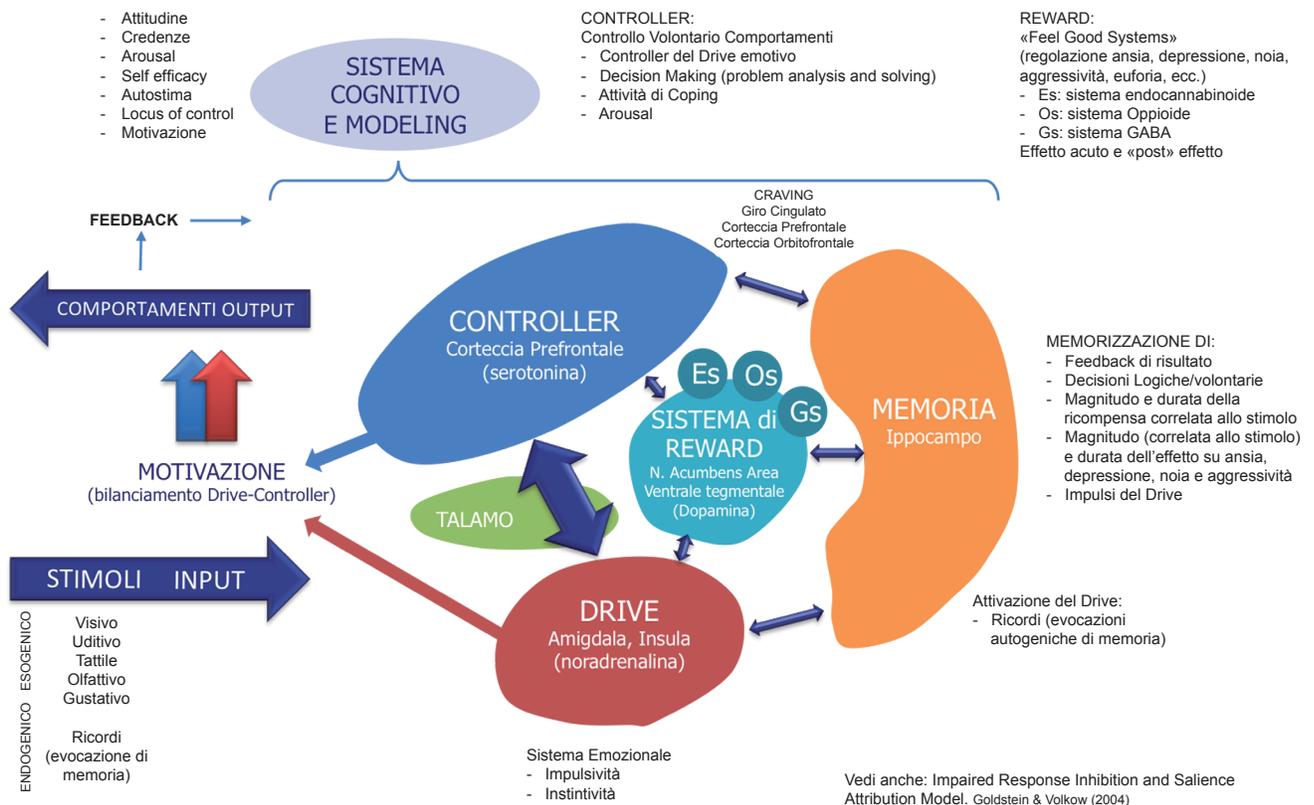


## 8. Neuro-fisio-patologia e principi di eziopatogenesi

Per comprendere correttamente il fenomeno del gioco d'azzardo patologico è fondamentale ed irrinunciabile affrontare e chiarire le basi neurofisiologiche di questa malattia, capirne le cause e la patogenesi. Se, in prima istanza, non si approfondiranno questi aspetti di conoscenza, si avranno sempre concetti molto parziali e spesso errati su questa malattia. La presente pubblicazione affronta quindi questi argomenti con chiarezza e sintesi, in modo da fornire al lettore, anche non specialista, una serie di elementi di base nel campo della neuro-fisio-patologia del gambling patologico, tali da poter inquadrare correttamente il problema. Esistono vari studi sul gioco d'azzardo patologico che mettono a punto anche gli aspetti neurobiologici (Raylu 2002, Sharpe 2002, Potenza 2001), quelli psico-farmacologici (Kim 2001), la genetica del gioco d'azzardo patologico (Ibanez 2003) e altre importanti revisioni bibliografiche (Goudriaan 2004) che ci permettono di comprendere meglio l'eziopatogenesi di questa patologia. Il comportamento compulsivo rilevabile nel gioco d'azzardo patologico, quindi in uno stato di dipendenza, è una malattia che ha basi neuro-fisio-patologiche ormai abbastanza ben definite, che colpisce persone particolarmente vulnerabili e cioè che presentano fattori individuali, amplificati e slantizzati da fattori socio-ambientali, importanti modificazioni dei sistemi quali la corteccia pre-frontale (responsabile del controllo dei comportamenti volontari), il nucleo accumbens-sistema della gratificazione, il sistema degli oppioidi endogeni (implicato nella regolazione dell'ansia) e l'amigdala estesa (importante drive dei comportamenti aggressivi e delle sensazioni legate alla paura).

Figura 17 – Sistema neuropsicologico: un bilanciamento tra l'attività del drive e del controller. Serpelloni, 2012



Il comportamento espresso dalla persona affetta da gambling patologico è la risultante di un insieme di fenomeni sostenuti da diversi fattori neuro-fisio-patologici. Il comportamento di gioco viene attivato da impulsi e stimoli visivi, uditivi, tattili, olfattivi, gustativi, o da evocazione di memoria, che possono andare a influenzare la percezione del soggetto e quindi attivare reazioni comportamentali. L'impulso dunque può essere sia esogenico, cioè proveniente dall'esterno, sia endogenico, cioè proveniente da ricordi ed evocazioni di memoria elaborati dallo stesso soggetto, indipendentemente che vi sia stato uno stimolo esterno oppure no.

Vi sono varie strutture e funzioni neurologiche che entrano in azione nel gioco d'azzardo patologico e che vengono variamente implicate con funzioni diverse. La corteccia prefrontale ed il sistema serotoninergico hanno una funzione di *controller* delle reazioni agli impulsi di gioco ed eseguono il controllo volontario dei comportamenti. Il *controller* esercita la sua attività inibitoria soprattutto sul *drive* emotivo ed è sede delle funzioni del *decision making* (*problem analysis* e *problem solving*) e delle funzioni di *coping*, molto importanti nell'affrontare e risolvere i problemi.

I comportamenti compulsivi in generale, ed il gioco d'azzardo patologico in particolare, possono essere considerati conseguenza di una carente capacità di autoregolazione, malgrado le conseguenze negative che il gioco stesso determina (Goudriaan 2004). Il soggetto, infatti, non è in grado di inibire volontariamente il desiderio di attuare comportamenti di gioco d'azzardo patologico e non si mostra capace di passare da un rinforzo del comportamento additivo ad un meccanismo di rinforzo meno auto-distruttivo (Goudriaan 2004). Questi disturbi comportamentali possono essere causati da anomalie cerebrali di natura strutturale e/o funzionale coinvolte nel processo di autoregolazione e controllo dei comportamenti dipendenti, per l'appunto, dalla corteccia prefrontale e dai circuiti subcortico-corticali che proiettano alla corteccia prefrontale (Jentsch 1999, Rogers 2001), aree queste molto rilevanti per le funzioni esecutive (Goldstein 2002).

Le principali funzioni esecutive di controllo che guidano il comportamento e che ricoprono un ruolo fondamentale nel processo di autoregolazione sono la pianificazione, la modulazione e inibizione della risposta (Iyvers 2000).

L'alterazione delle funzioni esecutive e dell'autoregolazione (o autocontrollo) dipendono sia da fattori congeniti ereditari, quindi dalla strutturazione dei sistemi prefrontali (con estrinsecazione comportamentale di impulsività, propensione al rischio e disinibizione) (Sher 1994, Wiers 1998), sia da fattori esogeni quali l'effetto dell'uso di droghe o di alcol sulle strutture cerebrali.

