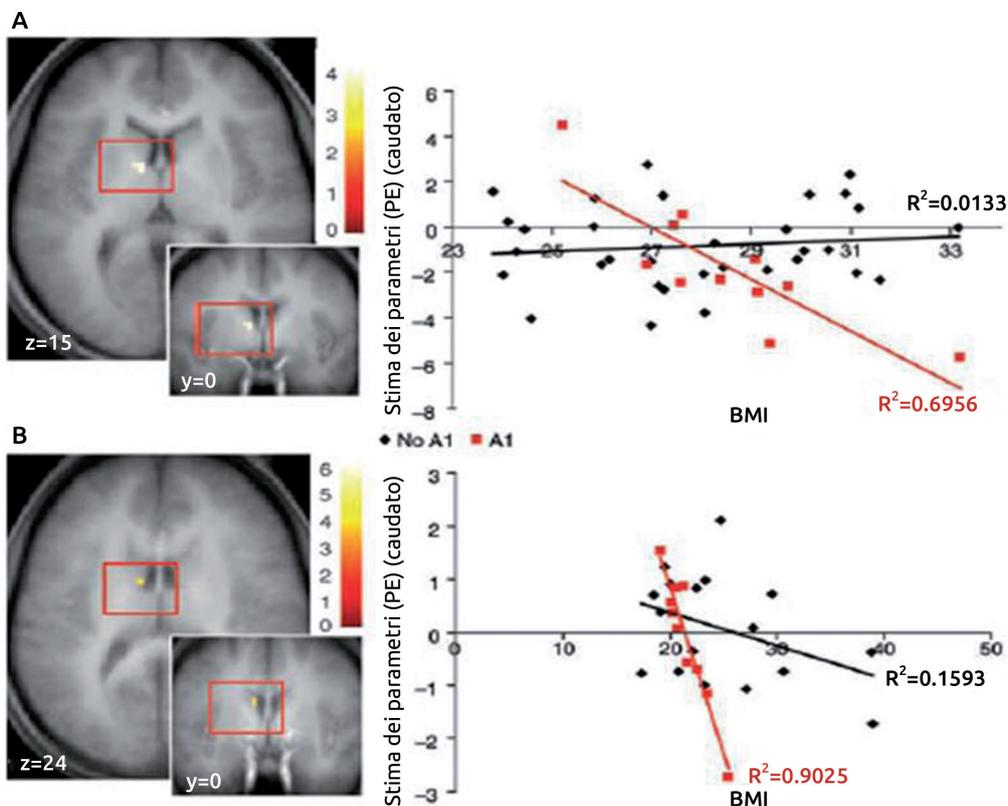
Figura 4 - Risultati di due studi condotti nelle seguenti condizioni (Stice E et al., 2008b):

Studio 1: 43 soggetti, studentesse (età media = 20.4, range 18 - 22; BMI medio = 28.60; range 23.8 - 33.2). Le risonanze fMRI sono state effettuate mentre i soggetti osservavano immagini di frappé al cioccolato o soluzioni insapori (acqua). Questo funzionava da predittore del sapore che poi avrebbero sperimentato successivamente.

Studio 2: analogo allo studio 1 ma con immagini geometriche. 33 adolescenti, femmine (età media= 15.7, range 14 - 18 anni; BMI medio = 24.3; range 17.5 to 38.9). I dati genetici sono stati ottenuti per 27 dei 33 partecipanti. L'ipotesi di studio si basava sul coinvolgimento dello striato dorsale nella ricompensa da consumo di cibo e l'analisi si è focalizzata sulla risposta emodinamica del nucleo cerebrale dopo aver ricevuto il frappé o la soluzione insapore.

Gli autori hanno osservato una correlazione negativa tra il BMI e la risposta nel nucleo caudato sinistro quando i soggetti ricevevano il frappé rispetto alla soluzione acquosa e nello studio 2 hanno trovato una correlazione negativa tra il BMI e la risposta bilateralmente nel putamen nel ricevere il frappé rispetto alla soluzione insapore.

