

13. Gambling e neuroimaging

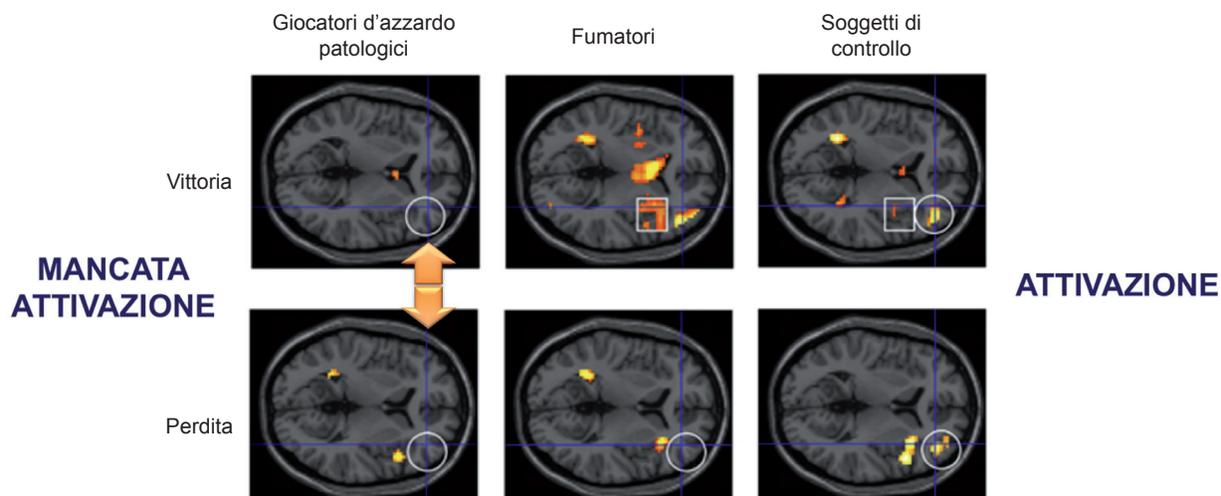
Già in passato sono stati eseguiti vari studi di *brain imaging* (Potenza 2003, Best 2002, New 2002) che, utilizzando le tecniche di *neuroimaging*, hanno scientificamente documentato che i pazienti affetti da gioco d'azzardo patologico, sottoposti a stimolo visivo evocativo il gioco d'azzardo, avevano un risveglio dell'impulso al gioco con attivazione di alcune aree cerebrali con coesistenza di una diminuzione dell'attività della corteccia prefrontale ventro-mediale e conseguente deficit del controllo degli impulsi e dei processi decisionali.

Date le somiglianze tra *gambling* patologico e dipendenza da droghe, la ricerca nel *neuroimaging* sul gioco d'azzardo patologico ha fatto assunti e utilizzato paradigmi simili a quelli usati nella ricerca sui disturbi da uso di sostanze. In particolare, sono state investigate la risposta alla ricompensa (guadagno) e alla perdita, la reattività agli stimoli, l'impulsività e la presa decisionale (*decision-making*).

In uno studio molto recente (Balodis 2012), è stata documentata nei giocatori d'azzardo vs controlli una riduzione dell'attività neurale nel nucleo striato ventrale, nella corteccia prefrontale e nell'insula. E' stata inoltre osservata un'attività ridotta del neurocircuito cortico-striale durante le fasi di elaborazione della ricompensa monetaria ottenuta con il gioco d'azzardo. Questo comporta, nel giocatore con dipendenza da gioco d'azzardo, delle alterazioni della capacità di valutazione e previsione della perdita che aggravano il quadro del gioco d'azzardo patologico. E' stata osservata anche una riduzione dell'attività striatale durante il periodo di anticipazione nell'aspettativa del guadagno, con una contemporanea tendenza al comportamento impulsivo.

A questo proposito, De Ruiter (2009) ha documentato che nei soggetti affetti da gioco d'azzardo patologico vi è una mancata attivazione della corteccia prefrontale ventro-laterale destra, sia in condizioni di guadagno monetario, sia di perdita. Questo comporta un deficit del controllo comportamentale.

