

Sezione 9

GIOCO D'AZZARDO PATOLOGICO



2.9.1 Neuroimaging del gioco d'azzardo patologico: anomalie cerebrali e alterazioni dei meccanismi neuropsicologici

Elisa Bellamoli¹, Giada Zoccatelli², Franco Alessandrini², Giovanni Serpelloni³

¹ Unità di Neuroscienze, Dipartimento delle Dipendenze, ULSS 20 Verona

² Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

³ Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri

1. Introduzione

Il gioco d'azzardo patologico (o gambling patologico) è un disturbo psichiatrico emergente che recentemente ha acquisito molta attenzione per via della sua crescente diffusione e delle devastanti conseguenze personali, familiari e sociali. Anche se la sua fisiopatologia è in gran parte sconosciuta, tratti caratteristici condivisi con le tossicodipendenze e i disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo hanno suggerito la possibilità di un comune substrato psicobiologico. Come per molti altri disturbi psichiatrici, si ritiene che il gioco d'azzardo patologico possa derivare dall'interazione tra vulnerabilità individuale e fattori ambientali (Conversano C et al., 2012).

Il gioco d'azzardo patologico

Il gioco d'azzardo patologico viene considerato una forma di dipendenza comportamentale che presenta alcuni tratti caratteristici in comune con la dipendenza da sostanze stupefacenti. La ricerca sul gambling patologico come modello di comportamento di dipendenza potrebbe rivelare come i comportamenti di dipendenza possano svilupparsi e influenzare il funzionamento cerebrale, senza gli effetti confondenti dell'assunzione delle sostanze neurotossiche (van Holst RJ et al., 2010).

Il gambling patologico come modello di comportamento di dipendenza

2. Studi di neuroimaging funzionale sul gioco d'azzardo patologico

Dalla valutazione neuropsicologica è emerso che il funzionamento neuropsicologico dei giocatori patologici è simile a quello di soggetti con danno neurologico del lobo frontale e con disturbi da uso di droghe. Questi ultimi studi suggeriscono per i gamblers una compromissione dei processi decisionali, che li porta a trascurare o ignorare le conseguenze negative della ricompensa immediata (ottenuta attraverso il gioco d'azzardo), e che li porta a sopravvalutare le reali possibilità di vincita a causa di credenze erranee, (Conversano C et al., 2012).

Processi cognitivi alterati nel gambling patologico

Date le somiglianze tra gambling patologico e dipendenza da droghe, la ricerca sul gioco d'azzardo patologico ha fatto assunti e utilizzato paradigmi simili a quelli usati nella ricerca sui disturbi da uso di sostanze.

Le attuali teorie sull'addiction hanno identificato quattro importanti processi cognitivo-emozionali che sono probabilmente importanti anche per il gambling patologico. Il primo di questi è il processamento della ricompensa e della punizione, e la sua relazione con il

condizionamento comportamentale. Il secondo processo è l'aumento della rilevanza degli stimoli associati al gioco d'azzardo che spesso attivano una forte urgenza (craving) di giocare. Il terzo è l'impulsività, poiché è stata implicata come un tratto di vulnerabilità per sviluppare una dipendenza da gioco e come una conseguenza dei problemi con il gioco d'azzardo. Il quarto processo è la compromissione della capacità di prendere decisioni (decision-making), perché i giocatori patologici continuano a giocare d'azzardo nonostante le conseguenze negative del gioco (ad esempio, problemi economici e sociali, van Holst RJ et al., 2010). Nonostante gli studi neuropsicologici sui giocatori patologici abbiano riportato un funzionamento alterato dei suddetti domini, le tecniche di neuroimmagine sono state introdotte solo recentemente per studiare la neurobiologia del gambling patologico.

2.1 Studi con fMRI

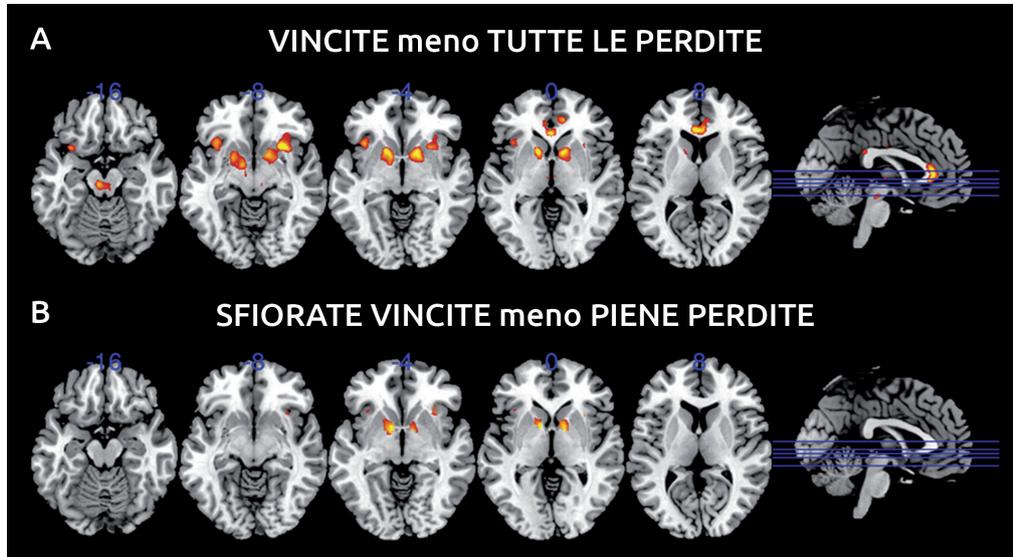
Introduzione

Attraverso studi con fMRI condotti su giocatori d'azzardo durante la visione di filmati sul gambling, sono state osservate spesso anomalie nell'attivazione dei lobi frontali e dei circuiti neurali subcorticali-corticali che proiettano alla corteccia frontale, insieme ad una diminuita attivazione della corteccia orbitofrontale e della corteccia prefrontale ventromediale. Comunque, poiché è stata riportata anche una maggiore attivazione nelle medesime aree, queste scoperte non possono essere considerate definitive (Conversano C et al., 2012).

Le sfiorate vincite rafforzano il gioco

Clark e colleghi (2009) hanno indagato i potenziali meccanismi neuropsicologici alla base della dipendenza da gioco d'azzardo. Gli eventi di sfiorata vincita, in cui gli insuccessi avvengono in prossimità del jackpot, aumentano la propensione al gioco d'azzardo e potrebbero essere associati al fatto che il gambling crea dipendenza, ma si conoscono poco i meccanismi neurocognitivi che sono alla base della loro potenza. Sono stati studiati con un paradigma di fMRI gli eventi di sfiorata vincita in soggetti non giocatori d'azzardo problematici. Utilizzando un compito semplificato di slot machine, i ricercatori hanno misurato le risposte comportamentali e neurali agli esiti del gioco d'azzardo. Rispetto alle perdite piene, le quasi-vincite sono state vissute come meno piacevoli, ma hanno aumentato la voglia di giocare. Questo effetto è stato osservato limitatamente alle prove in cui il soggetto aveva controllo personale sull'organizzazione della propria scommessa. Nei risultati di sfiorata vincita venivano reclutati i circuiti striatali e dell'insula che hanno anche risposto alle vincite monetarie; inoltre, l'attività legata alle sfiorate vincite nella corteccia cingolata rostrale anteriore è risultata variare in funzione del controllo personale. L'attività dell'insula alle sfiorate vincite correlava con le valutazioni auto-riferite, nonché con i punteggi a un questionario che misurava la propensione al gioco d'azzardo. È interessante notare che quando si verificava il risultato di sfiorata vincita, si attivavano i circuiti striatali e l'insula, che erano coinvolti anche nella risposta cerebrale in corrispondenza alla vincita monetaria. Questi dati indicano che le sfiorate vincite rafforzano il desiderio di giocare d'azzardo attraverso un coinvolgimento anomalo del circuito della ricompensa, nonostante l'oggettiva mancanza del rinforzo monetario in tali prove.

Figura 1 - Risposte neurali alle vincite e alle sfiorate vincite. (A) Risposte neurali alle vincite monetarie rispetto alle non vincite. Immagine di 5 sezioni assiali. E' stata registrata una significativa attivazione associata alla vincita nel putamen ventrale, nell'insula anteriore, nel mesencefalo e nella corteccia cingolata anteriore rostrale. (B) Risposte neurali alle vincite sfiorate rispetto alle perdite piene. Le vincite sfiorate sono state associate a significativa attivazione nel putamen ventrale bilaterale e nell'insula anteriore destra. Fonte: Clark L et al., 2009.



Con la fMRI, Goudriaan e collaboratori (2010) hanno confrontato la reattività agli stimoli in 17 giocatori d'azzardo patologici non-fumatori (GAP), 18 persone che fumano pesantemente tabacco, non giocatori d'azzardo, e 17 soggetti sani di controllo.