Nello studio 1, la presenza dell'allele A1 moderava significativamente la relazione negativa tra BMI e attivazione del caudato sinistro quando si riceveva il frappé rispetto alla soluzione insapore. L'attivazione in questa regione mostrava una forte relazione inversa ( $r = -0.83$ ) con il BMI per quelli con l'allele A1 ma una relazione debole ( $r = 0.12$ ) con il BMI per quelli senza questo allele (Figura 4A). Nello studio 2, l'allele A1 moderava significativamente la relazione negativa tra il BMI e l'attivazione del nucleo caudato sinistro durante il ricevimento del frappé rispetto alla soluzione insapore ( $r = -0.68$ ,  $P < 0.001$ ); l'attivazione in questa regione mostrava una forte relazione inversa ( $r = -0.95$ ) al BMI per quelli con l'allele A1 ma una relazione debole ( $r = -0.40$ ) con il BMI per quelli senza questo allele (Figura 4B). Nella figura (A) viene riportata la sezione sagittale della attivazione più debole nel nucleo caudato sinistro ( $-12, -3, 24$ ,  $t = 4.00$ ,  $P < 0.05$  FDR corretto;  $-9, 0, 15$ ,  $t = 4.00$ ,  $P < 0.05$  FDR corretto) mentre i soggetti ricevevano un frappé rispetto alla soluzione insapore, in funzione del BMI e della presenza o meno dell'allele A1. Il grafico mostra le stime dei parametri di contrasto (ricevere il frappé rispetto alla soluzione insapore) lungo i valori di BMI per ognuna delle tipologie di allele del DRD2 (studio 1). Nella figura (B) viene riportata la sezione coronale dell'attivazione più debole nel nucleo caudato sinistro ( $-9, 0, 24$ ,  $t = 3.81$ ,  $P < 0.05$  FDR corretto) mentre i soggetti ricevevano frappé rispetto alla soluzione insapore lungo i valori di BMI per ognuno dei tipi di allele DRD2, con il grafico che mostra una stima dei parametri di contrasto (ricevere il frappé rispetto alla soluzione insapore) in funzione del BMI per ogni tipo di allele (studio 2) (Stice E et al., 2008b).



## 4. Attivazione dei circuiti della ricompensa e livello di dipendenza da cibo

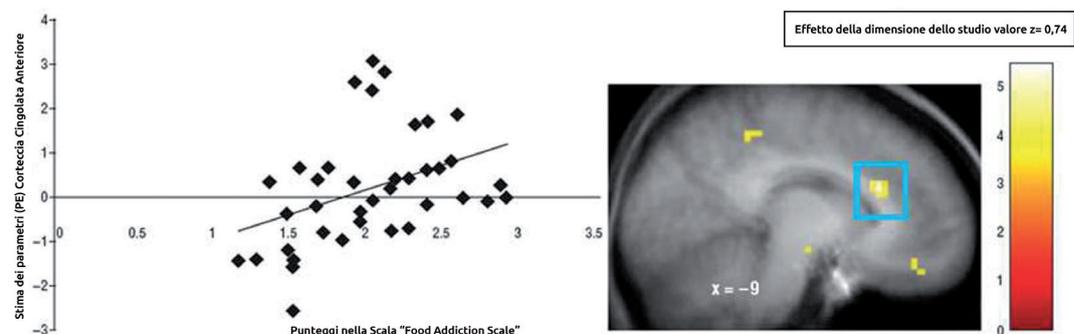
Recentemente è stato pubblicato il primo studio (Gearhardt AN et al., 2011) condotto su 48 donne (età media 20,8 anni in un range che variava da donne magre ad obese) volto ad esaminare la relazione tra il livello di dipendenza da cibo - valutata e misurata secondo una scala denominata Yale Food Addiction Scale (YFAS) messa a punto dai ricercatori stessi e basata sui criteri per la dipendenza da droghe riportati nel DSM IV-TR - e l'attivazione neuronale dei circuiti della gratificazione in seguito ad anticipazione dell'assunzione o dell'assunzione vera e propria di cibi saporiti. Lo studio partiva dall'ipotesi secondo la quale le partecipanti che presentavano elevati sintomi di dipendenza da cibo avrebbero manifestato una maggiore attivazione delle aree dell'amigdala, striato, OFC, DLPFC, talamo, mesencefalo, insula e ACG in risposta a stimoli correlati al cibo e che invece, durante l'assunzione di cibo gustoso, questi soggetti avrebbero mostrato una bassa attivazione dello striato dorsale e dell'OFC analogamente a quanto si osserva nei soggetti tossicodipendenti durante l'assunzione di droga.

Dallo studio è emerso che i soggetti (N=39) definiti dipendenti da cibo (FA) secondo questa scala correlavano positivamente con l'attivazione nella corteccia cingolata anteriore (ACC) (Figura 5), nell'OFC mediale e nell'amigdala in risposta all'anticipazione del cibo saporito ma non erano significativamente correlati all'attivazione in risposta all'assunzione vera e propria di cibo.

Inoltre, soggetti con alto punteggio di FA rispetto a quelli con un punteggio più basso mostravano maggiore attivazione del DLPFC e del caudato durante l'anticipazione del cibo mentre l'attivazione nella OFC laterale era ridotta durante l'assunzione di cibo.