E' stato osservato (Rugle 1993) che la presenza, nel periodo infantile, di elevati livelli di deficit dell'attenzione può comportare un aumentato rischio di sviluppo di gioco d'azzardo (stato di vulnerabilità) in età successiva su tutti e tre i circuiti attenzionali, e cioè quello dell'attenzione impegnativa, dell'attenzione selettiva e dell'attenzione esecutiva.

L'amigdala e l'insula e il sistema noradrenergico svolgono una funzione di "*drive*" emozionale molto importante sia per quanto riguarda l'impulsività sia per l'istintività. Questi due macro-sistemi funzionali vengono influenzati dal sistema di *reward* (ricompensa) le cui strutture più importanti coinvolte sono il nucleo accumbens e l'area ventrotegmentale (sistemi dopaminergici). In tali sistemi sono implicati anche i sistemi degli endocannabinoidi, degli oppioidi endogeni e del gaba, che sono particolarmente importanti nella risposta allo stress e nella regolazione dell'ansia, della depressione, della noia, dell'aggressività e dell'euforia. Questo gruppo di sistemi viene anche definito in maniera semplicistica ma evocativa *feel good systems* e regolano l'effetto di ricompensa immediata e il "post effetto" di ricordo nel medio-termine. La loro funzione, pertanto, è importante e fondamentale perché fortemente implicati nelle risposte di gratificazione che possono venire dal gioco d'azzardo e che sono però un mix di "gratificazione dopaminergica" e tensione ansiosa, derivante dalla contemporanea attivazione dei sistemi noradrenergici. L'attuale ricerca neurobiologica indica un'anomala regolazione del sistema di neurotrasmissione relativo al "processo di

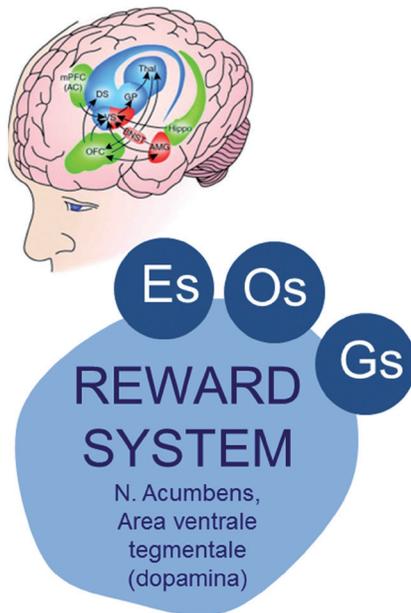
gratificazione” cerebrale nei soggetti con dipendenza da gioco d'azzardo oltre che da sostanze (Goldstein 2002). Nel caso del gioco d'azzardo patologico, il funzionamento anomalo si manifesta con un'anomala sensibilità alla ricompensa da vincita e alla perdita, o ad una combinazione di queste due variabili. L'anomala regolazione di neurotrasmettitori come la dopamina, presente nei soggetti con gioco d'azzardo patologico, ricopre un ruolo cruciale nei fattori di astinenza e del craving caratteristici dello stato di dipendenza (Ebert 2002). Nel gioco d'azzardo patologico, infatti, sono stati riscontrati anomali livelli di dopamina (Blum 2000).

Un'ulteriore importante osservazione ha potuto inoltre determinare che i soggetti con gioco d'azzardo patologico esprimono una preferenza per una ricompensa minore ma immediata rispetto ad una ricompensa maggiore ma successiva (Petry 1999). In altre parole, i soggetti con gioco d'azzardo patologico ricercano gratificazioni immediate al contrario di soggetti normali che preferiscono ricercare ricompense più elevate anche se successive. Questa caratteristica, e cioè la preferenza alla gratificazione immediata, è stata anche associata ad un maggior grado di impulsività (Eysenck 1985) e questa preferenza di gratificazione immediata nei soggetti affetti da gioco d'azzardo patologico sembra essere dovuta ad un deficit neuropsicologico e non influenzato, ad esempio, da fattori esterni quali i debiti (Petry 2001).

Le strutture coinvolte nei sistemi della gratificazione e della ricompensa giocano inoltre un ruolo molto importante nella regolazione dell'*arousal* (intenzione volontaria con stato di attivazione psicofisiologica ad eseguire un compito o un'azione). Il sistema di *arousal* risulta fondamentale sia per favorire sia per interrompere un comportamento motorio. I livelli di *arousal* e la direzione della sua azione (quindi verso l'inibizione o l'attivazione comportamentale) sono in grado di fare esprimere al giocatore patologico la reiterazione del comportamento. Si è notato, infatti, un più alto livello di *arousal* nei soggetti affetti da gioco d'azzardo patologico. In questi casi, l'*arousal* è in grado di mantenere tale comportamento anche per lungo tempo (Goudriaan 2004).

Le alterazioni combinate del sistema di gratificazione e dei sistemi del controllo comportamentale possono portare ad un'anomala regolazione dell'*arousal* e quindi dell'intenzione comportamentale volontaria, importante per il controllo dei comportamenti. Un alterato funzionamento di questi sistemi, per motivi geneticamente determinati, può causare una risposta differenziata agli stimoli provenienti dal gioco d'azzardo, tale da creare problemi e disturbi comportamentali se reiterata nel tempo. In altre parole, lo squilibrio di questi sistemi, a volte presente in alcuni individui vulnerabili, può condurre, se l'individuo viene stimolato con il gioco d'azzardo, ad esprimere un rapporto patologico e di dipendenza con tale stimolo. Essenziali quindi diventano l'individuazione precoce di queste condizioni di rischio/vulnerabilità, la riduzione dell'esposizione agli stimoli patogenetici e la cura precoce in caso di sviluppo di una dipendenza.

Figura 18 – Il “feel good system” regola l’effetto di ricompensa immediata e il “post effetto” di ricordo nel medio-termine. Serpelloni, 2012



### GRATIFICAZIONE (REWARD): «Feel Good» system

Risposta allo stress e regolazioni di:

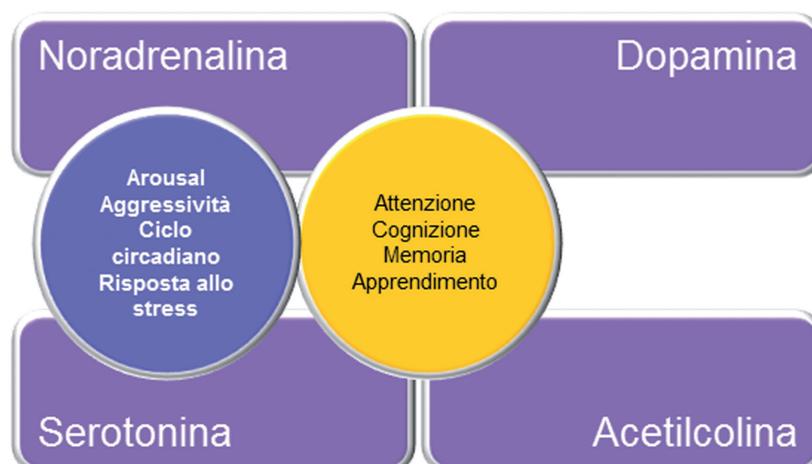
- Ansia
- Depressione
- Noia
- Aggressività
- Euforia

- Es: sistema endocannabinoide
- Os: sistema oppiaceo
- Gs: sistema GABA

Effetto acuto di reward ed effetto tardivo (ricordo e a medio termine)