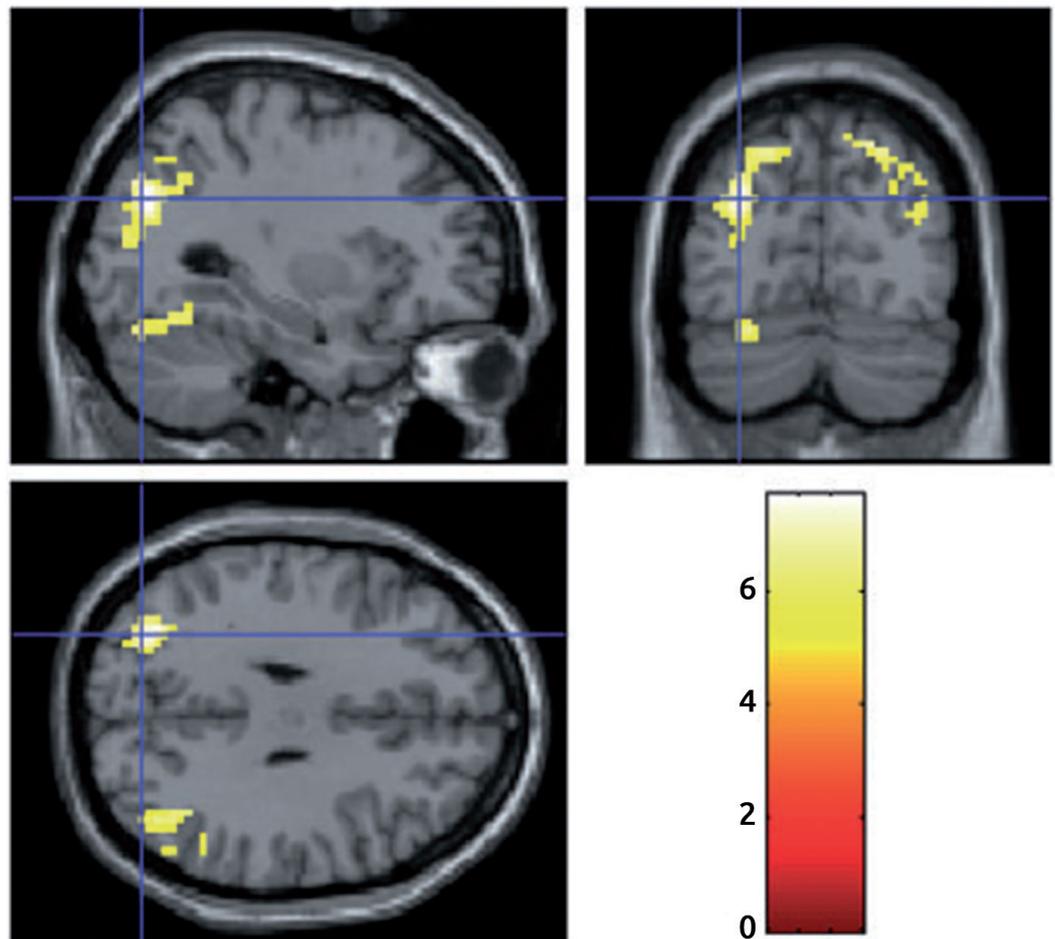
I partecipanti hanno visto immagini legate al gioco d'azzardo, immagini legate al fumo ed immagini neutre durante la Risonanza Magnetica funzionale. Quando venivano viste immagini legate al gioco, rispetto a quelle neutre, è stata riscontrata una più grande attivazione nelle aree occipito-temporali, nella corteccia cingolata posteriore, nel giro paraippocampale e nell'amigdala nei giocatori d'azzardo rispetto ai soggetti di controllo e ai fumatori. Inoltre, è stata trovata una correlazione positiva tra il craving soggettivo e l'attivazione del segnale BOLD nella corteccia prefrontale ventro-laterale e nell'insula anteriore sinistra.

Comparando il gruppo di controllo con gli altri due gruppi, non sono state rilevate differenze significative nell'attività cerebrale indotta da stimoli legati al fumo.

Le aree cerebrali con maggiore risposta alle immagini legate al gambling nei giocatori d'azzardo patologici sono regioni coinvolte nella motivazione e nel processamento visivo, similmente ai meccanismi neurali che sottendono la reattività agli stimoli legati alle droghe nella dipendenza da sostanze.

Le aree cerebrali con maggiore risposta a immagini legate al gambling nei GAP sono regioni coinvolte nella motivazione e nel processamento visivo

Figura 2 - Pattern di attivazione tra i gruppi per le immagini legate al gioco d'azzardo rispetto alle immagini neutre. Fonte: Goudriaan AE et al., 2010.



I giocatori problematici hanno una risposta BOLD inferiore durante il processamento del guadagno o della perdita

Nello studio con fMRI di de Ruiter e colleghi (2009), è stato dimostrato che i giocatori problematici hanno una risposta BOLD inferiore durante il processamento del guadagno e della perdita.

Il gioco d'azzardo patologico (PG) è associato a comportamenti perseverativi disadattivi, ma il meccanismo e i circuiti neurali sottostanti non sono del tutto chiari. In questo studio, è stata testata l'ipotesi che il gambling patologico sia caratterizzato dalla perseverazione nella risposta e da anomalie nella sensibilità alla ricompensa e/o punizione nel circuito frontostriatale ventrale. Hanno partecipato allo studio 19 giocatori problematici, 19 fumatori e 19 controlli sani. È stato valutato il funzionamento esecutivo dei soggetti per verificare se questi effetti erano indipendenti dal circuito frontostriatale dorsale. Nella ricerca è stato incluso un gruppo di fumatori per valutare anche se le alterazioni riscontrate nei giocatori patologici erano generalizzabili ai disturbi da uso di sostanze.

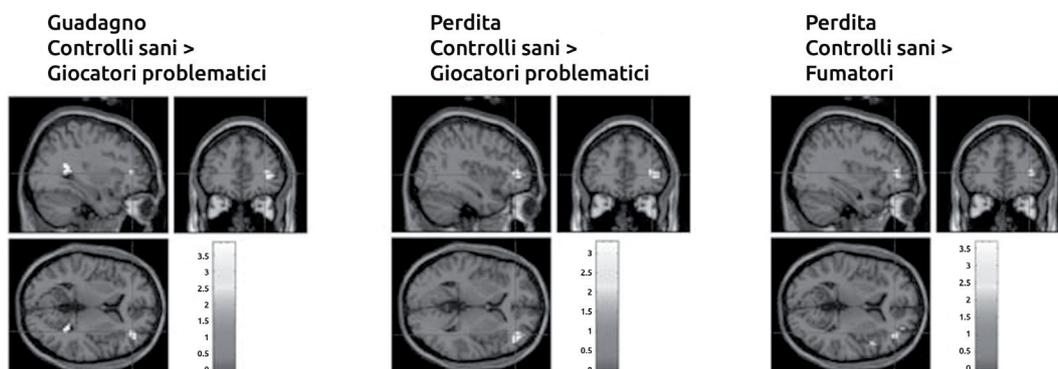
La perseverazione nella risposta e la sensibilità alla ricompensa/punizione sono stati misurati con un compito di "reversal learning" probabilistico durante la fMRI, in cui i soggetti potevano vincere o perdere denaro. Il funzionamento esecutivo è stato misurato con un compito di pianificazione (la Torre di Londra).

I giocatori d'azzardo hanno mostrato grave perseverazione nella risposta, associata a ridotta attivazione nella corteccia prefrontale ventro-laterale di destra in risposta sia alla

perdita che al guadagno monetario. I risultati non sono stati pienamente generalizzabili ai fumatori. Le prestazioni nella pianificazione e la relativa attivazione del circuito frontostriatale dorsale erano intatte sia nei soggetti con problemi legati al gioco che nei fumatori. Il gambling patologico, quindi, è legato alla perseverazione nella risposta e alla diminuita sensibilità a ricompense e punizioni, come indicato dall'ipoattivazione della corteccia prefrontale ventro-laterale, quando il denaro viene perso o guadagnato. Inoltre, l'integra capacità di pianificazione e la normale reattività frontostriatale dorsale indicano che questo deficit non è dovuto al ridotto funzionamento esecutivo. La perseverazione nella risposta e l'iporesponsività prefrontale ventrale alla perdita monetaria potrebbero essere marcatori per i comportamenti disadattivi osservati sia nella dipendenza da sostanze che in quella comportamentale.

Questi risultati sono in linea con le teorie sulla dipendenza che postulano che una diminuita trasmissione dopaminergica preceda lo sviluppo di comportamenti di dipendenza, e che l'uso ripetuto di droghe o il gioco d'azzardo patologico si traduca in un'ulteriore riduzione della trasmissione di dopamina associata ad una diminuzione della sensibilità agli stimoli gratificanti.

Figura 3 - Compito di apprendimento-inverso. Attivazioni BOLD (confronto tra gruppi) che mostrano una ipoattivazione nei giocatori problematici rispetto ai controlli sani nella corteccia prefrontale ventro-laterale (VLPFC) di destra durante il guadagno monetario (riquadro a sinistra), e una ipoattivazione sia nei giocatori problematici che nei fumatori rispetto ai controlli sani nella VLPFC destra durante la perdita monetaria (riquadro centrale e destro, rispettivamente). Fonte: de Ruiter MB et al., 2009.



Uno studio recente di Dannon e collaboratori (2011) ha indagato con le neuroimmagini il rapporto tra il funzionamento della corteccia frontale e la gravità del gioco d'azzardo (punteggio al South Oaks Gambling Screen, SOGS) in giocatori patologici.