FA elevato era dunque associato ad una più elevata attivazione delle regioni che giocano un ruolo nel codificare il valore motivazionale di stimoli in risposta ad immagini o altri stimoli correlati al cibo. Un'attivazione neuronale di questo tipo è implicata nei comportamenti di dipendenza da cibo e da sostanze: elevata attivazione nei circuiti della ricompensa in risposta a stimoli associati al cibo e ridotta attivazione delle regioni inibitorie in risposta all'assunzione di cibo (Gearhardt AN et al., 2011).

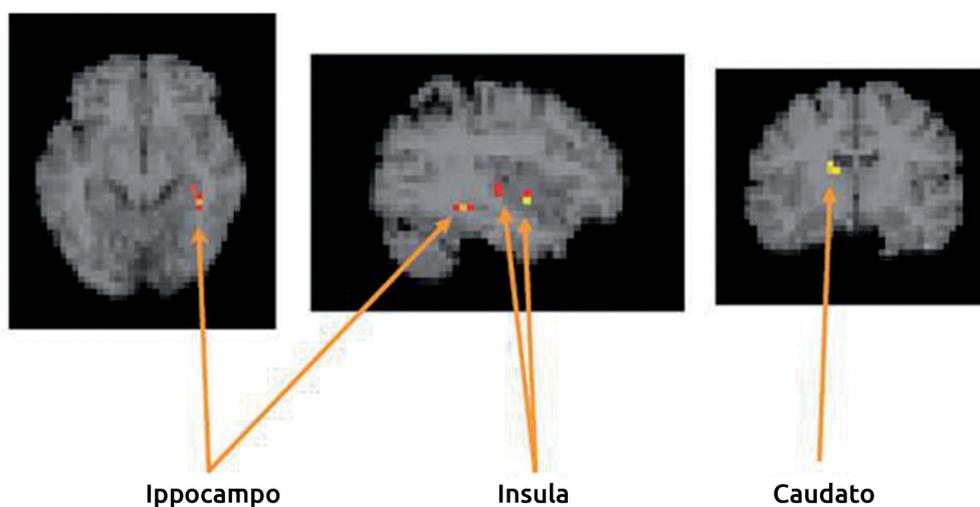
**Figura 5 - Attivazione nella regione della corteccia cingolata anteriore (coordinate Talairach x, y, z: -9, 24, 27;  $z=4.64$ ; corretto  $P<.001$ ) durante uno stimolo correlato al frappé rispetto a quello correlato ad una soluzione insapore, in funzione dei punteggi ottenuti nella Scala Food Addiction Scale. Viene riportato anche il grafico con la stima dei parametri (PE) dal picco di attivazione (Gearhardt AN et al., 2011).**



Uno studio di fMRI ha esaminato il craving per il cibo indagando l'effetto BOLD in sessioni di risonanza durante le quali si chiedeva ai soggetti esaminati di immaginare una dieta monotona o le sensazioni associate al proprio cibo preferito. Dai risultati è emerso che il condizionamento della dieta evidenziava un effetto di attivazione del desiderio per il cibo sia da un punto di vista comportamentale – i soggetti riferivano di desiderare il cibo – sia in termini di misurazioni in MRI.

Le aree cerebrali correlate al craving sono risultate essere identificate nell'ippocampo, nell'insula e nel caudato (Figura 6), aree che sono coinvolte anche nel craving per le droghe, supportando ancora una volta l'ipotesi di un substrato comune per il craving da cibo e da droghe (Pelchat ML et al., 2004).

Figura 6 - Aree specifiche di attivazione da craving. Fonte: Pelchat NL et al., 2004.



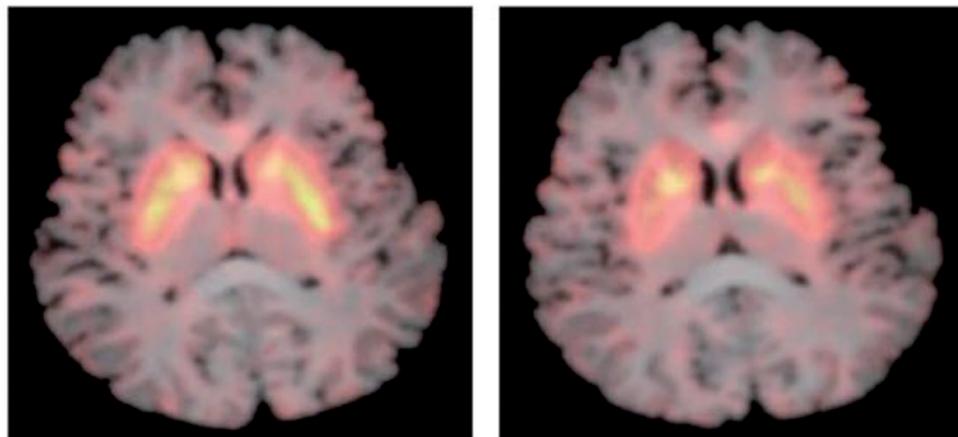
In uno studio PET in cui veniva valutata la ricaptazione del radiotracciante 6-[18F]-fluoro-L-*m*-tirosina (FMT) nelle sottoaree striatali in relazione con il BMI in 15 soggetti sani, la BMI è stata negativamente correlata con la ricaptazione dell'FMT nel caudato dorsale ed è stata suggerita un'associazione tra questi risultati e i comportamenti di assunzione eccessiva di cibo.