Figura 46 - Mancata attivazione della corteccia prefrontale ventrolaterale destra (VLPFC) sia in condizione di guadagno monetario che di perdita. De Ruiter et al., 2009



E' stata studiata anche la reattività allo stimolo derivante dalla visione e dalla rievocazione di memoria del gioco d'azzardo nei giocatori problematici (Goudriaan 2009). In costoro, è stata osservata una maggior attivazione delle aree limbiche (striato, ippocampo e amigdala) fortemente correlata con un maggior grado di *craving* nei giocatori più problematici. Una minor attivazione dell'area ventro-laterale della corteccia prefrontale è stata trovata nei giocatori problematici in vari studi che hanno indagato sia la ricompensa associata al gioco, sia la perdita. In ambedue i casi, tale minor attivazione è stata documentata con differenze significative rispetto al gruppo di controllo sano. Analoghe osservazioni sono state fatte da altri autori (Reuter 2005; Tanabe 2007) che hanno riscontrato una ridotta attivazione nei giocatori d'azzardo patologici nell'area VMPFC e nell'area OCD (Remijnse, 2006).

Figura 48 - Significativa minor attivazione dell'area VLCP nei giocatori d'azzardo problematici rispetto ai fumatori e ai controlli. Remijnse, 2006

Ricompensa

Compito di reversal learning

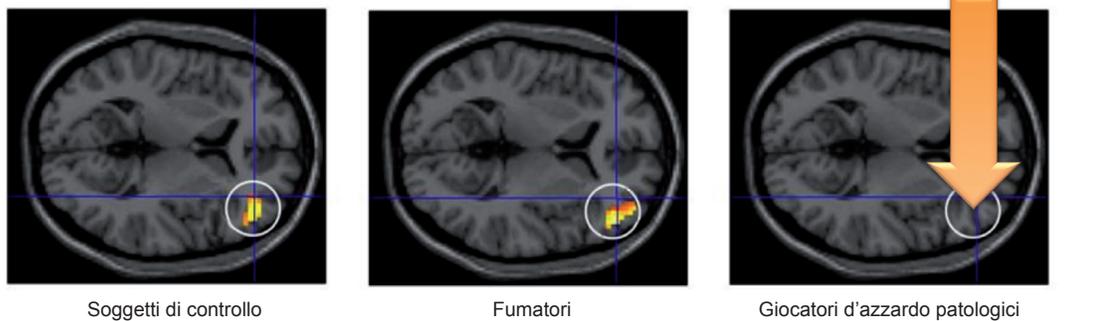
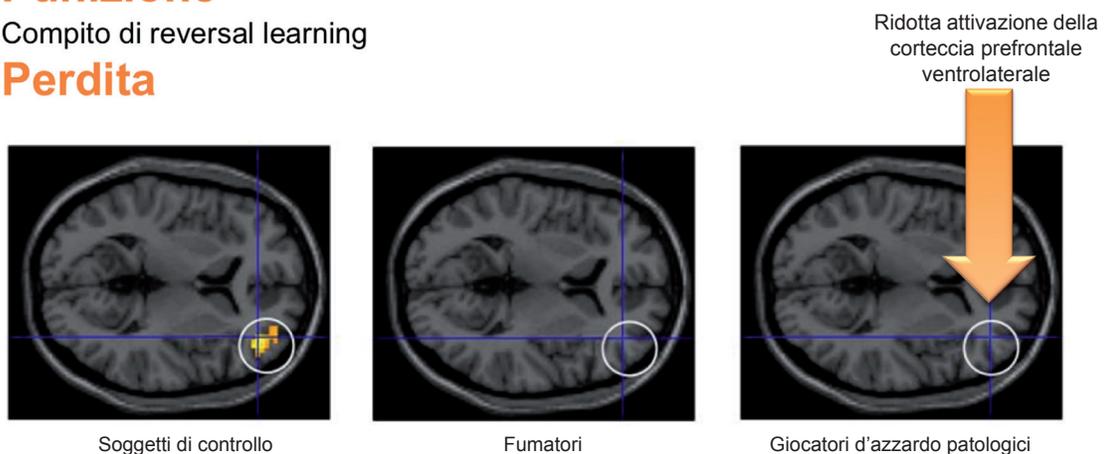


Figura 49 - Significativa minor attivazione dell'area VLCP nei giocatori d'azzardo problematici rispetto ai fumatori e ai controlli. Remijnse, 2006

Punizione

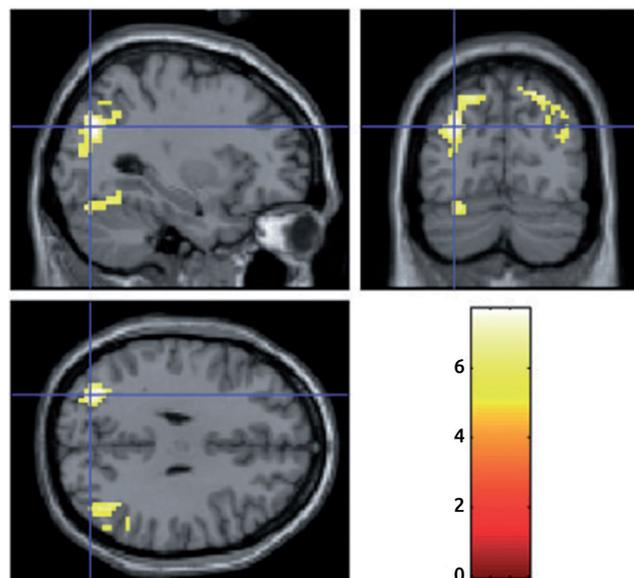
Compito di reversal learning

Perdita



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.