La Risonanza Magnetica funzionale è stata utilizzata per valutare l'attività cerebrale di dieci giocatori d'azzardo maschi non in trattamento farmacologico, durante l'esecuzione di un test computerizzato di apprendimento dell'alternanza adattato per la fMRI. Ai soggetti veniva presentata la foto di due identiche tazze rovesciate ed era stato detto loro che sotto una di esse vi era una pallina, che dovevano trovare sollevando una delle tazze. Il rinforzo (trovare la pallina) era stato programmato in modo che veniva dato solo se il soggetto dava risposte alternate, cioè, sollevare la tazza a sinistra dopo aver sollevato quella a destra in prove consecutive, e viceversa.

E' stato dimostrato che le prestazioni a questo compito dipendono dal funzionamento delle regioni della corteccia frontale.

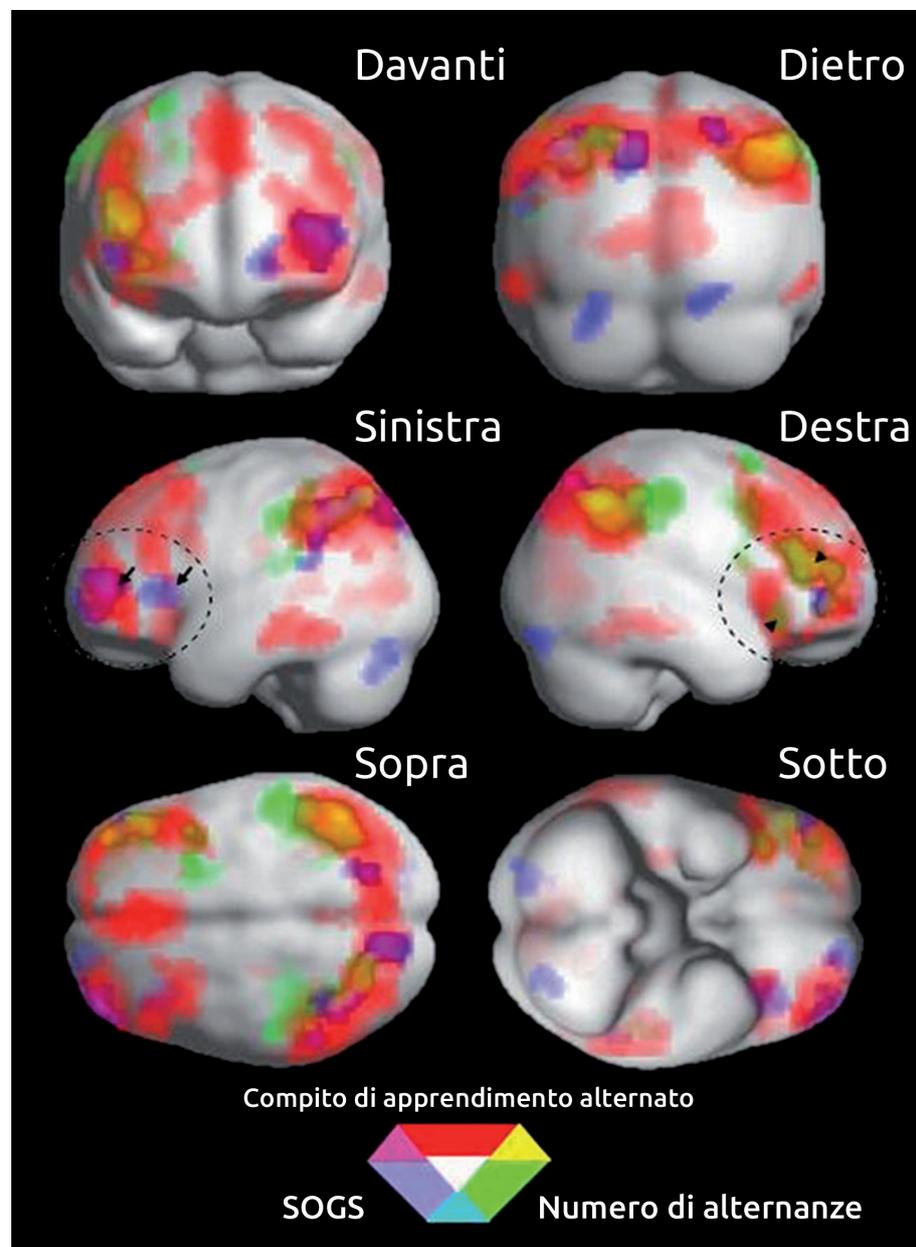
Dallo studio è emerso che le funzioni esecutive necessarie per eseguire il compito di ap-

Il gioco d'azzardo patologico può essere caratterizzato da cambiamenti neurocognitivi legati alla corteccia frontale

prendimento alternato sono state espresse come attivazione cerebrale in regioni frontali laterali e mediali, nonché in aree parietali ed occipitali. La correlazione del livello di attivazione cerebrale locale con le prestazioni al compito, è stata dimostrata nelle aree parietali, fronto-laterali e orbito-frontali. Il punteggio alto nel SOGS è stato associato all'attivazione specifica durante il compito nell'emisfero sinistro, in una certa misura nelle aree parietali e ancora più marcatamente nelle regioni frontali e orbito-frontali.

I dati preliminari di questo studio suggeriscono che il gioco d'azzardo patologico possa essere caratterizzato da specifici cambiamenti neurocognitivi legati alla corteccia frontale.

Figura 4 - Mappe di attivazione funzionale sulla base dei dati raccolti in dieci soggetti, resa su sei proiezioni di volume MRI. L'attivazione associata all'attività di apprendimento alternato (rosso) è divisa in 2 cluster: il posteriore, parieto-occipitale, e l'anteriore, frontale, che comprende il circuito orbito-frontale laterale. Sono state riscontrate nella corteccia frontale laterale destra delle aree in cui l'attivazione era positivamente correlata al numero di alternanze. L'attivazione era positivamente correlata alla gravità del gioco d'azzardo principalmente nella corteccia frontale sinistra. Fonte: Dannon PN et al., 2011.



I giocatori d'azzardo patologici sono caratterizzati dalla crescente preoccupazione relativamente al gioco, che li porta a trascurare stimoli, interessi e comportamenti che una volta erano di grande rilevanza personale. Per esplorare l'associazione tra questo ed il fatto che disfunzioni neurobiologiche nel circuito della ricompensa sono alla base del gioco patologico, De Greck e colleghi (2010) hanno svolto uno studio con 16 giocatori d'azzardo patologici senza terapia farmacologica e 12 soggetti di controllo sani. I ricercatori hanno utilizzato un paradigma di fMRI che includeva due diversi compiti: la valutazione della rilevanza personale e un compito di ricompensa che è servito come localizzatore funzionale.

In figura 5 si vede che il gruppo statistico di secondo livello per il contrasto "vincita" > "perdita" ha rivelato attivazioni nel nucleo accumbens (NACC) sinistro e destro e nel putamen ventrale sinistro. Le immagini all'estrema sinistra mostrano il contrasto-t calcolato con SPM2, un software di analisi del segnale fMRI.

Nel NACC sinistro (Figura 5a) è stata riscontrata una media più alta nel segnale fMRI per gli eventi vincita rispetto agli eventi perdita, nei soggetti sani e nei giocatori patologici. Inoltre, è stata osservata una deattivazione significativamente maggiore nei soggetti di controllo rispetto ai giocatori patologici durante gli eventi perdita. Una differenziazione neuronale tra gli eventi alta e bassa rilevanza personale è stata osservata solo nei soggetti sani ma non nei giocatori patologici. Inoltre, i giocatori patologici hanno mostrato una diminuzione nell'intensità del segnale durante gli eventi di alta rilevanza personale.

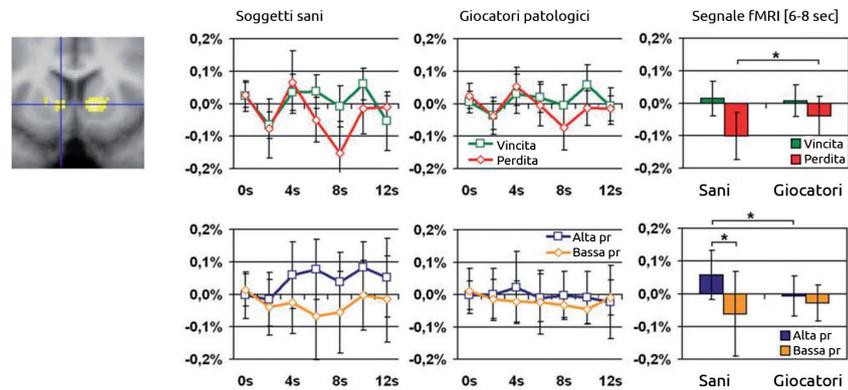
Nel NACC destro (Figura 5b) è stata individuata una media più alta nel segnale di fMRI per gli eventi vincita rispetto agli eventi perdita, nei soggetti sani e nei giocatori patologici. Una differenziazione neuronale tra rilevanza personale alta e bassa è stata osservata solo nei soggetti sani e non nei giocatori patologici. Inoltre, i giocatori patologici hanno mostrato una diminuzione dell'attività neurale durante gli eventi di alta rilevanza personale. Nel putamen ventrale sinistro (Figura 5c) è stata trovata una media superiore nel segnale fMRI per gli eventi vincita rispetto agli eventi perdita in entrambi i gruppi di soggetti. Inoltre, durante gli eventi perdita è stata osservata una deattivazione maggiore nei soggetti di controllo rispetto ai giocatori. Una differenziazione neuronale tra gli eventi di alta e bassa rilevanza personale è stata osservata solo nei soggetti sani. La media del segnale di fMRI per la rilevanza personale era significativamente minore per i giocatori patologici rispetto ai soggetti sani.