Allo studio hanno partecipato sei uomini e nove donne (età media 22,9 anni e BMI medio 25,3). La ricaptazione dell'FMT nel putamen dorsale è stata correlata negativamente al numero di tentativi, per anno, di ridurre il peso corporeo effettuati dai soggetti.

I risultati suggeriscono un'associazione tra la capacità di sintesi della dopamina nello striato dorsale e i comportamenti di sovra-assunzione di cibo (Figura 7). Dopo correzione per fattori confondenti quali sesso ed età, la correlazione tra BMI e ricaptazione dell'FMT nel caudato dorsale non era significativa ma cadeva comunque nel range del trend statistico. I comportamenti di sovra-assunzione di cibo indicati da un BMI elevato e dai numerosi tentativi effettuati per diminuire di peso, potrebbero avere dunque un effetto di alterazione della sintesi della dopamina (Pelchat ML et al., 2004).

Assunzione  
eccessiva di cibo  
e bassi livelli di  
dopamina striatale

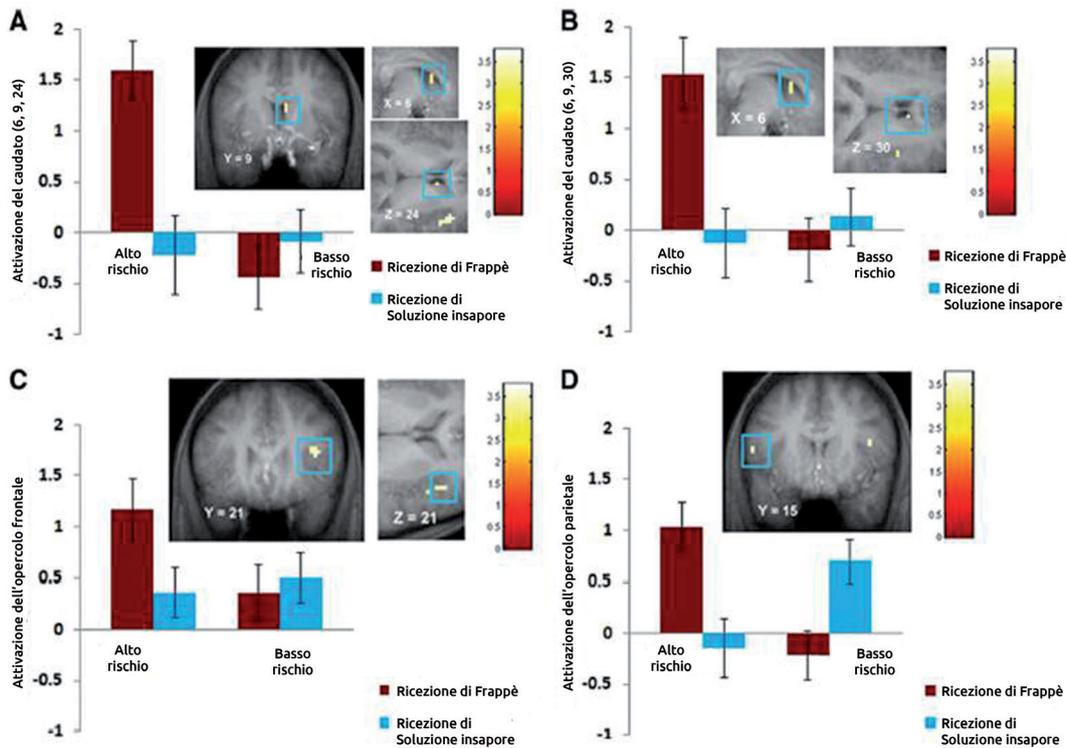
Figura 7 - Scansione MRI sovrapposta alle immagini FMT PET Ki che mostrano la ricaptazione del radio-tracciante nel caudato e nel putamen a due differenti sezioni assiali.