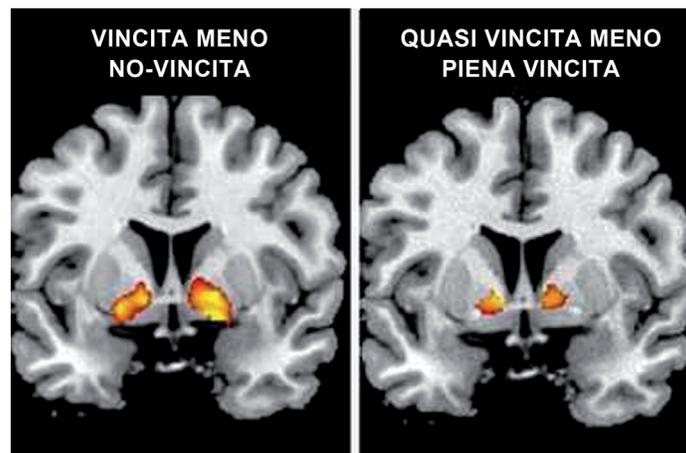
Figura 47 - Pattern di attivazione tra i gruppi per le immagini legate al gioco d'azzardo rispetto alle immagini neutre. Goudriaan AE et al., 2010.



Come è stato già sopra riportato, 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 giocatori d'azzardo 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 anche a credenze irrazionali, che li portano a sopravvalutare le reali possibilità di vincita (Conversano 2012). 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 orbito-frontale e della corteccia prefrontale ventro-mediale (Conversano 2012).

Questi dati indicano un'importante informazione aggiuntiva, ovvero 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 (Clark 2009). La fMRI ha mostrato che le zone coinvolte in questi processi sono: il putamen ventrale, l'insula anteriore, il mesencefalo e la corteccia cingolata anteriore rostrale. Studi successivi (Billieux J et al., 2012) hanno anche evidenziato che nei giocatori d'azzardo le reazioni delle aree cerebrali sedi dell'apprendimento in corrispondenza di una vittoria o di una quasi-vincita alle slot machine sono pressoché uguali. Ciò sta a significare che la quasi-vincita, cioè quando la bobina si ferma di un solo scatto lontano dalla vincita, produce nei giocatori d'azzardo patologico la medesima attività sul sistema di gratificazione che produce un'effettiva vincita. In questi casi, i giocatori riportano che poiché la quasi-vincita non è stata particolarmente gratificante, essi provano desiderio di continuare a giocare ancora. La figura successiva evidenzia che la quasi-vincita attiva l'insula che risulta significativamente coinvolta nel craving.

Figura 50 – Attivazione dell'insula nei casi di quasi-vincita e di vincita nei giocatori d'azzardo patologico. Billieux J et al., 2012



Nello studio con fMRI di De Ruiter e colleghi (2009), è stato dimostrato che i giocatori d'azzardo mostrano grave perseverazione comportamentale come risposta allo stimolo di gioco, associata a ridotta attivazione nella corteccia prefrontale ventro-laterale di destra in risposta sia alla perdita che al guadagno monetario. Il gioco d'azzardo patologico, dunque, è legato alla perseverazione comportamentale allo stimolo (compulsione) 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 perseveranza nella risposta e l'iporesponsività prefrontale ventrale alla perdita monetaria potrebbero essere marcatori per i comportamenti disadattivi osservati sia nelle dipendenze da sostanze, sia in quelle comportamentali senza sostanza. Questi risultati sono in linea con quelle 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. Un recente studio 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 in giocatori d'azzardo patologici (punteggio al South Oaks Gambling Screen). 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 compito computerizzato di apprendimento dell'alternanza, adattato per la fMRI. E' stato dimostrato che le prestazioni per eseguire compiti in relazione con il gioco d'azzardo dipendono dal funzionamento delle regioni della corteccia fronto-laterale e mediale. Anche questi dati preliminari suggeriscono che il gioco d'azzardo patologico possa essere caratterizzato da specifici cambiamenti neurocognitivi legati alla corteccia frontale.