In conclusione, nei giocatori patologici è stata riscontrata una diminuita deattivazione durante eventi di perdita monetaria in alcune delle aree importanti coinvolte nella ricompensa: il nucleo accumbens di sinistra ed il putamen di sinistra. Inoltre, mentre i giocatori vedevano stimoli di grande rilevanza personale, i ricercatori hanno trovato una diminuita attività neurale in tutte le aree importanti nella ricompensa, rispetto ai soggetti di controllo.

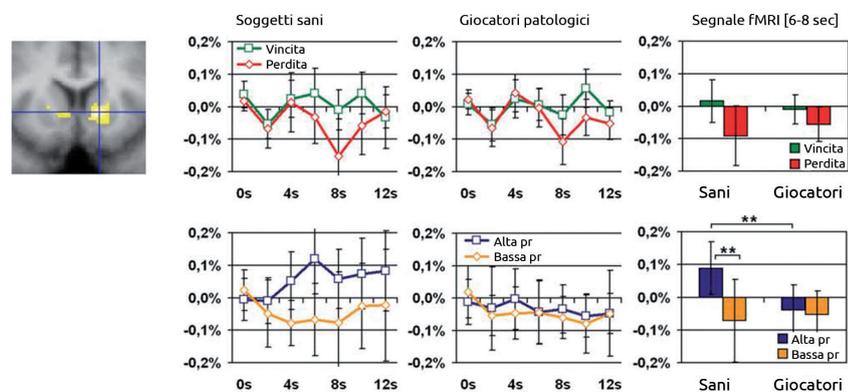
Questo studio ha dimostrato per la prima volta un'alterata attività neuronale nel circuito della ricompensa durante la visione di stimoli con rilevanza personale nei giocatori d'azzardo patologici. Gli autori sostengono che questi risultati potrebbero fornire nuove informazioni sulle basi neurobiologiche della preoccupazione del gioco d'azzardo nei giocatori patologici.

Figura 5 - Attivazioni e cambiamenti nel segnale fMRI nelle aree della ricompensa durante la ricompensa e la rilevanza personale. Fonte: de Greck M et al., 2010.

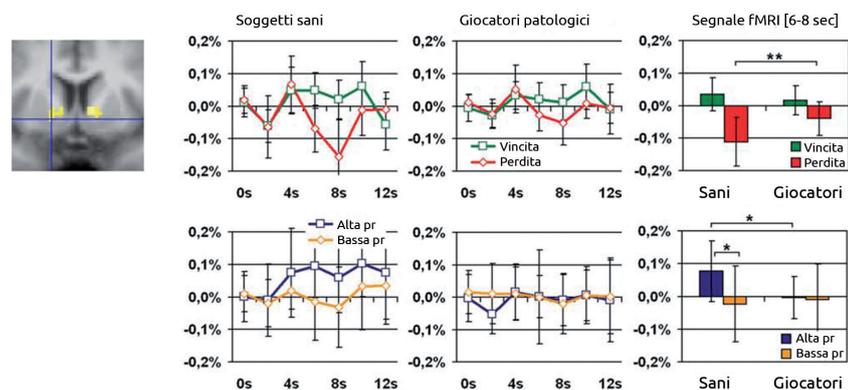
a) NACC sinistro [-12, 10, 4]



b) NACC destro [14, 12, 2]



c) Putamen sinistro [-18, 6, -4]



I correlati neurali della valutazione del rischio e dell'elaborazione della ricompensa in giocatori d'azzardo occasionali e problematici

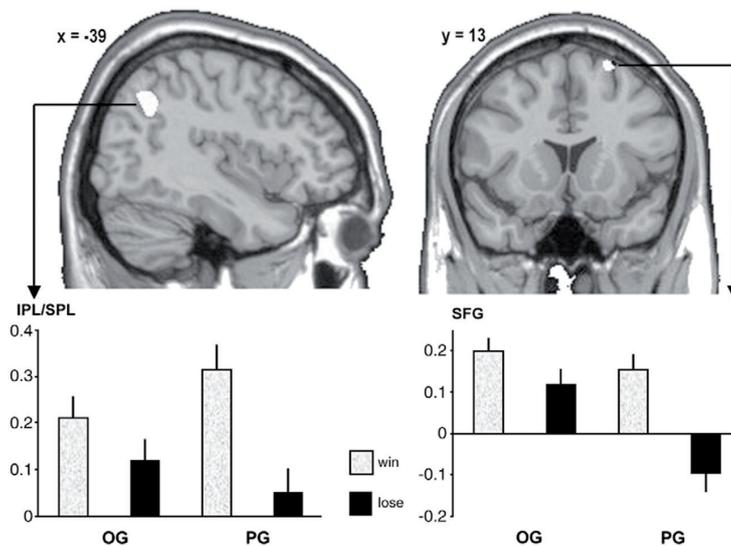
Miedl e colleghi (2010) hanno studiato con la fMRI i correlati neuronal della valutazione del rischio e dell'elaborazione della ricompensa in 12 giocatori d'azzardo occasionali (maschi, range 25-49 anni) e 12 giocatori problematici (maschi, range 29-57 anni), durante un gioco quasi-realistico di blackjack. I soggetti dovevano decidere se scegliere o non scegliere una carta in situazioni di blackjack ad alto o basso rischio.

Sebbene entrambi i gruppi non differivano nei dati comportamentali, il segnale BOLD nei giocatori problematici e in quelli occasionali era significativamente diverso nelle aree talamiche, frontali-inferiori e temporali-superiori. Mentre i giocatori patologici hanno mostrato un consistente aumento del segnale durante le situazioni molto rischiose ed una

diminuzione nelle situazioni a basso rischio, i giocatori occasionali hanno presentato un pattern opposto.

Entrambi i gruppi hanno mostrato un aumento dell'attività nello striato ventrale e nel cingolato posteriore durante l'elaborazione della ricompensa. Inoltre, i giocatori problematici hanno mostrato un distinto modello di attivazione fronto-parietale che si pensa possa riflettere un network di memoria della dipendenza indotta da stimoli, che è stata innescata dagli stimoli correlati al gioco d'azzardo.

Figura 6 - Pattern di attivazione e cambiamenti nella percentuale di segnale che risultano dal contrasto tra la condizione di vincita vs. perdita nei giocatori problematici vs. giocatori occasionali nel lobo parietale inferiore/lobo parietale superiore (IPL/SPL), e giro frontale superiore (SFG). Fonte: Miedl SF et al., 2010.



Van Holst e collaboratori (2012) hanno indagato per la prima volta la risposta neurale durante le aspettative di ricompensa o di perdita in giocatori d'azzardo patologici.

I ricercatori hanno utilizzato un paradigma di fMRI per investigare la ricompensa dissociabile e le aspettative legate alla perdita, con varie probabilità di vincere o perdere diverse quantità di denaro, in 15 soggetti con problemi di gioco d'azzardo e 16 soggetti di controllo sani.

Dai risultati è emerso che rispetto ai soggetti di controllo, i giocatori hanno mostrato un'attivazione più forte nello striato ventrale bilaterale alle prove da 5 euro rispetto a quelle da 1 euro. I giocatori hanno mostrato anche una maggior attivazione nello striato ventrale bilaterale e nella corteccia orbitofrontale sinistra, associata con i valori attesi legati al guadagno.

Inoltre, le analisi di regressione hanno indicato una correlazione altamente significativa tra i punteggi della gravità del gambling e l'attivazione dell'amigdala destra, associata con la codifica dei valori attesi legati al guadagno. Non sono state trovate differenze significative tra i gruppi nell'attivazione cerebrale per i valori attesi legati alla perdita.

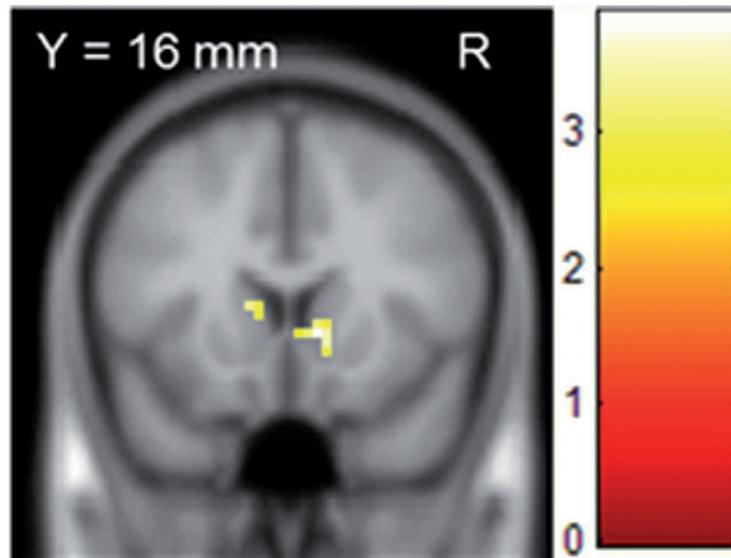
In conclusione, rispetto ai soggetti di controllo, i giocatori patologici mostrano maggiore attività nel sistema di ricompensa durante l'aspettativa della ricompensa, mentre non sono state osservate differenze tra i due gruppi nel sistema di valori della perdita. Inoltre, la correlazione negativa tra gravità del gioco d'azzardo e attivazione dell'amigdala nella codifica dei valori attesi del guadagno, suggeriscono che i giocatori più gravi abbiano meno proba-

Aumento anomalo della codifica dell'aspettativa di ricompensa nei giocatori d'azzardo

bilità di essere a rischio avverso durante il gioco d'azzardo.