Adolescenti a rischio obesità e attivazione delle regioni striatali e somatosensoriali

Come dimostrato dagli studi precedentemente presentati, la teoria del deficit del sistema di gratificazione correlato alle risposte dopaminergiche indicherebbe che gli individui che mostrano una bassa risposta nei circuiti della gratificazione mangerebbero in eccesso o farebbero uso di droghe per compensare a questo deficit. I dati, inoltre, indicano che gli obesi mostrano una risposta inferiore nelle regioni della ricompensa quando ricevono del cibo e una più elevata attivazione delle aree cerebrali che codificano il valore della ricompensa in seguito a stimoli associati al cibo. Tuttavia, non è ancora chiaro se una possibile vulnerabilità iniziale all'obesità sia dovuta ad una ipo-responsività alla ricezione del cibo o ad una iper-responsività agli stimoli associati al cibo. Per studiare la vulnerabilità all'obesità, Stice e colleghi (2011) hanno sottoposto ad fMRI un gruppo di adolescenti dal peso normale ma con basso o alto rischio di sviluppare obesità. Con lo studio, si voleva individuare la risposta dei circuiti della gratificazione in seguito alla ricezione o anticipazione della ricezione di cibo gustoso o di denaro, quest'ultimo scelto al fine di valutare se le possibili anomalie registrate fossero specifiche solo per il cibo o generali per gli stimoli della ricompensa. Allo studio hanno partecipato 30 maschi e 30 femmine di età media pari a 15,0 anni. 35 giovani erano considerati ad alto rischio di sviluppare obesità (valutata in quanto entrambi i genitori erano obesi con  $BMI \geq 27$ ) o a basso rischio (genitori con  $BMI < 25$ ). I giovani ad alto rischio hanno mostrato una maggiore attivazione nel caudato, nell'operculum parietale e frontale in risposta all'assunzione di cibo (Figura 8) e nel caudato, nel putamen, insula, talamo e OFC in risposta ad una ricompensa in denaro. Non sono state invece osservate differenze in risposta all'anticipazione di cibo o di denaro. I dati osservati indicherebbero che i giovani a rischio obesità mostrano una generale responsività del circuito della ricompensa accoppiata ad un'elevata risposta al cibo delle regioni somatosensoriali che potrebbero condurre a mangiare in eccesso e conseguentemente produrre una riduzione della segnalazione dopaminergica e un'elevata responsività agli stimoli associati al cibo (Stice E et al., 2011).

Figura 8 - A–D. Attivazione superiore del caudato destro, dell'operculum frontale destro, e dell'operculum parietale sinistro nel gruppo di soggetti ad alto rischio rispetto a quelli a basso rischio di sviluppare obesità, durante l'ottenimento di un frappé rispetto ad una soluzione insapore. I grafici a barre riportano la stima dei parametri nei voxels di maggiore attivazione. Fonte: Stice E et al., 2011.



Il fatto che i giovani ad alto rischio obesità mostrassero una risposta striatale superiore a quelli a basso rischio, anche in seguito alla gratificazione in denaro è un risultato piuttosto nuovo che potrebbe suggerire come una vulnerabilità iniziale che incrementerebbe il rischio di incorrere nell'obesità potrebbe essere dovuta ad una iper-responsività dello striato dorsale a diversi tipi di gratificazione, non solo dunque il cibo. Nell'insieme, lo studio suggerisce la possibilità di un modello di vulnerabilità dinamica per l'obesità che potrebbe evolvere e modificarsi nel tempo in risposta ad un'eccessiva assunzione di cibo (Stice E et al., 2011).

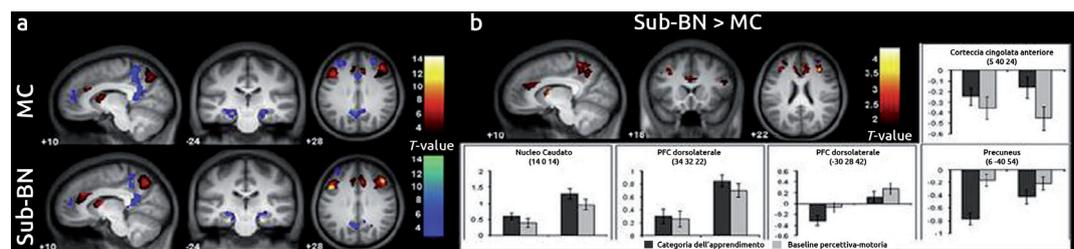
Kim A. Celone (2011) ha condotto uno studio il cui obiettivo era quello di esaminare se il sistema di apprendimento fronto-striatale implicato nella bulimia nervosa (BN), mostrasse o meno un'attività BOLD alterata durante un test di apprendimento probabilistico per categorie (probabilistic category learning) in donne che presentavano i criteri di definizione della bulimia nervosa subclinica (Sub-BN). La Sub-BN rientra tra i disturbi EDNOS e comprende quindi casi ricorrenti di BE, sforzi nel minimizzare l'assunzione di calorie, elevate preoccupazioni sulla forma fisica, il peso e il mangiare, ma che non incontrano i criteri per la diagnosi di BN.