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. 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 venivano sottoposti alla visione di 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.

Miedl e colleghi (2010) hanno studiato con la fMRI i correlati neurali 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 semi-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.

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. In sintesi, secondo questo studio, rispetto ai soggetti di controllo, i giocatori patologici mostrano maggiore attività nel sistema di ricompensa durante l'aspettativa di quest'ultima, mentre non sono state osservate differenze tra i due gruppi nel sistema di valori della perdita. Questo studio fornisce, inoltre, 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.

Anche se non sempre coerenti, 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 (Conversano 2012):

1. le aspettative, che riflettono sia la previsione di ricompensa basata sulle probabilità osservate sia il rinforzo associato ad uno stimolo;
2. la compulsione, che implica l'applicazione ripetitiva di una strategia comportamentale nonostante la mancanza dell'associazione di ricompensa con lo stimolo;
3. il processo decisionale, che richiede il bilanciamento delle aspettative contro le ricompense stimolo-associate o le probabilità rinforzanti.

Pertanto, vari studi hanno mostrato la correlazione tra diverse aree e strutture cerebrali condizionanti il comportamento e l'espressione del gioco d'azzardo patologico.

Figura 51 - Aree condizionanti il comportamento e l'espressione del gioco d'azzardo patologico.



Alcuni studi hanno cominciato ad esaminare le basi neurofisiologiche del gioco d'azzardo patologico. Hewig e colleghi (2010) hanno registrato l'elettroencefalogramma mentre 20 giocatori problematici e 21 soggetti di controllo svolgevano una versione computerizzata di blackjack. 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 blackjack.

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.

Vari studi di Risonanza Magnetica hanno mostrato anomalie nell'integrità della materia bianca cerebrale in persone con dipendenza da sostanze stupefacenti (Pfefferbaum 2009; Lane 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 (12 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 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 ricorda molto i risultati di precedenti studi su soggetti con dipendenza da sostanze (Pfefferbaum 2009; Lane 2010), suggerendo una connessione tra la dipendenza chimica e quella comportamentale.

Infine, Leeman e colleghi (2011) della Yale University School of Medicine hanno pubblicato una review che evidenzia come i comportamenti impulsivi e compulsivi rivestano un ruolo centrale per la comprensione di questo tipo di dipendenza. Il lavoro ha analizzato i dati emersi dagli studi presenti in letteratura, ed i risultati suggeriscono 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. Secondo i ricercatori, quindi, la comprensione dei tratti comuni alle due patologie potrebbe facilitare anche lo sviluppo di trattamenti per la cura delle dipendenze, mentre la comprensione delle differenze potrebbe permettere lo sviluppo di terapie specifiche.

I tratti individuali di impulsività e compulsività possono rappresentare importanti target endofenotipici per le strategie di prevenzione e trattamento.

In conclusione, anche questi studi di *neuroimaging* sui giocatori d'azzardo problematici e patologici hanno dimostrato quattro importanti classi di disfunzione:

1. I giocatori d'azzardo patologici prendono più frequentemente decisioni svantaggiose (Goudriaan 2005, Lawrence 2009).
2. Mostrano una minor reattività nell'area della ricompensa durante il guadagno monetario derivante dal gioco (Reuter 2005) ma, dato molto importante, anche dopo la perdita di denaro (De Ruiter 2008).
3. Rivelano un reclutamento delle aree della ricompensa anche durante le "quasi vincite" (Clark 2009, Somerville 2010) che sono in grado, peraltro, di invogliare il giocatore a continuare l'attività di gioco d'azzardo. L'aspettativa di vincita fa aumentare l'attività, documentata dalla risonanza magnetica funzionale, nelle aree bilaterali del nucleo striato ventrale, della corteccia prefrontale e dell'insula di sinistra.
4. Mostrano una diminuzione dell'attività del network del controllo cognitivo durante la risposta inhibitoria (De Ruiter 2012)

Ulteriori studi con sempre più potenti apparecchiature, incrociati con studi di neurofisiologia e neurofarmacologia, potranno portare in futuro ad aumentare sempre di più le conoscenze in questo importante campo e a mettere a fuoco l'eziopatogenesi e quindi incrementare le possibilità di prevenzione, cura e riabilitazione.