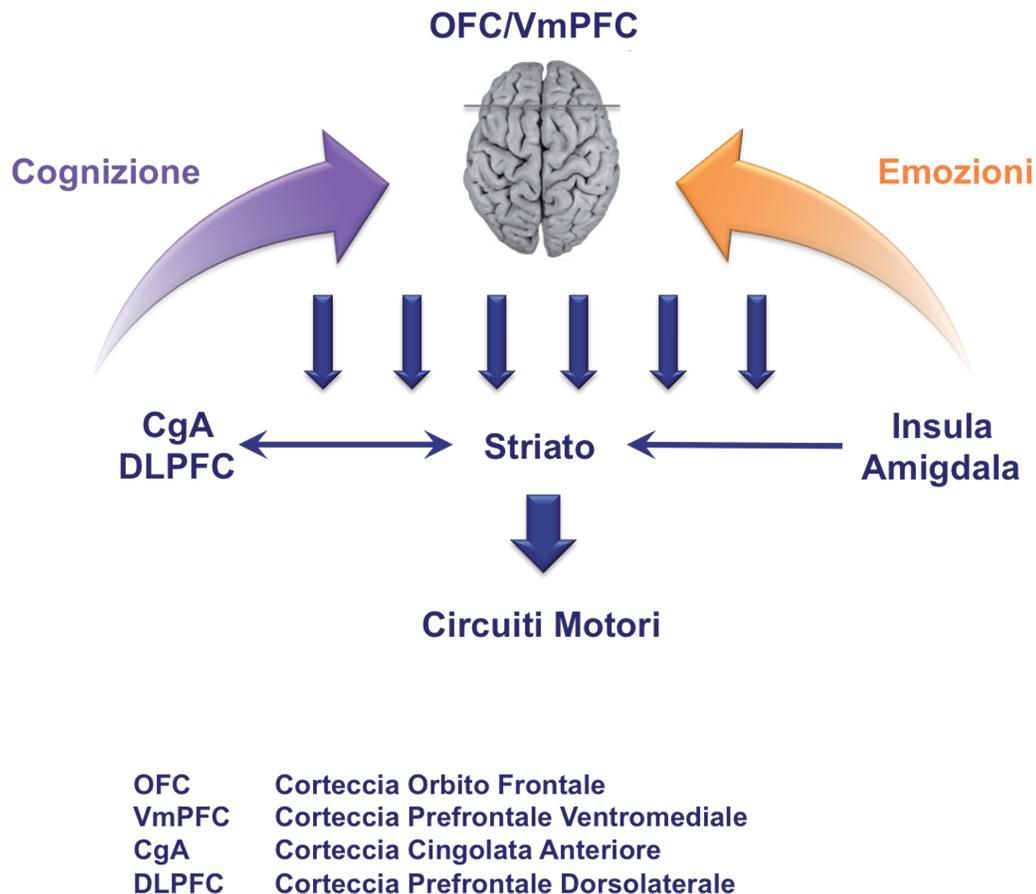
I neurotrasmettitori dopamina, acetilcolina, serotonina e noradrenalina sottendono ad importanti funzioni, in particolare quelle che riguardano l’attenzione, la consapevolezza, la memoria, l’apprendimento. Inoltre, proprio la noradrenalina e la serotonina partecipano alla regolazione dell’*arousal*, dell’aggressività, del ciclo circadiano e della risposta allo stress (Dos Santos Coura & Granon 2012).

Figura 19 – Neurotrasmettitori e funzioni cerebrali. Dos Santos Coura & Granon, 2012



Le decisioni che sottendono le prestazioni dipendono dal circuito pre-fronto-sottocorticale, con un ruolo preponderante della vmPFC e della OFC vmPFC. Questa zona consentirebbe l'integrazione delle informazioni e la possibilità di scegliere le migliori opzioni a lungo termine. All'interno di questa rete, l'amigdala può svolgere un ruolo importante perché permette al soggetto di dare una connotazione emotiva e quindi di condizionarlo nelle sue scelte. Altre regioni prefrontali sono certamente essenziali, anche se il loro coinvolgimento è più controverso come nel caso della DLPFC.

Figura 20 – Circuito pre-fronto-sottocorticale. Dos Santos Coura & Granon, 2012

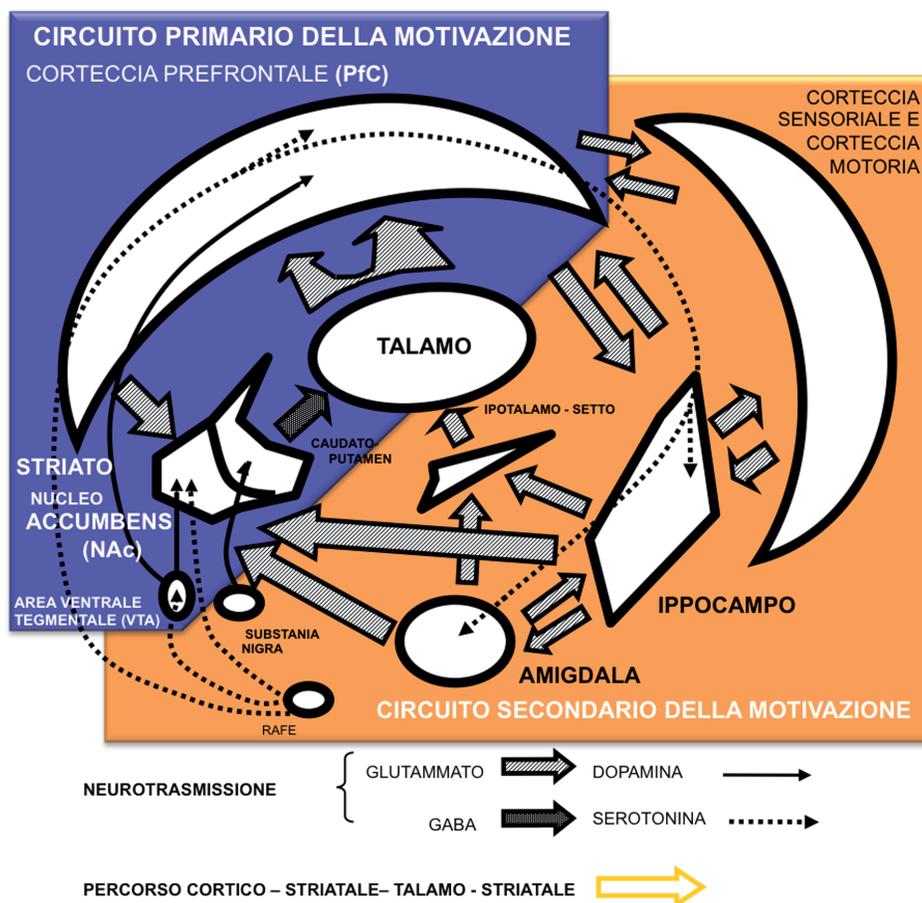


Un altro importante sistema implicato nella neuro-fisio-patologia del *gambling* è il sistema della memoria residente prevalentemente nell'ippocampo che è adibito alla memorizzazione del *feedback* derivante dai risultati ottenuti e percepiti conseguenti al comportamento espresso, delle decisioni volontarie, della magnitudo e della durata di gratificazione correlata allo stimolo, della magnitudo e della durata dell'effetto derivante dal gioco sull'ansia, sulla depressione, sulla noia e sull'aggressività. Nell'ippocampo vengono anche memorizzati gli impulsi attivanti il *drive* emozionale; la memoria stessa può, in maniera autogenica, attivare il *drive* mediante l'evocazione di ricordi e pensieri e situazioni correlati al gioco d'azzardo.

Nella condizione patologica di dipendenza, la caratteristica principale per la reiterazione del comportamento è l'esistenza di *craving*, cioè di un desiderio/ricerca forte ed irrefrenabile ad esprimere un comportamento di gioco d'azzardo. Le aree che sono coinvolte nel *craving* sono il giro cingolato, la corteccia prefrontale e orbitofrontale.

Un'altra struttura molto importante (oltre a varie altre) implicata nel sistema motivazionale è il talamo. La motivazione al comportamento, compresa quella del gioco patologico d'azzardo, implica il coinvolgimento, tramite una "concertazione" gestita dal talamo, del circuito primario della motivazione dove vengono attivate principalmente la corteccia prefrontale, lo striato, il nucleo accumbens e l'area ventro tegmentale. Viene anche implicato il circuito secondario di motivazione con il coinvolgimento prevalentemente dell'amigdala, dell'ippocampo e delle aree corticali sensitive e motorie (Chambers 2003; Verona Addiction Conference, 2010). La motivazione ad esprimere un comportamento di gioco d'azzardo patologico, quindi, è la risultante di un bilanciamento tra gli impulsi derivanti dal *drive* e quelli del controllo volontario dei comportamenti derivanti dal controller, ma anche dalla "saliienza"/attenzione e cioè l'importanza che uno stimolo assume per un individuo rispetto ad un contesto (Goldstein & Volkow, 2004; Lee 2010). E' stato osservato che in un cervello che ha sviluppato dipendenza, la salienza è estremamente rilevata ed esagerata rispetto alla norma degli individui. In altre parole, l'individuo dipendente focalizza la sua vita quasi esclusivamente sulla ricerca dello stimolo ritenendolo particolarmente importante se non addirittura esclusivo.