Questo studio fornisce evidenza che i giocatori problematici sono caratterizzati da un aumento anomalo della codifica dell'aspettativa di ricompensa, che possono renderli troppo ottimistici sui risultati del gioco.

Figura 7 - Attivazione durante l'anticipazione della ricompensa monetaria sovrapposta ad un modello di immagine di RM pesata in T1 con $p < 0.001$ (non corretto). Confrontati con i soggetti di controllo, i giocatori problematici hanno mostrato dei cambiamenti nel segnale BOLD nello striato ventrale bilaterale quando aspettavano una vincita di 5 euro rispetto ad una vincita di 1 euro. R, lato destro del cervello. Fonte: van Holst RJ et al., 2012.



Conclusioni sugli studi con fMRI

Anche se controversi, gli studi con fMRI sui giocatori patologici hanno evidenziato la presenza di disfunzioni in diverse aree cerebrali che possono influenzare tre distinte aree di comportamento: le aspettative, che riflettono sia la previsione di ricompensa basata sulle probabilità osservate sia il rinforzo associato ad uno stimolo; la compulsione, che implica l'applicazione ripetitiva di una strategia comportamentale, nonostante la mancanza dell'associazione di ricompensa con lo stimolo; il processo decisionale, che richiede il bilanciamento delle aspettative contro le ricompense stimolo-associate o le probabilità rinforzanti (Conversano C et al., 2012).

Sono necessari ulteriori studi che comprendano gruppi più numerosi di soggetti e che prendano in considerazione la comorbidità con altri disturbi, prima di poter trarre conclusioni certe.

2.2 Studi con PET

Il rilascio di dopamina potrebbe essere coinvolto nel processo decisionale sia adattivo che maladattivo

Si ritiene che il sistema dopaminergico influenzi il comportamento nel gioco d'azzardo patologico. In particolare, il rilascio di dopamina nello striato ventrale sembra influenzare il processo decisionale in questo disturbo (Linnet J et al., 2011).

Lo studio di Linnet e collaboratori (2011) ha esaminato il rilascio di dopamina nello striato ventrale in relazione alle prestazioni al gioco d'azzardo nello Iowa Gambling Task (IGT), in 16 giocatori patologici e 14 soggetti di controllo sani.

I ricercatori hanno utilizzato la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) per misurare i

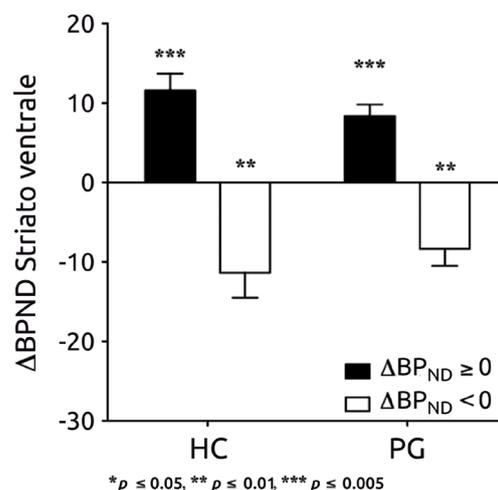
potenziali legami della [11C] raclopride ai recettori della dopamina D2/3 durante la condizione iniziale e durante il gioco d'azzardo.

Gli studiosi avevano ipotizzato che la diminuzione dei potenziali legami della raclopride nello striato ventrale durante il gioco d'azzardo (indicante il rilascio di dopamina) sarebbe stata associata a più alte performance all'IGT nei soggetti sani ed a prestazioni più basse nei giocatori patologici.

I risultati hanno mostrato che i giocatori d'azzardo patologici con rilascio di dopamina nel corpo striato ventrale hanno avuto una performance all'IGT significativamente inferiore rispetto ai soggetti di controllo. Inoltre, il rilascio di dopamina è stato associato a prestazioni significativamente più alte all'IGT nei soggetti sani e a prestazioni significativamente più basse nei giocatori patologici.

Vi è dunque un'associazione inversa tra la neurotrasmissione dopaminergica e la performance all'IGT nei giocatori d'azzardo patologici e nei soggetti sani. Questi risultati suggeriscono che il rilascio di dopamina sia coinvolto nel processo decisionale sia adattivo che maladattivo. Queste scoperte possono contribuire ad una migliore comprensione delle disfunzioni dopaminergiche nel gioco d'azzardo patologico e nella dipendenza da droghe.

Figura 8 - Cambiamenti nei potenziali di legame nello striato ventrale dei giocatori patologici e dei soggetti di controllo. Nei giocatori patologici la diminuzione del potenziale di legame nello striato ventrale differisce significativamente rispetto al basale ($\Delta BP_{ND} \neq 0$, $n = 8$, barra nera) come fa l'aumento del potenziale di legame ($\Delta BP_{ND} < 0$, $n = 8$, barra bianca). Nei soggetti sani la diminuzione del potenziale di legame è significativamente diverso dal basale ($\Delta BP_{ND} \neq 0$, $n = 5$, barra nera), come lo è l'aumento del potenziale di legame ($\Delta BP_{ND} < 0$, $n = 9$, barra bianca). L'ordinata mostra il cambiamento nel potenziale di legame, mentre le barre di errore indicano le medie dell'errore standard. I simboli stella (*) indicano i valori p in confronto al basale. Fonte: Linnet J et al., 2011.



Si presume che il comportamento umano di ricerca della ricompensa nel gioco d'azzardo, specialmente nel gioco d'azzardo patologico, sia modulato dalla dopamina del cervello. Joutsa e colleghi (2012) hanno studiato, attraverso la PET, il rilascio di dopamina nello striato durante un paradigma di gioco d'azzardo con una versione computerizzata di slot machine. Un campione di 24 soggetti maschi con e senza diagnosi di gioco d'azzardo patologico sono stati sottoposti a 3 scansioni con la PET, e sono stati valutati gli effetti sul rilascio di dopamina dei vari esiti del gioco d'azzardo (alta-ricompensa e bassa-ricompensa vs. compito di controllo). Dai risultati è emerso che la dopamina nello striato è stata rilasciata in entrambi i gruppi durante il compito con alta ricompensa, ma anche in quello con bassa

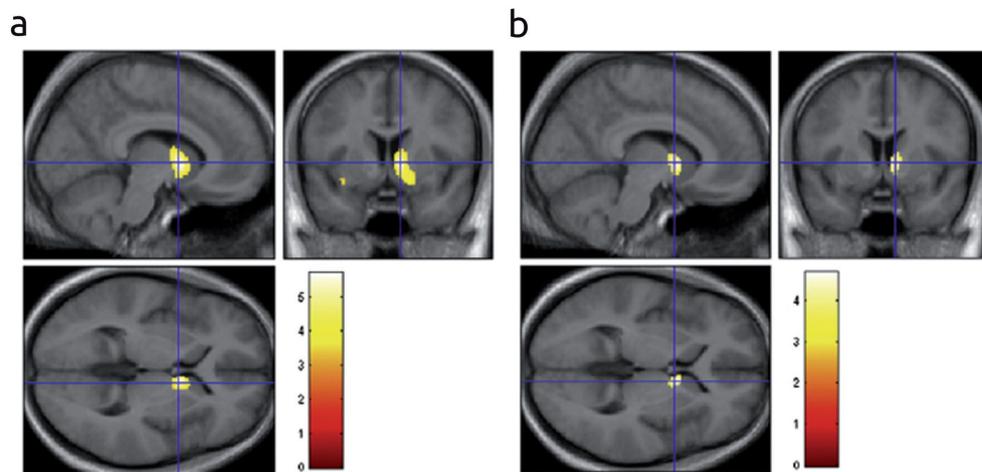
Il rilascio di dopamina nel sistema mesolimbico è connesso alla gravità dei sintomi nel gioco d'azzardo patologico

Il rilascio di dopamina nel sistema mesolimbico è connesso alla gravità dei sintomi nel gioco d'azzardo patologico

ricompensa. Il rilascio di dopamina durante il compito a bassa ricompensa era localizzato nella parte associativa del nucleo caudato. Durante il compito ad alta ricompensa, l'effetto è stato osservato anche nello striato ventrale e l'entità del rilascio di dopamina è stato associato con il parallelo "high" del gioco d'azzardo. Inoltre, c'era una correlazione positiva tra il rilascio di dopamina durante il compito con bassa ricompensa e quello con alta ricompensa. Non c'erano differenze generali tra i giocatori patologici e i soggetti di controllo nell'entità di dopamina rilasciata. Tuttavia, nei giocatori patologici il rilascio di dopamina correlava positivamente con la gravità dei sintomi del gambling.

In conclusione, la dopamina viene rilasciata nello striato durante il gioco d'azzardo a prescindere dal risultato del gioco. Ciò suggerisce che la sola aspettativa o previsione di ricompensa sia sufficiente per indurre cambiamenti dopaminergici. Sebbene il rilascio di dopamina durante il gioco d'azzardo con le slot machine sia comparabile tra i giocatori patologici e i soggetti di controllo, una maggiore gravità dei sintomi del gambling è stata associata con una maggiore risposta dopaminergica. Quindi, poiché la teoria della carenza di dopamina nella ricompensa predice la ridotta risposta di dopamina mesolimbica al gioco d'azzardo nelle persone con dipendenza dal gioco, questi risultati mettono in dubbio la validità dell'ipotesi ipodopaminergica nel gambling patologico.