Gli sperimentatori hanno raccolto i dati di fMRI di 18 donne con Sub-BN e 19 donne volontarie sane (gruppo di controllo, MC), con simili caratteristiche quali età, livello di scolarizzazione e indice di massa corporea (BMI) durante un compito che utilizzava delle carte con simboli di previsione del tempo (Weather Prediction Task WPT). I soggetti Sub-BN hanno mostrato un aumento dell'attivazione nel nucleo caudato e nella corteccia prefrontale dor-

Disturbi  
dell'alimentazione  
e alterazione  
del sistema di  
apprendimento  
fronto-striatale

so laterale (DLPFC) durante la fase del test di apprendimento delle categorie probabilistiche. Nonostante le due categorie di soggetti in studio non differissero nelle performance comportamentali, durante il corso della fase di apprendimento le partecipanti Sub-BN mostravano un pattern dinamico delle differenze di attivazione cerebrali quando confrontate con le corrispondenti partecipanti del gruppo di controllo (Figura 9). Le regioni implicate nella memoria episodica, incluso il lobo temporale mediale (MTL), la corteccia retrospleniale, il giro frontale medio e la corteccia cingolata anteriore e posteriore mostravano un'attività inferiore nei partecipanti Sub-BN rispetto al gruppo di controllo durante la prima fase di apprendimento che era seguita da un aumentato coinvolgimento del DLPFC durante le altre fasi di apprendimento. Questi risultati dimostrano che le donne con Sub-BN mostrano differenze nell'attività del sistema di apprendimento fronto-striatale così come un pattern funzionale distinto tra i sistemi di apprendimento fronto-striatale e MTL durante il corso dell'apprendimento implicito delle categorie probabilistiche. La riduzione dell'efficienza del sistema fronto-striatale potrebbe contribuire alla presenza di sintomi psicologici del disturbo alimentare (preoccupazione elevata della propria forma fisica, del peso e dell'assunzione di cibo) che potrebbero precipitare, accompagnare o mantenere sintomi comportamentali (Celone KA et al., 2011).

Figura 9 - Analisi post-hoc dei contrasti per l'effetto e l'interazione dell'apprendimento delle categorie sull'attività BOLD. Le mappe di attivazione sono state sovrapposte ad un'immagine anatomica di riferimento (template). (a) Regioni che mostrano differenze significative nell'attività BOLD durante un test di apprendimento per categorie. In rosso sono indicate le regioni che mostrano un segnale BOLD maggiore nel test di apprendimento delle categorie rispetto al test di controllo in entrambi i gruppi di studio (Sub-BN e MC) mentre in blu viene mostrata la diminuzione del segnale BOLD fMRI durante l'apprendimento delle categorie rispetto al test di controllo. (b) Regioni nelle quali i soggetti Sub-BN mostrano un'attività BOLD superiore correlata all'apprendimento delle categorie. I grafici a barre rappresentano le variazioni del segnale e sono incluse per dimostrare la direzionalità delle differenze dell'attività fMRI. I partecipanti Sub-BN mostravano un'attività BOLD superiore nel nucleo caudato, nella PFC bilaterale dorso laterale e nella corteccia cingolata anteriore. Inoltre, i partecipanti Sub-BN mostravano una riduzione del segnale fMRI BOLD correlato all'apprendimento delle categorie nel precuneus quando confrontato con i partecipanti del gruppo di controllo MC (Celone KA et al., 2011).



## 5. Conclusioni

Le ricerche riportate nella presente revisione della letteratura evidenziano l'importante ruolo che il sistema dopaminergico mesolimbico gioca nella preferenza di cibi ad alto contenuto calorico portando a comportamenti anomali di assunzione di cibo (come ad esempio l'iperfagia), a disturbi dell'alimentazione fino all'obesità (Zhang et al., 2011 e riferimenti in esso contenuti): i risultati dei più recenti studi potrebbero avere importanti implicazioni per la ricerca futura su queste problematiche.

Dall'evidenza secondo la quale alcuni tipi di comportamenti nell'assunzione di cibo sembrerebbero essere governati da stimoli correlati al cibo stesso, potrebbe essere importante esaminare ad esempio, l'attivazione neurale in risposta alle pubblicità del cibo. Se gli stimoli associati al cibo aumentano le proprietà motivazionali all'assunzione in maniera analoga a quanto si osserva per le droghe, agire sugli stimoli ambientali correlati al cibo potrebbe risultare critico nella perdita del peso e nella prevenzione di comportamenti assuntivi non corretti. La presenza massiccia di pubblicità di cibi appetitosi e altamente calorici nonché economici, può costituire un forte impedimento ad osservare una dieta ipocalorica e sana proprio a causa della costante presenza di stimoli per il sistema della ricompensa (Gearhardt AN et al., 2011).