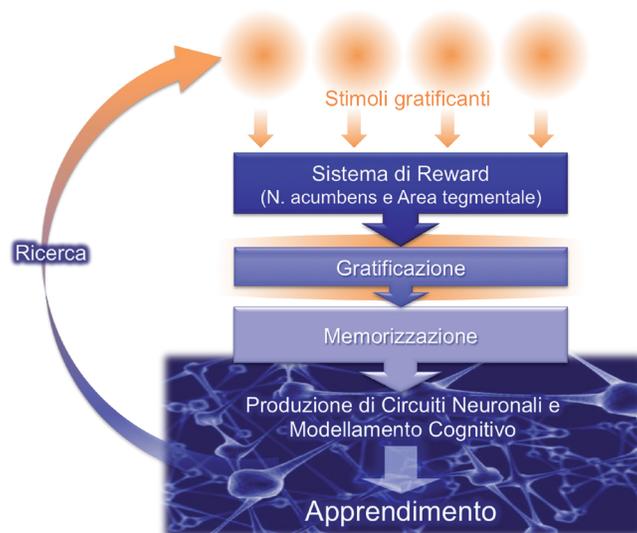
Figura 21 – Sistema motivazionale. Chambers e al., 2013; Verona Addiction Conference, 2010



Va ricordato, infine, che oltre alla neurostruttura, l'individuo presenta un sistema cognitivo che viene costantemente modellato e adattato alle condizioni socio-ambientali attraverso lo sviluppo di credenze che sono in grado di orientare fortemente le scelte e il comportamento della persona. Queste credenze, spesso, nelle persone affette da gioco d'azzardo patologico, sconfinanti in vere e proprie distorsioni cognitive, vengono sviluppate nel tempo e sono in grado di fissare il comportamento e di reiterare e rendere permanente la dipendenza con un effetto circolare dove la neuroplasticità delle strutture cerebrali (cioè la loro modificazione strutturale e funzionale) fa sì che queste convinzioni cognitive assumano anche una valenza neurologica che rende più difficoltosa e refrattaria la possibile modifica del comportamento.

La modellizzazione cognitiva e la successiva neuro-strutturazione, attraverso il fenomeno di neuroplasticità, comportano, per chi si occupa poi di cura e riabilitazione, una piena consapevolezza di questi sistemi e di questi meccanismi affinché, attraverso un intervento cognitivo comportamentale efficace si possa arrivare, non solo alla ristrutturazione cognitiva e alla perdita delle distorsioni cognitive che sostengono le motivazioni del soggetto a continuare a giocare d'azzardo, ma anche la ristrutturazione di quelle strutture neurofisiologiche che sono in grado di controllare il comportamento e gli impulsi; prime fra tutti la corteccia prefrontale e le memorizzazioni necessarie ed utili per poter riconoscere e prevenire le situazioni di rischio, i primi segnali di *craving* e le giuste strategie comportamentali da attivare immediatamente per evitare la ricaduta. Tutto questo tenendo conto che purtroppo le persone affette da gioco d'azzardo patologico hanno una minor flessibilità mentale (in particolare nella riformulazione e nell'uso di nuove strategie cognitive) e capacità di formazione di concetti e quindi, in ultima analisi, un ridotto grado di apprendimento su come operare scelte vantaggiose (Cavedini 2002). La mancanza di una minore flessibilità delle attività cerebrali è stata anche documentata da studi avanzati di elettroencefalografia (Goldstein 1988) che hanno evidenziato alterazioni importanti dell'attività cerebrale che condurrebbero a perseverare e persistere nelle attività di gioco d'azzardo nonostante le conseguenze negative. Le anomalie riguardavano, in particolare, le aree temporali e la regione posteriore (Regard 2003). Per spiegare meglio come gli stimoli gratificanti possano produrre un comportamento di ricerca, è necessario ricordare che la produzione di gratificazione da parte dei sistemi di *reward* crea sempre una memorizzazione a cui corrisponde la produzione di circuiti neuronali e modellamento cognitivo su cui si basa l'apprendimento della persona e quindi la successiva ricerca degli stimoli che lui considera gratificanti.

Figura 22 – Gratificazione, memoria ed apprendimento. Serpelloni, 2012

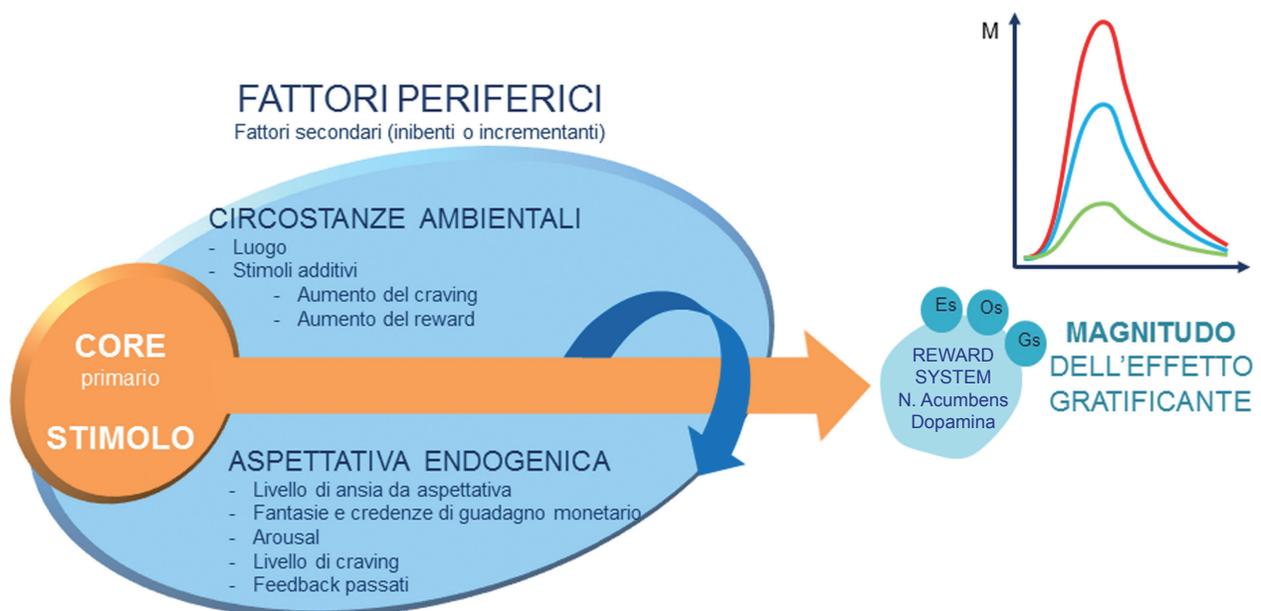


Nell'analizzare le caratteristiche dello stimolo in grado di produrre ricompensa, e quindi gratificazione, anche per poter meglio interpretare gli stimoli derivanti dal gioco d'azzardo, è necessario ricordare che lo stimolo presenta varie componenti che sono in grado di modificare la magnitudo della gratificazione. Il *core* primario dello stimolo risente di una serie di fattori periferici (*peripherals*) che sono fattori secondari in grado di inibire o incrementare il risultato di gratificazione percepita.

Alcuni studi autovalutativi dello stato di *arousal* indicano che i giocatori d'azzardo abituali sperimentano uno stato di eccitazione maggiore rispetto ai giocatori infrequenti (Dickerson 1987, Dickerson 1987). Questo può essere messo in relazione con sistemi di arousal differenziati nei vari tipi di giocatori che sono in grado di condizionare fortemente lo stato di eccitazione.