Figura 9 - Rilascio di dopamina durante il gioco d'azzardo. a, b. Aree di minor potenziale di legame della [¹¹C]raclopride. Le barre con la scala di colori dal rosso al giallo indicano i corrispondenti valori T. a. Effetto condizione, alta-ricompensa versus scansione di controllo, picco statistico di voxel a (-10 4 2), T_{max}=5.71, cluster di 322 voxels=2576 mm³, FWE-corretto P=0.002. b. Effetto condizione, (bassa-ricompensa versus scansione di controllo), picco statistico di voxel a (-10 4 2), T_{max}=4.68, cluster di 95 voxels=760 mm³, FWE-corretto P=0.043. Fonte: Joutsa J et al., 2012.



2.3 Gambling ed elettroencefalografia

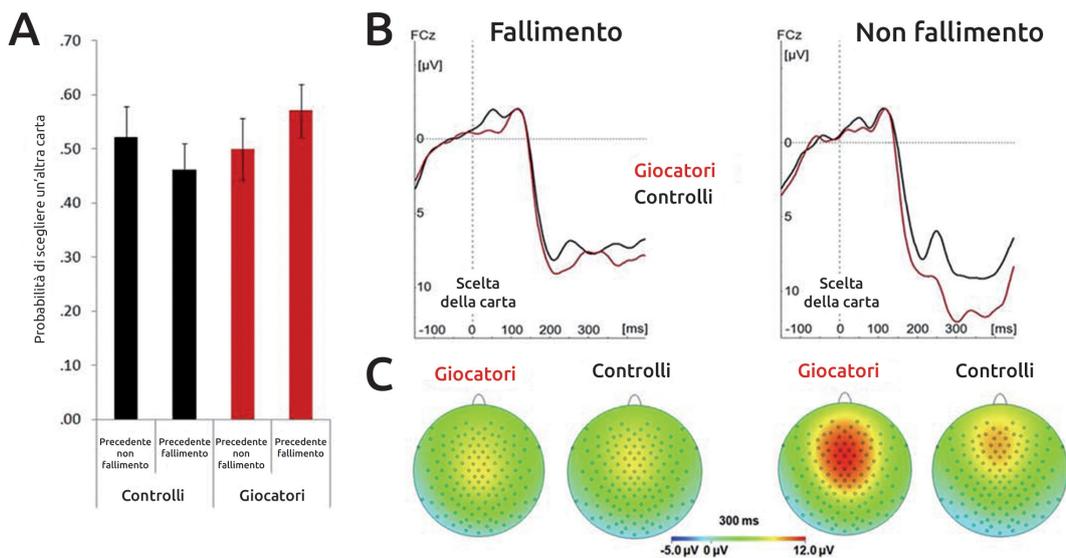
Recenti studi hanno cominciato ad esaminare le basi neurofisiologiche del gambling patologico. Hewig e colleghi (2010) hanno registrato l'elettroencefalogramma mentre 20 giocatori problematici e 21 soggetti di controllo svolgevano una versione computerizzata di Black Jack. Ai partecipanti è stato chiesto di decidere i punteggi tra 11 e 21, ossia se volevano prendere un'altra carta per arrivare più vicino a 21 rispetto all'avversario (simulato dal computer) o di non prendere un'altra carta per evitare di andare oltre il 21.

Al punteggio critico di 16, i giocatori problematici hanno deciso più spesso di scegliere ancora una carta nonostante le perdite dovute al superamento della precedente prova, men-

tre i soggetti di controllo hanno deciso più spesso di fermarsi per non rischiare di perdere. Inoltre, i giocatori problematici hanno mostrato maggiori ampiezze positive nei potenziali evento-relati legate alla ricompensa rispetto ai soggetti di controllo, dopo le decisioni di scelta andate a buon fine quando erano a 16 punti. Lo studio fornisce la prova sperimentale che nei giocatori d'azzardo esiste una propensione comportamentale ad assumere alto rischio, correlabile con variazioni nei potenziali evento-relati cerebrali. Questi risultati suggeriscono che i comportamenti ad alto rischio nei giocatori problematici sono associati ad un'aumentata risposta neurale legata alla ricompensa dei successi ottenuti, anche se statisticamente infrequenti.

Gli autori hanno, quindi, trovato l'evidenza diretta dell'esistenza di un deficit comportamentale accompagnato da una deviazione neurofunzionale in un contesto realistico di gioco come il Black Jack.

Figura 10 - Risposte comportamentali ed elettrofisiologiche dei giocatori d'azzardo problematici e dei soggetti di controllo sani nel compito di Black Jack. (A) Probabilità di scegliere un'altra carta dopo aver raggiunto il punteggio di 16 ad una precedente prova con o senza superamento dei 21 punti, per i due gruppi. (B) Le risposte nei potenziali evento-relati registrati dall'elettrodo FCz per le prove in cui i soggetti, a 16 punti, hanno scelto e o meno superato il 21. Il Tempo 0 rappresenta il tempo in cui è stata presentata la carta scelta. (C) La topografia dell'attività registrata dallo scalpo a 300 ms dopo la presentazione della carta scelta per i due gruppi (gamblers e controlli) e i due risultati (superato il 21 e non superato il 21). Fonte: Hewig J et al., 2010.



Il gioco d'azzardo problematico (PG) è sempre più concepito come una dipendenza simile all'uso di sostanze, piuttosto che ad un disturbo del controllo degli impulsi, ma il meccanismo della dipendenza rimane poco chiaro. Indagini di neuroimaging hanno sostenuto l'ipotesi di un "deficit di ricompensa" nei giocatori patologici, suggerendo una riduzione della risposta al gioco d'azzardo, in particolare nello striato. Lo studio di Oberg e colleghi (2011) riporta la prova elettrofisiologica di una risposta ipersensibile al feedback nel gioco d'azzardo dei giocatori problematici. Precedenti ricerche su partecipanti sani hanno dimostrato che il feedback durante le attività del gioco innesca risposte neurali stereotipate tra cui la negatività medio-frontale feedback-correlata (FRN), la P300 feedback-correlata, e un aumento nella potenza della banda theta (4-8 Hz) indotta. I ricercatori hanno testato la teoria che l'elaborazione di un feedback anormale caratterizzi l'attività cerebrale nei giocatori problematici durante il gioco. L'EEG è stato registrato in giocatori d'azzardo auto-riferiti

Deficit di
ricompensa nei
giocatori patologici

e in non giocatori, durante la prestazione ad una versione computerizzata dello Iowa Gambling Task. Il feedback sul risultato (vincita vs perdita) ha innescato una FRN in entrambi i gruppi, ma nei giocatori d'azzardo questa è stata preceduta da una precoce latenza fronto-centrale ipersensibile alla differenza nel feedback. Questa FRN precoce è stata correlata con la gravità del gioco d'azzardo ed è stata localizzata nella corteccia frontale mediale utilizzando la source di imaging distribuita (CLARA). I giocatori d'azzardo differivano anche nelle risposte al rischio, mostrando una componente P300 smussata e meno potenza nell'EEG nella banda theta. Lo studio suggerisce un'interpretazione più sfumata delle carenze nella ricompensa dei giocatori patologici. Per alcuni aspetti del funzionamento cerebrale, i giocatori possono manifestare un'ipersensibilità al feedback della ricompensa più simile alla sensibilizzazione alla droga che alla carenza di ricompensa. Questi risultati suggeriscono anche che il cervello neurologicamente normale utilizza sistemi dissociabili nell'elaborazione del feedback di attività in cui è richiesto di prendere decisioni rischiose.

Figura 11 - Immagini della fonte EEG utilizzando l'algoritmo CLARA per localizzare il generatore/i della FRN precoce nei giocatori nella corteccia mediofrontale. Il generatore/i della FRN tardiva, sia nei soggetti di controllo che nei giocatori, è localizzato in aree simili. Fonte: Oberg S et al., 2011.