Inoltre, per studiare il ruolo della disinibizione nei soggetti dipendenti da cibo, potrebbe essere utile studiare la sensazione di perdita del controllo e del consumo senza limiti di cibo. E' interessante notare infine come, fino ad ora, sia stato studiato prevalentemente il ruolo della dopamina, ma anche altri neurotrasmettitori come ad esempio gli oppioidi o il GABA, potrebbero giocare un importante ruolo nelle modalità di assunzione di cibo (Gearhardt AN et al., 2011).

## Bibliografia

1. Baicy, K. et al. (2007) Leptin replacement alters brain response to food cues in genetically leptin-deficient adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 18276–18279.
2. Bohon C, Stice E, Spoor S. Female emotional eaters show abnormalities in consummatory and anticipatory food reward: a functional magnetic resonance imaging study. *Int J Eat Disord* 2009; 42(3): 210-21.
3. Celone KA, Thompson-Brenner H, Ross RS, Pratt EM, Stern CE. An fMRI investigation of the fronto-striatal learning system in women who exhibit eating disorder behaviors. *Neuroimage*. 2011 Jun 1;56(3):1749-57. Epub 2011 Mar 23.
4. Coll, A.P. et al. (2007) The hormonal control of food intake. *Cell* 129, 251–262.
5. Corsica JA, Spring BJ. Carbohydrate craving: a double-blind, placebo-controlled test of the self-medication hypothesis. *Eat Behav* 2008; 9(4): 447-54.
6. Dagher A. The neurobiology of appetite: hunger as addiction. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33 Suppl 2: S30-3.
7. Del PA, Chen K, Salbe AD, et al. Tasting a liquid meal after a prolonged fast is associated with preferential activation of the left hemisphere. *Neuroreport* 2002; 13(9): 1141-5.
8. Denoth F, Siciliano V, Iozzo P, Fortunato L, Molinaro S (2011) The Association between Overweight and Illegal Drug Consumption in Adolescents: Is There an Underlying Influence of the Sociocultural Environment? *PLoS ONE* 6(11):e27358. doi:10.1371/journal.pone.0027358.
9. Dietrich, M. and Horvath, T. (2009) Feeding signals and brain circuitry. *Eur. J. Neurosci.* 30, 1688–1696.
10. DSM-IV-TR, 2001. *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali*, American Psychiatric Association. Edizioni Masso, 2001.
11. DSM V. <http://www.dsm5.org/proposedrevision/pages/feedingandeatingdisorders.aspx>
12. Farooqi, I.S. et al. (2007) Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science* 317, 1355.
13. Gautier JF, Chen K, Salbe AD, et al. Differential brain responses to satiation in obese and lean men. *Diabetes* 2000; 49(5): 838-46.
14. Gearhardt AN; Yokum S; Orr PT; Stice E; Corbin WR; Brownell KD. Neural Correlates of Food Addiction. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(8):808-816. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.32
15. Gold MS. Etiology and management of obesity. *Direction in Psychiatry* 1999; 19(20): 1549-55.
16. Gosnell B and Levine A. (2009) Reward systems and food intake: role of opioids. *Int. J. Obes.* 33 (Suppl. 2), S54–S58.
17. Howell MJ, Schenck CH, Crow SJ. Clinical review. A review of nighttime eating disorders. *Sleep Medicine Reviews*. Volume 13, Issue 1, February 2009, Pages 23-34.