Questi fattori periferici sono fondamentalmente di due tipi. Il primo tipo è costituito dalle circostanze ambientali, come la *location* e una serie di stimoli addizionali in grado di incrementare il *craving* o la ricompensa, che non hanno diretta implicazione con lo stimolo primario (*core*). Per comprendere questa condizione relativa al gioco d'azzardo basti pensare a tutti gli stimoli addizionali che vengono messi all'interno delle sale da gioco e dei casinò e che nulla hanno a che fare con l'azione diretta del gioco (esempio luci, musica, ambienti stimolanti, alcol, evocazioni sessuali, ecc.). Il secondo tipo è rappresentato dalle aspettative endogeniche, cioè generate dallo stesso individuo ed in particolare il livello d'ansia ed eccitazione derivante dalle aspettative, le credenze e le fantasie sulle vincite di denaro, l'*arousal*, il livello di *craving* e i *feedback* ricevuti in passato dal gioco. Così è possibile spiegare perché alcuni stimoli uguali abbiano differente magnitudo percepita dal soggetto (rilevanza personale) sulla base anche di un diverso corredo di condizioni periferiche in cui gli stimoli primari vengono fruiti.

Figura 23 – Fattori periferici (fattori secondari) in grado di inibire o incrementare il risultato di gratificazione. Serpelloni, 2012



Stesso stimolo ma differenti fattori periferici =  
differente magnitudo/rilevanza personale dell'effetto gratificante

Per meglio comprendere la fisiopatologia del gioco d'azzardo, è utile considerare che normalmente l'individuo, soprattutto nelle prime decadi di vita, ricerca e sperimenta stimoli gratificanti. In base alla magnitudo di gratificazione ottenibile (e quindi, in ultima analisi, al livello di dopamina che essi sono in grado di evocare), questi stimoli vengono selezionati e memorizzati come "stimoli efficaci" a produrre gratificazione. Altri stimoli che producono un basso livello di ricompensa o addirittura che danno effetti avversi, non vengono memorizzati né inseriti nel sistema comportamentale abitudinario di ricompensa. Pertanto, l'individuo tenderà a non reiterare quel comportamento che non gli procura gratificazione. Nel tempo, la persona fisserà in abitudini comportamentali e specializzerà anche i fattori periferici utili per il miglioramento della fruizione dello stimolo selezionato come gratificante.

E' importante ricordare però che ogni persona ha una risposta differenziata ai vari stimoli e quindi ritiene e percepisce questi diversamente rilevanti. Di conseguenza, la magnitudo di un effetto gratificante, e quindi la sua rilevanza per uno stesso stimolo, può essere diversa da persona a persona. In altre parole, uguali fonti di stimolazione possono essere più o meno gradite (e quindi ricercate in futuro) dai singoli soggetti in maniera differenziata. Ciò dipende fondamentalmente dal tipo e dalla struttura dei sistemi di ricompensa del soggetto e da una serie di fattori cognitivi, oltre che neurobiologici, che sono in grado di creare aspettative, percezioni ed emozioni diversificate da soggetto a soggetto. In questo complesso gioco di matrice neuro-psico-biologica giocano un importante ruolo anche il sistema noradrenergico e serotoninergico.

Figura 24 – Selezione degli stimoli per il sistema comportamentale (abitudinario) di ricompensa. Serpelloni, 2012

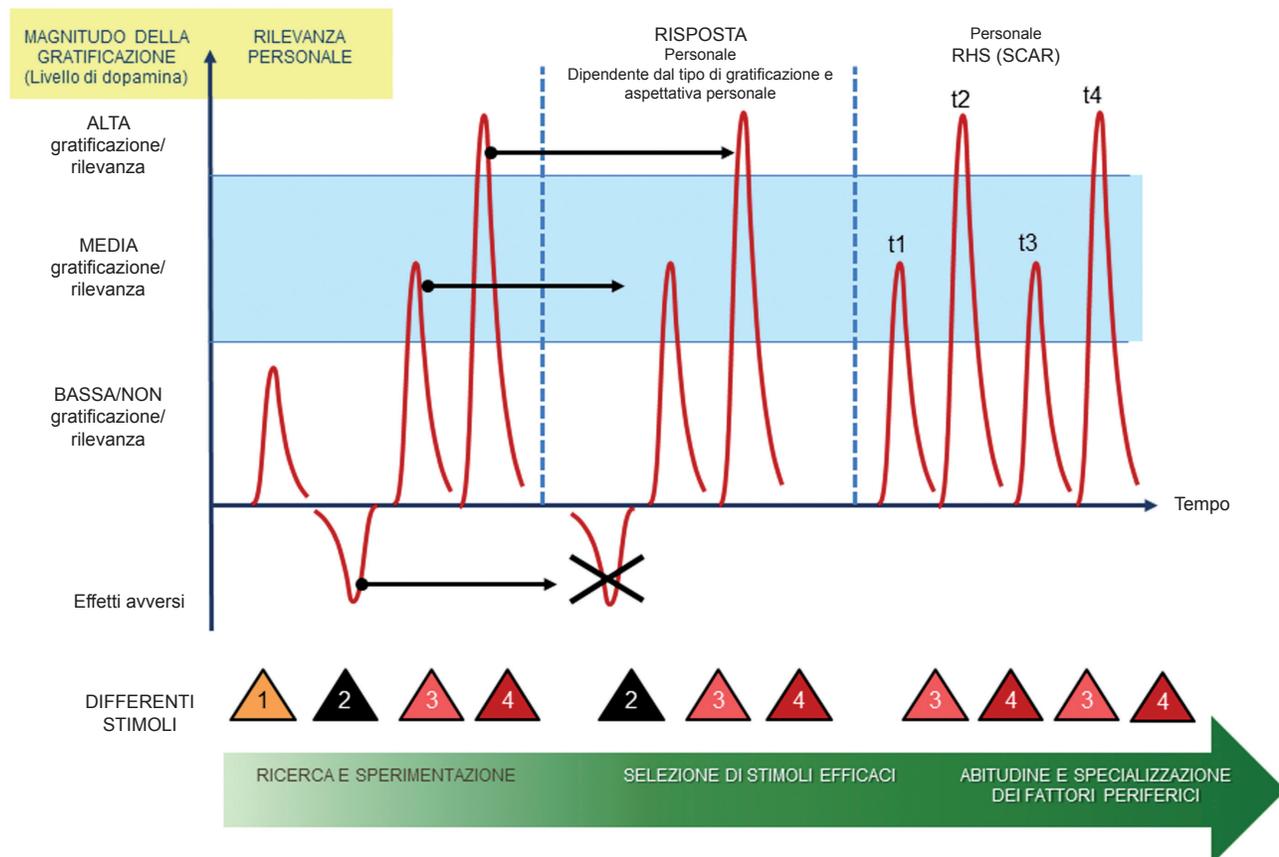
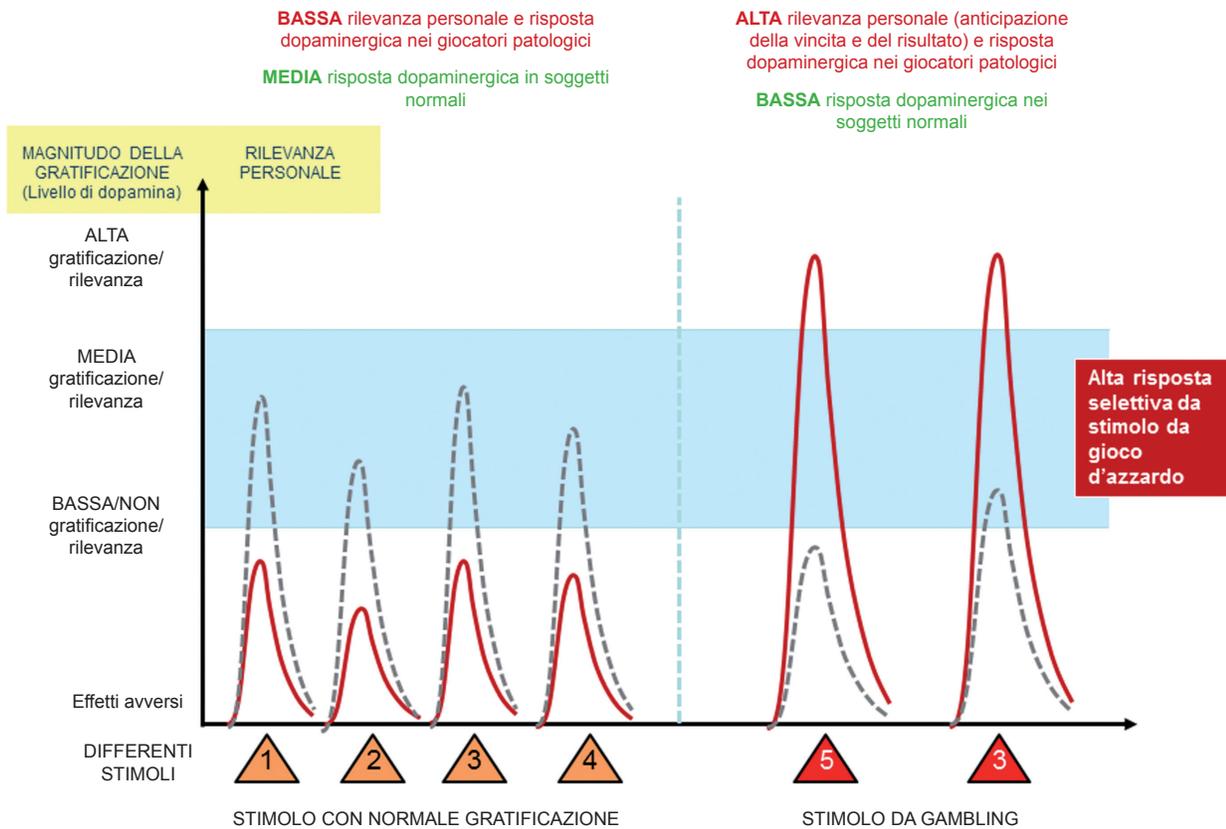