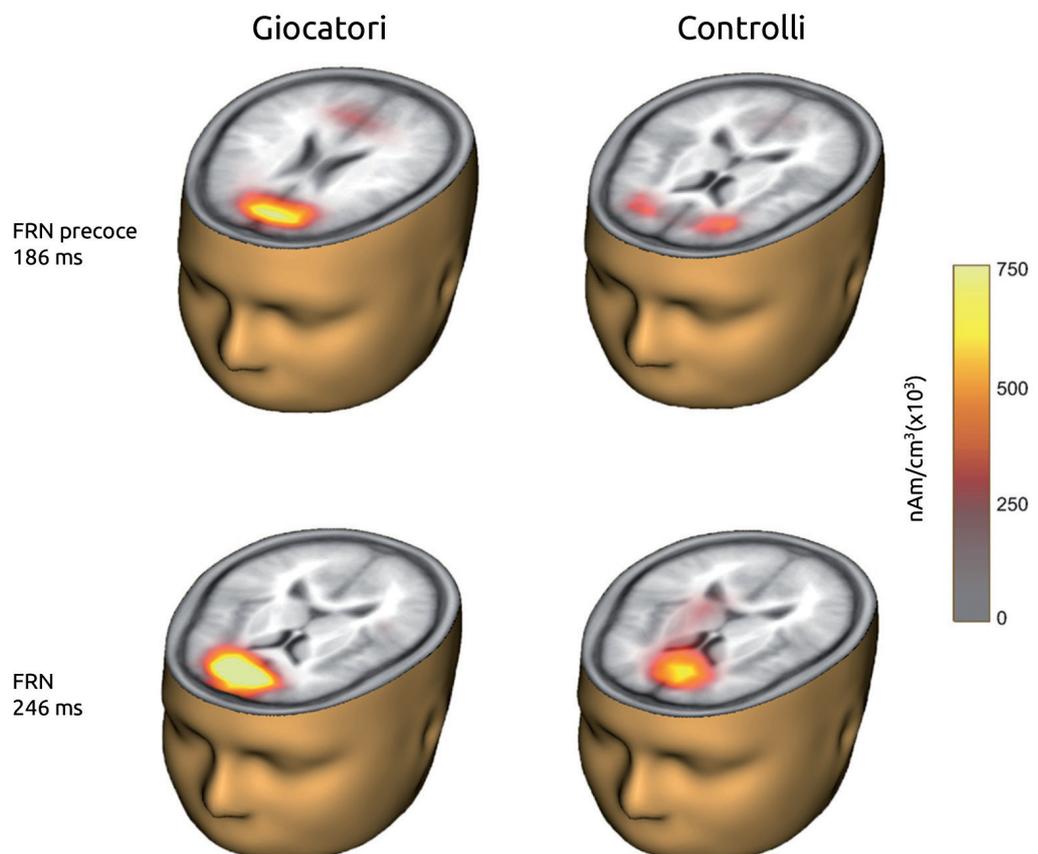
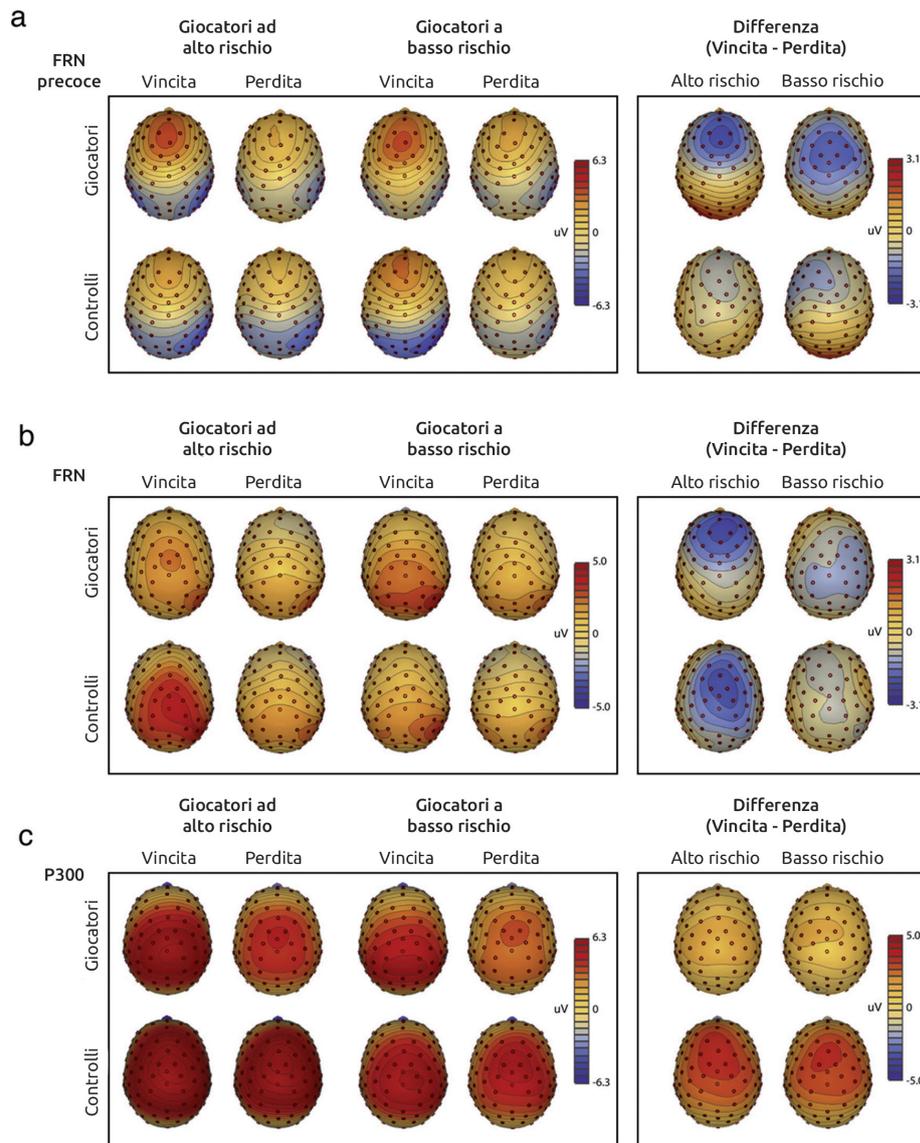


Figura 12 - Grafici topografici che mostrano la distribuzione dell'attività elettrica per tutte le condizioni a (A) 186 ms (FRN precoce), (B) 246 ms (FRN) and (C) 330 ms (P300). Fonte: Oberg S et al., 2011.



3. Neuroimaging strutturale sul gioco d'azzardo patologico

Vari studi di Risonanza Magnetica (MRI) hanno mostrato anomalie nell'integrità della materia bianca cerebrale in persone con dipendenza da sostanze stupefacenti (Pfefferbaum A et al., 2009; Lane S et al., 2010). Joutsa e i suoi colleghi (2011) hanno recentemente pubblicato uno studio che ha indagato questo aspetto anche nel gioco d'azzardo patologico. I ricercatori hanno esaminato eventuali modifiche dei volumi di materia bianca e grigia nel cervello, e l'integrità della sostanza bianca degli assoni, in giocatori d'azzardo patologici rispetto ad un gruppo di controllo. Ventiquattro soggetti maschi (dodici con diagnosi di gioco d'azzardo patologico e altrettanti volontari sani) sono stati sottoposti a scansioni di RM encefalica.

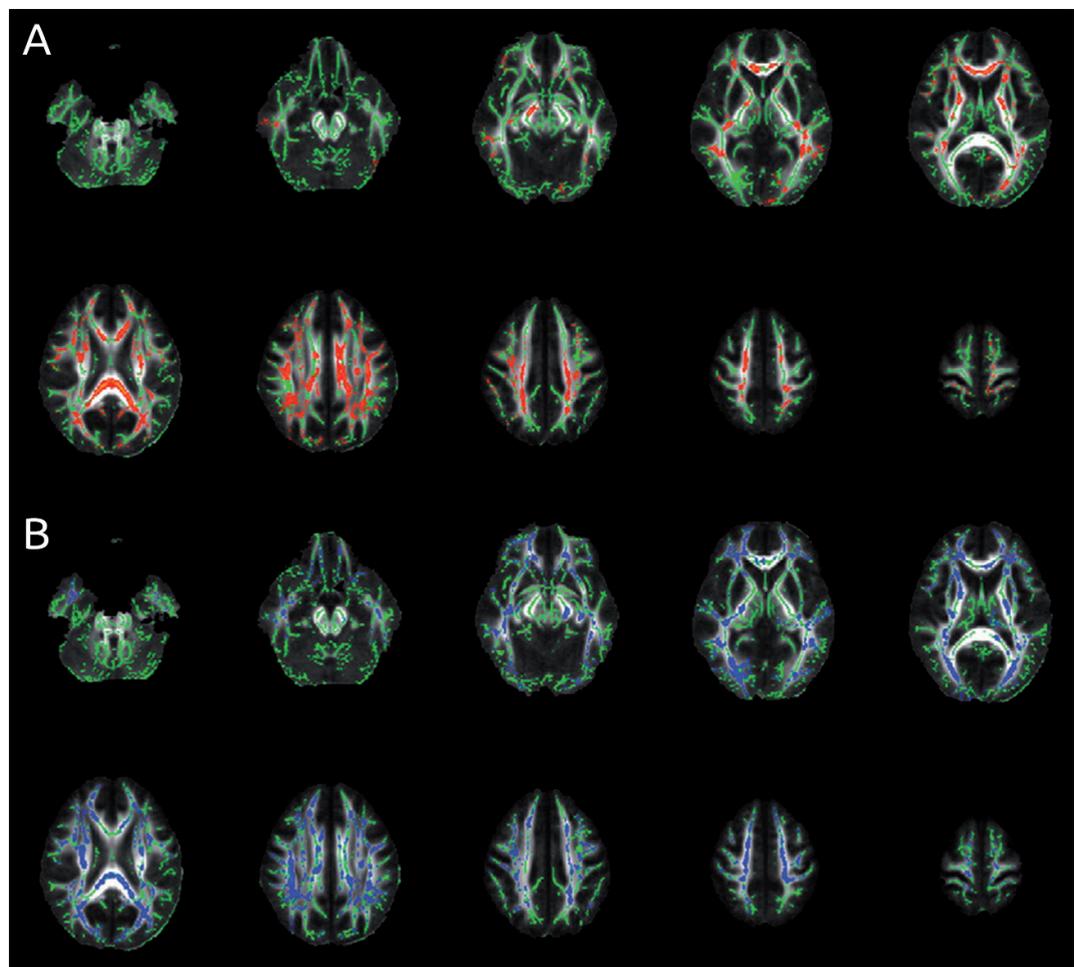
Nei giocatori d'azzardo è stata osservata una diffusa riduzione dell'integrità della materia bianca in diverse regioni del cervello, tra cui il corpo calloso e il cingolo. Dai dati non sono

Il gambling patologico è stato associato ad una diffusa riduzione dell'integrità della sostanza bianca

state trovate, invece, differenze volumetriche nella materia grigia o bianca tra i giocatori d'azzardo e i soggetti di controllo.