Tabella 15 - Sintesi delle alterazioni riscontrate al neuroimaging

Stimolo	Evidenza neuroimaging	Conseguenze	Autore
Stimolo visivo evocativo il gioco d'azzardo	Attivazione di alcune aree cerebrali con coesistenza di una diminuzione dell'attività della corteccia prefrontale ventro-mediale e	Consequente comportamento compulsivo di ciocco con deficit del controllo degli impulsi e dei processi decisionali.	Potenza 2003, Bediana 2003, Best 2002, New 2002
Gioco d'azzardo	Nei sogg. con GAP: riduzione dell'attività neurale nel nucleo striato ventrale, nella corteccia prefrontale e nell'insula.	Alterazioni della capacità di valutazione e previsione della perdita	Iris M. Balodis, 2012
Durante le fasi di elaborazione della ricompensa monetaria ottenuta con il gioco d'azzardo	Attività ridotta del neurocircuito cortico-striale	Alterazioni della capacità di valutazione e previsione della perdita che aggravano il quadro del gioco d'azzardo patologico	Iris M. Balodis, 2012
Durante il periodo di anticipazione nell'aspettativa del guadagno	Riduzione dell'attività striatale	Contemporanea tendenza al comportamento impulsivo	Iris M. Balodis, 2012
In condizioni di guadagno monetario che di perdita	Nei sogg. con GAP: mancata attivazione della corteccia prefrontale ventro-laterale destra	Deficit del controllo comportamentale.	De Ruiter, 2009
Visione e dalla rievocazione di memoria del gioco d'azzardo nei giocatori problematici	Maggior attivazione delle aree limbiche (striato, ippocampo e amigdala)	Maggior grado di craving nei giocatori più problematici.	Goudriaan, De Ruiter, Veltman, Oosterlaan, van den Brink, 2009 (Addiction Biology)
Ricompensa associata al gioco, sia la perdita	Minor attivazione dell'area ventro-laterale della corteccia prefrontale	Deficit del controllo comportamentale.	Reuter (2005) and Tanabe (2007) Remijnse, 2006
Visione di filmati sul gambling a sogg. con GAP	Anomalie nell'attivazione dei lobi frontali e dei circuiti neurali subcorticali-corticali che proiettano alla corteccia frontale, insieme ad una diminuita attivazione della corteccia orbito-frontale e della corteccia prefrontale ventro-mediale	Deficit del controllo comportamentale con compulsione e applicazione ripetitiva nonostante l'assenza di ricompensa e la presenza di effetti avversi Aspettative irrealistiche e previsione di ricompensa con ottimismo esagerato sui possibili risultati di gioco Processi decisionali alterati con non corretta stima del rischio e delle conseguenze	Conversano et al., 2012
Immagini legate al gambling nei giocatori d'azzardo patologici	Ridotta attivazione nella corteccia prefrontale ventro-laterale di destra in risposta sia alla perdita che al guadagno monetario	Grave perseverazione comportamentale (compulsione) Diminuita sensibilità a ricompense e punizioni	De Ruiter et al., 2009

Esecuzione di un compito computerizzato di apprendimento in GAP	Attivazione della regioni della corteccia fronto-laterale e mediale	Produzione di prestazioni per eseguire compiti in relazione con il gioco d'azzardo	Dannon et al., 2011
Eventi di perdita monetaria	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.	Continuazione del gioco	De Greck et al., 2010
Visione di stimoli con rilevanza personale nei giocatori d'azzardo patologici	Diminuita attività neurale in tutte le aree importanti nella ricompensa	Continuazione del gioco	De Greck et al., 2010
Gioco quasi-realistico di blackjack (I soggetti con GAP dovevano decidere se scegliere o non scegliere una carta in situazioni di blackjack ad alto o basso rischio)	Aree talamiche, frontali-inferiori e temporali-superiori	Consistente aumento del segnale BOLD durante le situazioni molto rischiose ed una diminuzione nelle situazioni a basso rischio, i giocatori occasionali hanno presentato un pattern opposto	Miedl et al., 2010
Aspettative di ricompensa o di perdita in GAP	Sistema di ricompensa	Maggiore attività durante l'aspettativa della ricompensa Aumento anomalo della codifica dell'aspettativa di ricompensa, che possono rendere i soggetti con GAP troppo ottimistici sui risultati del gioco	Van Holst et al., 2012
Nessuno	Materia bianca cerebrale in particolare nel corpo calloso e il cingolo	Estesa riduzione dell'integrità. 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.	Joutsa et al., 2011
Nessuno. Comparazione tra soggetti con GAP e Tossicodipendenti	Corteccia frontale, lo striato e l'insula. In entrambe le dipendenze, sembrano essere coinvolti i sistemi dopaminergico e serotoninergico.	Alterazione dei processi decisionali relativi alla valutazione dei rischi/benefici, alle scelte e alle risposte impulsive	Leeman et al., 2011