Figura 25 – Diversa rilevanza e gratificazione negli stimoli derivanti dal gioco d'azzardo nei soggetti normali e nei soggetti con gioco d'azzardo patologico. Serpelloni, 2012



I soggetti affetti da gioco d'azzardo patologico percepiscono e apprezzano maggiormente, in termini di gratificazione prodotta, gli stimoli derivanti dal gioco d'azzardo rispetto alla popolazione normale e questo è in relazione alla diversa strutturazione dei loro sistemi dopaminergici e processi di gratificazione. Pertanto, essi tenderanno a selezionare e a reiterare la fruizione di questi stimoli rispetto agli altri normali stimoli di gratificazione. Se si associa questa disfunzione alle altre presenti a livello neurocognitivo, quali i disturbi del controllo dei comportamenti (impulsività e compulsività), la difficoltà di *problem analysis* e *problem solving*, la scarsa flessibilità cognitiva, la presenza di credenze irrazionali, ne esce un quadro sintomatologico complesso ma coerente che spiega il comportamento dei pazienti affetti da gioco d'azzardo patologico.

Alcuni autori (Perty 1999, Clark 2009) hanno rilevato come nei giocatori d'azzardo patologici, così come nella dipendenza da sostanze, vi sia una più rapida risoluzione della soddisfazione da ricompensa rispetto alla popolazione non vulnerabile e contemporaneamente un'elevata riduzione della durata della soddisfazione derivata dalle ricompense. Questo spiegherebbe la successiva ricerca di nuovi e ripetuti stimoli nell'immediato nei giocatori d'azzardo patologici.

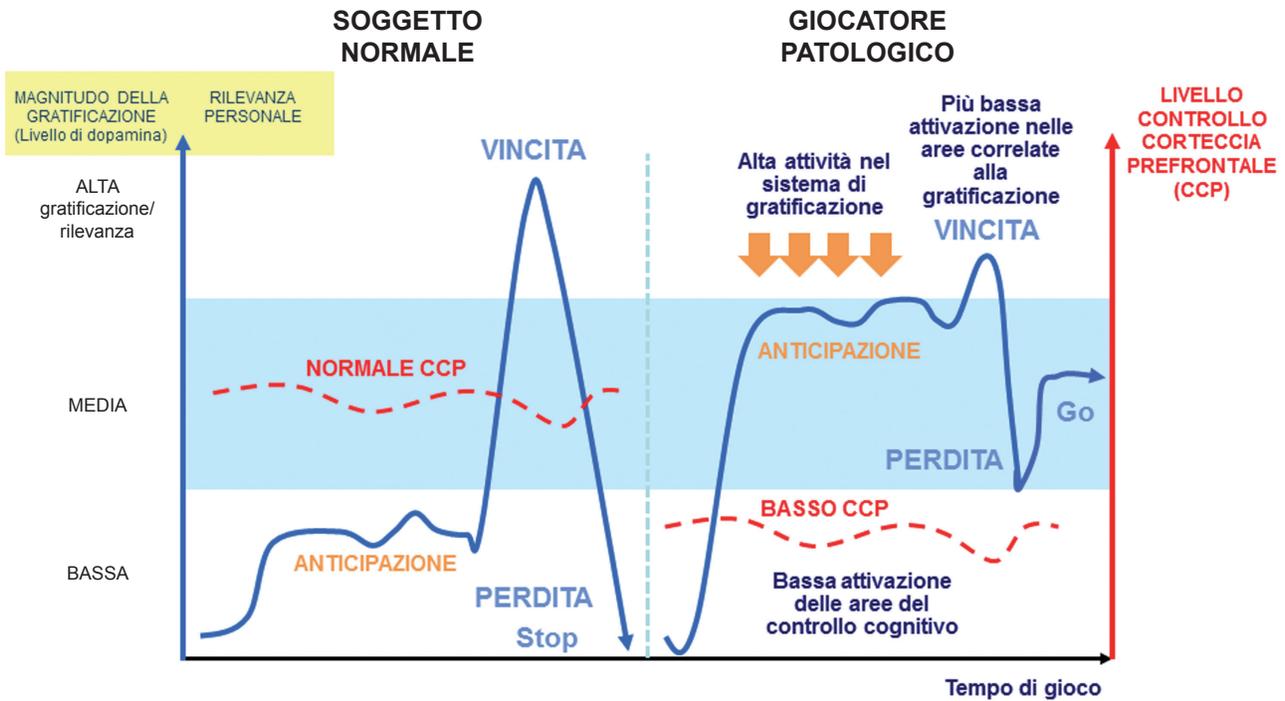
Figura 26 – Minor soddisfazione da ricompensa nei giocatori d'azzardo patologici. Serpelloni, 2012



E' stato visto inoltre che i giocatori patologici hanno livelli di dopamina maggiori già durante l'anticipazione e l'attesa della ricompensa ma questa gratificazione è minore in caso di vincita (Clark 2009). La perdita al gioco, inoltre, produce un minor abbassamento dei livelli di ricompensa rispetto ai soggetti normali che, in tal caso, vengono disincentivati al gioco.

Contemporaneamente, è stato osservato che il livello di controllo prefrontale nei giocatori patologici è più basso durante il gioco rispetto ai soggetti normali. Questo sbilanciamento nei giocatori problematici è la ragione per cui continuerebbero il gioco in maniera compulsiva: essa è sostenuta dalle condizioni neuro-psico-biologiche precedentemente descritte che caratterizzano la vulnerabilità individuale (geneticamente determinata) delle persone predisposte a sviluppare dipendenza da gioco nel caso in cui vengano stimolate con gioco d'azzardo.

Figura 27 – Tempo dedicato al gioco d’azzardo e diversi livelli di gratificazione. Clark et al., 2009



Soggetti con GAP: maggior gratificazione nell’anticipazione, minor gratificazione postvincita, basso CCP  
 Soggetti normali: minor gratificazione nell’anticipazione, maggior gratificazione postvincita, normale CCP

Studi di risonanza magnetica funzionale hanno chiaramente dimostrato (Clark et al., 2009) che nei pazienti affetti da gioco d’azzardo patologico, durante l’aspettativa di vincita, si manifesta una accresciuta attività nel sistema della ricompensa. Dopo la vincita, vi sarebbe una più bassa attività nelle aree della gratificazione rispetto ai soggetti normali e durante il gioco una minor attivazione delle aree del controllo. Questo sbilanciamento nei giocatori problematici può far continuare il gioco d’azzardo.