I risultati di questo studio suggeriscono che la dipendenza da gioco d'azzardo risulta associata ad un'estesa riduzione dell'integrità di diversi tratti della sostanza bianca cerebrale. Questa diffusa anomalia riscontrata ricorda molto i risultati di precedenti studi su soggetti con dipendenza da sostanze (Pfefferbaum A et al., 2009; Lane S et al., 2010), suggerendo una connessione tra la dipendenza chimica e quella comportamentale.

Figura 13 - Differenze di gruppo nei parametri di diffusione. La struttura dei principali tratti della sostanza bianca cerebrale (evidenziata in verde) nel campione studiato viene sovrapposta alla mappa dell'anisotropia frazionaria media (FA). Differenze di gruppo statisticamente significative dei (A) valori più bassi di FA e (B) valori maggiori di diffusione media (MD) nei giocatori d'azzardo patologici rispetto ai controlli. La scala rosso-gialla in (A) rappresenta valori di P 0,05-0,005 e la scala azzurra-blu (B) rappresenta valori di P 0,05-0,006. Fonte: Joutsa J et al., 2011.



4. Conclusioni

Leeman e colleghi (2011) della Yale University School of Medicine hanno pubblicato molto recentemente una review che evidenzia come i comportamenti impulsivi e compulsivi rivestano un ruolo centrale per la comprensione della dipendenza da gioco d'azzardo. Questo lavoro ha analizzato i dati emersi dagli studi presenti in letteratura, ed i risultati sugge-

riscono numerose somiglianze rispetto ai processi decisionali relativi alla valutazione dei rischi/benefici, alle scelte e alle risposte impulsive che accomunano i giocatori d'azzardo con i tossicodipendenti. Tuttavia, questi ultimi sembrano essere caratterizzati da maggiori difficoltà di attenzione e di svolgimento del compito rispetto ai giocatori patologici, che si distinguono invece per la perseveranza della risposta. Le regioni cerebrali coinvolte sembrerebbero le medesime, in particolare la corteccia frontale, lo striato e l'insula. In entrambe le dipendenze sembrano essere coinvolti i sistemi dopaminergico e serotoninergico. L'analisi dei livelli di coinvolgimento delle diverse aree cerebrali correlate all'impulsività e alla compulsività necessita di studi più approfonditi, mostrando sia le somiglianze sia le differenze tra le due patologie. In conclusione, secondo i ricercatori la comprensione dei tratti comuni alle due patologie potrebbe facilitare lo sviluppo di trattamenti per la cura delle dipendenze, mentre la comprensione delle differenze potrebbe permettere lo sviluppo di terapie specifiche. Infine, i tratti individuali di impulsività e compulsività possono rappresentare importanti target endofenotipici per le strategie di prevenzione e trattamento. Ad oggi mancano ancora risultati neurobiologici definitivi sullo studio di questa patologia e l'attuale trattamento farmacologico del gioco d'azzardo è stato guidato dalle analogie dei disturbi da gioco patologico con la tossicodipendenza, e i disturbi dello spettro ossessivo-compulsivo o altre condizioni di comorbidità psichiatrica (Conversano C et al., 2012). Al fine di sviluppare efficaci strategie di trattamento è necessaria, però, una comprensione più profonda dei correlati biologici del gioco d'azzardo patologico.

Bibliografia

1. Clark L, Lawrence AJ, Astley-Jones F, et al. Gambling nearmisses enhance motivation to gamble and recruit win-related brain circuitry. *Neuron* 2009, 61:481–490.
2. Conversano C, Marazziti D, Carmassi C, et al. Pathological gambling: a systematic review of biochemical, neuroimaging, and neuropsychological findings. *Harv Rev Psychiatry*. 2012 May;20(3):130-48.
3. Dannon PN, Kushnir T, Aizer A, Gross-Isseroff R, Kotler M, Manor D Alternation learning in pathological gamblers: an fMRI Study. *Brain Imaging and Behavior* (2011) 5:45–51
4. de Greck M, Enzi B, Prösch U, Gantman A, Tempelmann C, Northoff G. Decreased neuronal activity in reward circuitry of pathological gamblers during processing of personal relevant stimuli. *Hum Brain Mapp*. 2010 Nov;31(11):1802-12.
5. de Ruiter MB, Veltman DJ, Goudriaan AE, et al. Response perseveration and ventral prefrontal sensitivity to reward and punishment in male problem gamblers and smokers. *Neuropsychopharmacology* 2009, 34:1027–1038.
6. Goudriaan AE, de Ruiter MB, van den Brink W, et al. Brain activation patterns associated with cue reactivity and craving in abstinent problem gamblers, heavy smokers and healthy controls: an fMRI study. *Addict Biol* 2010 15, 491–503
7. Hewig J, Kretschmer N, Trippe RH, Hecht H, Coles MG, Holroyd CB, Miltner WH. Hypersensitivity to reward in problem gamblers. *Biol Psychiatry*. 2010 Apr 15;67(8):781-3.
8. Joutsa J, Johansson J, Niemelä S, Ollikainen A, Hirvonen MM, Piepponen P, Arponen E, Alho H, Voon V, Rinne JO, Hietala J, Kaasinen V. Mesolimbic dopamine release is linked to symptom severity in pathological gambling. *Neuroimage*. 2012 May 1;60(4):1992-9.
9. Joutsa J, Saunavaara J, Parkkola R, Niemelä S, Kaasinen V. Extensive abnormality of brain white matter integrity in pathological gambling, *Psychiatry Research: Neuroimaging* (2011)
10. Leeman RF, Potenza MN. Similarities and differences between pathological gambling and substance use disorders: a focus on impulsivity and compulsivity, *Psychopharmacology* 2011, pp. 1-22.
11. Lane, S., Steinberg, J., Ma, L., Hasan, K., Kramer, L., Zuniga, E., Narayana, P., Moeller, F., 2010. Diffusion tensor imaging and decision making in cocaine dependence. *PLoS One* 5, e11591.
12. Linnet J, Møller A, Peterson E, Gjedde A, Doudet D. Inverse association between dopaminergic neurotransmission and Iowa Gambling Task performance in pathological gamblers and healthy controls. *Scand J Psychol*. 2011 Feb;52(1):28-34.
13. Miedl SF, Fehr T, Meyer G, et al.: Neurobiological correlates of problem gambling in a quasi-realistic blackjack scenario as revealed by fMRI. *Psychiatry Res* 2010, 181:165–173.
14. Oberg SA, Christie GJ, Tata MS. Problem gamblers exhibit reward hypersensitivity in medial frontal cortex during gambling. *Neuropsychologia*. 2011 Nov;49(13):3768-75.
15. Pfefferbaum, A., Rosenbloom, M., Rohlfing, T., Sullivan, E., 2009. Degradation of association and projection white matter systems in alcoholism detected with quantitative fiber tracking. *Biological Psychiatry* 65, 680–690.
16. van Holst RJ, van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE. *Brain Imaging Studies in Pathological Gambling*



- Curr Psychiatry Rep (2010) 12:418–425
17. van Holst RJ, Veltman DJ, Büchel C, van den Brink W, Goudriaan AE. Distorted expectancy coding in problem gambling: is the addictive in the anticipation? *Biol Psychiatry*. 2012 Apr 15;71(8):741-8.
 18. Potenza MN, Steinberg MA, Skudlarski P, et al. Gambling urges in pathological gambling: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60: 828–36.
 19. PotenzaMN, Leung HC, Blumberg HP, et al. An FMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *Am J Psychiatry* 2003;160:1990–4. Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Glascher J, Büchel C.
 20. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci* 2005;8:147–8.
 21. CrockfordDN, Goodyear B, Edwards J,Quickfall J, el-Guebaly N. Cue-induced brain activity in pathological gamblers. *Biol Psychiatry* 2005;58:787–95.
 22. de Ruiter MB, Oosterlaan J, Veltman DJ, van den Brink W, Goudriaan AE. Similar hyporesponsiveness of the dorsomedial prefrontal cortex in problem gamblers and heavy smokers during an inhibitory control task. *Drug Alcohol Depend*. 2012 Feb 1;121(1-2):81-9.
 23. Kertzman S, Lidogoster H, Aizer A, Kotler M, Dannon PN. Risk-taking decisions in pathological gamblers is not a result of their impaired inhibition ability. *Psychiatry Res*. 2011 Jun 30;188(1):71-7.
 24. Chase HW, Clark L. Gambling severity predicts midbrain response to near-miss outcomes. *J Neurosci*. 2010 May 5;30(18):6180-7.
 25. Linnet J, Møller A, Peterson E, Gjedde A, Doudet D. Dopamine release in ventral striatum during Iowa Gambling Task performance is associated with increased excitement levels in pathological gambling. *Addiction*. 2011 Feb;106(2):383-90.
 26. Linnet J, Peterson E, Doudet DJ, Gjedde A, Møller A. Dopamine release in ventral striatum of pathological gamblers losing money. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 Oct;122(4):326-33.