18. Ifland JR, Preuss HG, Marcus MT, et al. Refined food addiction: a classic substance use disorder. *Med Hypotheses* 2009; 72(5): 518-26.
19. Kuss DJ, Griffiths MD. Internet sex addiction: A review of empirical research. *Addiction Research & Theory*, 2011 Ahead of Print: Pages 1-14 doi: 10.3109/16066359.2011.588351;
20. Liu Y, von Deneen KM, Kobeissy FH, Gold MS. Food addiction and obesity: evidence from bench to bedside. *J Psychoactive Drugs* 2010; 42(2): 133-45.
21. Lundgren JD, McCune A, Spresser C, Harkins P, Zolton L, Mandal K. Night eating patterns of individuals with eating disorders: Implications for conceptualizing the night eating syndrome. *Psychiatry Research*. Volume 186, Issue 1, 30 March 2011, Pages 103-108.
22. Martinez D, Narendran R, Foltin RW, Slifstein M, Hwang D-R, Broft A, Huang Y, Cooper TB, Fischman MW, Kleber HD, Laruelle M. Amphetamine-induced dopamine release: markedly blunted in cocaine dependence and predictive of the choice to self-administer cocaine. *Am J Psychiatry*. 2007;164(4):622-629.
23. Nobel EP, St Jeor ST, RiTchie T, Syndulko K, St Jeor SC, Fitch RJ. D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking: a reward gene? *Med Hypotheses* 1994; 42(4): 107-13.
24. Passamonti L et al. (2009) Personality predicts the brain's response to viewing appetizing foods: the neural basis of a risk factor for overeating. *J. Neurosci*. 29, 43-51.
25. Pelchat ML, Johnson A, Chan R, Valdez J, Ragland JD. Images of desire: food-craving activation during fMRI. *Neuroimage*. 2004 Dec;23(4):1486-93.
26. Petrovich, G.D. et al. (2005) Amygdalar and prefrontal pathways to the lateral hypothalamus are activated by a learned cue that stimulates eating. *J. Neurosci*. 25, 8295-8302
27. Rolls ET. (2004) The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn*; 55(1): 11-29.
28. Rolls ET. (2008) Functions of the orbitofrontal and pregenual cingulate cortex in taste, olfaction, appetite and emotion. *Acta Physiol. Hung*. 95, 131-164.
29. Shapira NA, Lessig MC, He AG, James GA, Driscoll DJ, Liu Y. Satiety dysfunction in Prader-Willi syndrome demonstrated by MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(2): 260-2.
30. Small DM, Jones-Gotman M, Dagher A. Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage* 2003; 19(4):1709-15.
31. Small DM, Prescott J. Odor/taste integration and the perception of flavor. *Exp Brain Res* 2005; 166(3-4): 345-57.
32. Smeets PA, de Graaf C, Stafleu A, van Osch MJ, Nievelstein RA, van der Grond J. Effect of satiety on brain activation during chocolate tasting in men and women. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6): 1297- 305.
33. Spring B, Schneider K, Smith M, et al. Abuse potential of carbohydrates for overweight carbohydrate cravers. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 197(4): 637-47.
34. Stice E, Spoor S, Bohon C, Veldhuizen MG, Small DM. (2008a) Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: a functional magnetic resonance imaging study. *J Abnorm Psychol*; 117(4): 924-35.
35. Stice E, Spoor S, Bohon C, Small DM. (2008b) Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. *Science* 2008; 322(5900): 449-52.
36. Stice E, Yokum S, Burger KS, Epstein LH, Small DM. Youth at risk for obesity show greater activation of striatal and somatosensory regions to food. *J Neurosci*. 2011 Mar 23;31(12):4360-6.
37. Stunkard AJ, Costello Allison K. Two forms of disordered eating in obesity: binge eating and night eating. *International Journal of Obesity* (2003) 27, 1-12.
38. Stunkard A, Allison K, Lundgren J. Issues for DSM-V: Night Eating Syndrome. *Am J Psychiatry* 165:424, April 2008. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07081351.
39. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, Chen AD, Dewey SL, Pappas N. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature*. 1997;386(6627):830-833.
40. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. (2002a) "Nonhedonic" food motivation in humans involves dopamine in the dorsal striatum and methylphenidate amplifies this effect. *Synapse*; 44(3): 175-80.
41. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. (2002b) Brain DA D2 receptors predict reinforcing effects of stimulants in humans: replication study. *Synapse*; 46(2): 79-82.
42. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Swanson JM. Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol Psychiatry*. 2004;9(6):557-569.
43. Volkow ND, Wang G-J, Telang F, Fowler JS, Logan J, Jayne M, Ma Y, Pradhan K, Wong C. Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbitofrontal involvement. *J Neurosci*. 2007;27(46):12700- 12706.
44. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F. (2008a) Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*; 363(1507): 3191-200.
45. Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Thanos PK, Logan J, Alexoff D, Ding YS, Wong C, Ma Y, Pradhan K. Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *Neuroimage*. 2008b;42(4):1537-1543.
46. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci*. 2011 Jan;15(1):37-46. Epub 2010 Nov 24.
47. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, Netusil N, Fowler JS. Brain dopamine and obesity. *Lancet*. 2001;357(9253):354-357.
48. Wang GJ, Volkow ND, Felder C, et al. Enhanced resting activity of the oral somatosensory cortex in obese subjects. *Neuroreport* 2002; 13(9): 1151-5.
49. Wang GJ, Volkow ND, Telang F, et al. Exposure to appetitive food stimuli markedly activates the human brain. *Neuroimage* 2004; 21(4): 1790-7.
50. Wang GJ, Tomasi D, Backus W, et al. Gastric distention activates satiety circuitry in the human brain. *Neuroimage* 2008; 39(4):1824-31.
51. Wang GJ, Volkow ND, Thanos PK, Fowler JS. Imaging of brain dopamine pathways: implication for understanding obesity. *J Addict Med* 2009; 3: 8-18.
52. Zhang Y, von Deneen KM, Tian J, Gold MS, Liu Y. Food addiction and neuroimaging. *Curr Pharm Des*. 2011;17(12):1149-57.