Figura 28 – Fattori condizionanti la continuazione del gioco nel gioco d’azzardo patologico (GAP).



Come è chiaro, uno stimolo, per essere in grado di creare dipendenza, dovrebbe avere una serie di caratteristiche e condizioni che lo rendono potenzialmente pericoloso e più condizioni annovera più il suo potenziale additivo aumenta. La figura successiva riporta in sintesi alcune delle caratteristiche dello stimolo in grado di creare dipendenza. E' chiaro comunque che lo stimolo, per essere efficace in termini patologici, deve trovare un substrato neuro-psico-biologico predisposto nella persona vulnerabile. Resta scontato che il contesto socio ambientale può esercitare un fondamentale condizionamento sul soggetto, sia attraverso la scarsità di regole e leggi di controllo e deterrenza, attraverso un'alta pressione pubblicitaria, che tramite l'espressione di una accettabilità e tolleranza sociale promuovente il gioco d'azzardo, se non addirittura elevandolo a comportamento virtuoso, emulante le abitudini di persone ad alta notorietà per motivi artistici o sportivi o percepito come socialmente *smart* o *cool*.

Figura 29 - Caratteristiche generali di potenzialità additiva di uno stimolo.



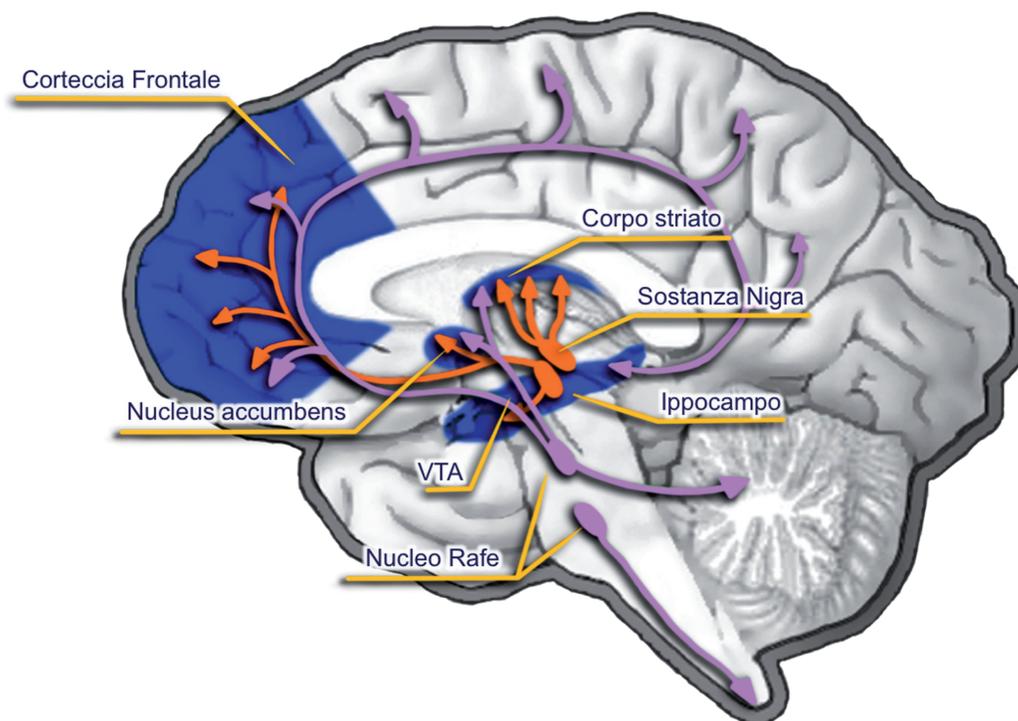
Nelle attività di valutazione sia scientifica sia clinica degli effetti del gioco d'azzardo percepiti dal soggetto, ed in particolare il livello di gratificazione, di ansietà e il grado di eccitazione, risulta importante prendere in considerazione anche l'attività di gioco d'azzardo preferita dal soggetto (Cocco 1995), in quanto le diverse tipologie di gioco d'azzardo sono in grado di produrre effetti molto diversificati. I giochi, dunque, possono differire molto nella quantità della posta in gioco e delle quote, della concentrazione necessaria, delle abilità richieste e del grado di coinvolgimento ansioso ed eccitatorio che sono in grado di evocare. E' stato notato infatti che esistono vari sotto-gruppi di giocatori che possono essere selezionati proprio in base alle tipologie e alla "portata dell'azzardo" (sia in termini finanziari che emotivi) richiesta per espletare tale gioco. E' evidente che la fruizione di stimoli che richiedono un più alto impegno per il giocatore, e quindi un più alto grado di stress, connotano una

maggior gravità del quadro patologico presente.

Vi sono inoltre una serie di caratteristiche dei giochi d'azzardo che li rendono particolarmente a rischio tanto da indurre ad una perdita di controllo, come l'accessibilità, l'anonimato, comfort, l'uso di una moneta virtuale. Questi elementi favoriscono la presenza di distorsioni cognitive, come l'illusione del controllo, che alimentano nei giovani il desiderio di "battere il sistema" (Caillon 2012). È stato osservato, inoltre, che la partecipazione ad un numero maggiore di tipi di gioco d'azzardo è fortemente predittivo di gioco d'azzardo patologico (Welte 2004).

Un'importante osservazione in relazione allo stimolo riguarda il gratta e vinci e altre tipologie di giochi in quanto è stato osservato che possono di per sé potenzialmente dare dipendenza perché contengono caratteristiche quali: intervalli di vincita breve, frequenze di eventi rapidi e illusione di essere vicino alla vincita (Griffiths 2002).

Figura 30 - Circuiti dopaminergici e serotoninergici.



### Via della Dopamina

Funzioni:

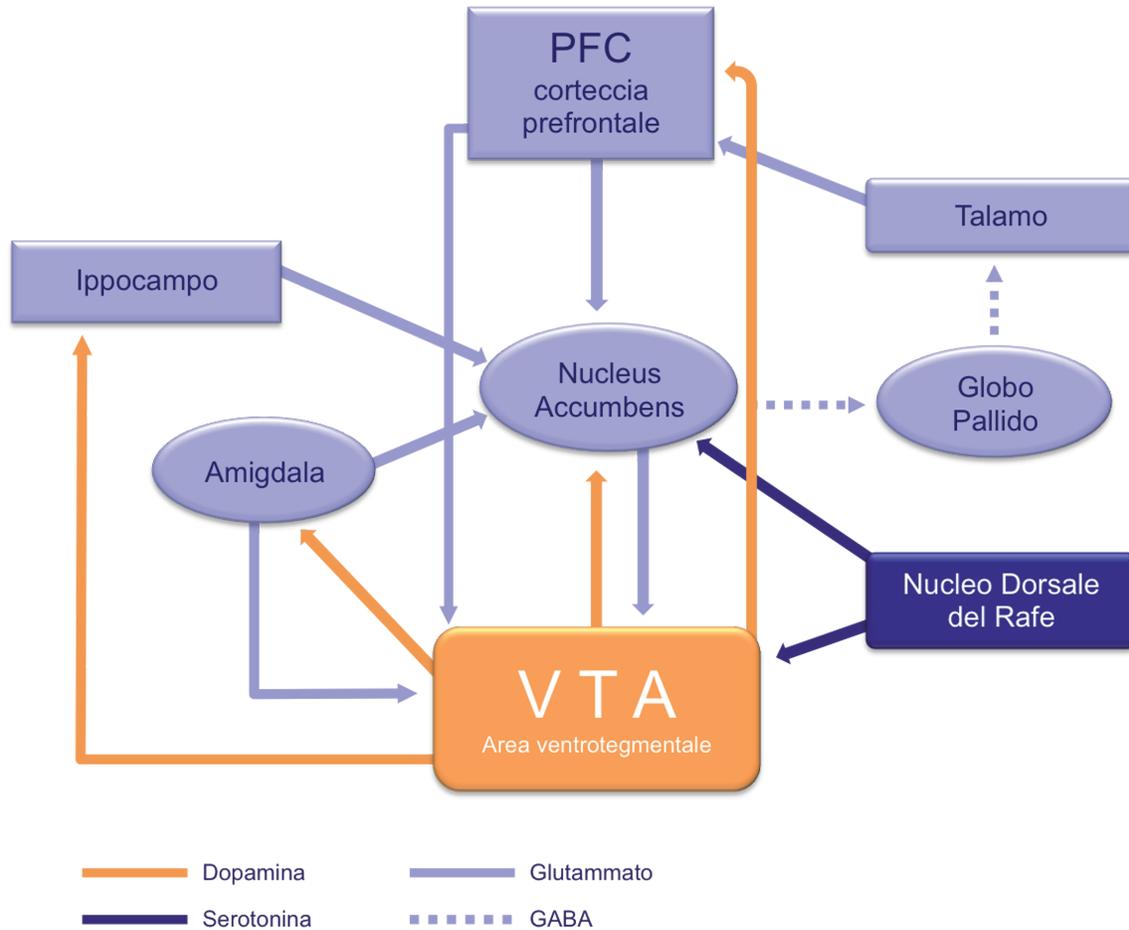
- Ricompensa (motivazione)
- Piacere, euforia
- Funzione motoria (messa a punto)
- Compulsione
- Perseverazione

### Via della Serotonina

Funzioni:

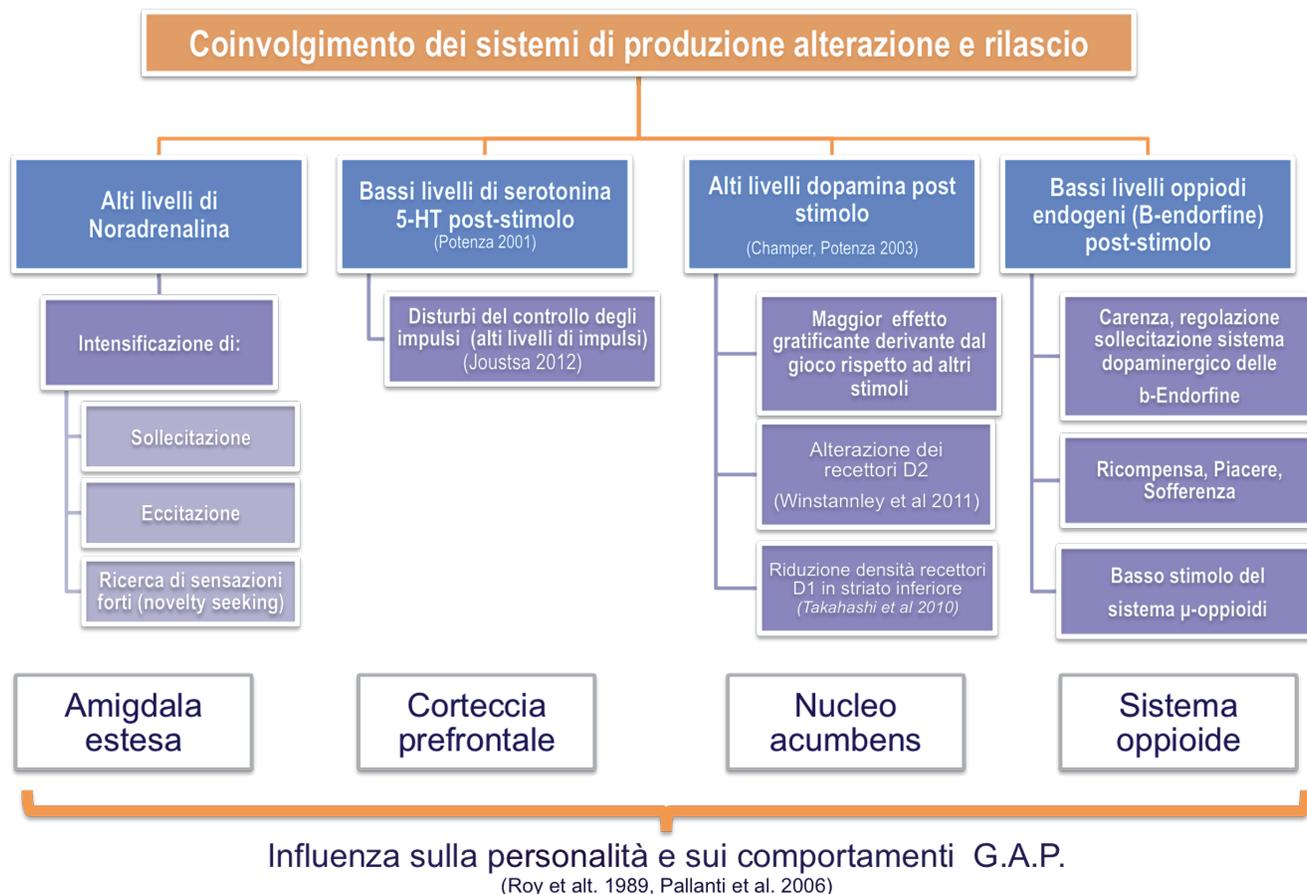
- Umore
- Processi di memoria
- Sonno
- Cognizione
- Autocontrollo

Figura 31 - Strutture cerebrali e neuromediatori coinvolte nel sistema della gratificazione.



Le basi neurobiologiche del GAP, quindi, traggono origine dal coinvolgimento dei sistemi di produzione, alterazione e rilascio di vari neurotrasmettitori, coinvolgendo varie strutture importanti del nostro cervello, come già anticipato, con un'influenza sulla personalità e sul comportamento della persona affetta da gioco d'azzardo patologico. Varie ricerche sulla base neurobiologica del gioco d'azzardo patologico indicano la presenza di livelli anomali di dopamina, serotonina e nell'attività dei neurotrasmettitori di noradrenalina (Ibanez 2003, Potenza 2001). Queste sono sostenute anche da anomalie neurochimiche che sostengono l'eziologia del gioco d'azzardo patologico (DeCaria 1996, Raylu 2002, Kim 2001, Sood 2003). Vari studi sperimentali hanno mostrato che esiste una base genetica sulla disregolazione di questi neurotrasmettitori (Ibanez 2003, Potenza 2001). La figura successiva riassume le principali nozioni sull'argomento ad oggi disponibili.

Figura 32 – Principali sistemi di produzione, alterazione e rilascio coinvolti nel gioco d'azzardo patologico. Serpelloni, 2012



Sono stati osservati alti livelli di noradrenalina nei soggetti con gioco d'azzardo patologico. Questo comporta un'intensificazione della sollecitazione, dell'eccitazione e della ricerca di sensazioni forti con un coinvolgimento dei sistemi simpatico e parasimpatico dell'eccitazione, così come la risposta neuroendocrina allo stress. E' stato osservato peraltro che questo coinvolgimento è diverso in presenza di vincite o di perdite (Fowles 1980, Firestone 1975, Tranel 1983, Gomez 1997).

Sono stati inoltre evidenziati bassi livelli di serotonina post-stimolo e questo indica una corteccia prefrontale con disturbi del controllo degli impulsi (Potenza 2001, Joustsa 2012).

Contemporaneamente, sono stati osservati alti livelli di dopamina post-stimolo (Champer 2003) con un maggior effetto gratificante derivante dal gioco rispetto ad altri stimoli, il che spiegherebbe la reiterazione del comportamento patologico e la selezione dello stimolo "gioco d'azzardo". Sempre in relazione con questa anomalia, è stata osservata un'alterazione dei recettori D2 (Winstannley 2011) e una riduzione della densità dei recettori D1 nello striato inferiore (Takahashi 2010).

Un'ulteriore alterazione a carico del sistema oppioide è stata documentata con bassi livelli di oppioidi endogeni (beta-endorfine) post-stimolo. Questo comporta una carenza della regolazione e della sollecitazione del sistema dopaminergico delle beta-endorfine con alterazioni della ricompensa, del piacere, della sofferenza, in relazione con un basso stimolo del sistema  $\mu$  degli oppioidi. Questa osservazione ha inoltre permesso di vedere che esisterebbero differenziati livelli per giocatori d'azzardo patologici da "corse dei cavalli" e giocatori patologici da "slot machine", facendo ipotizzare la possibile esistenza di sotto-tipi di gioco d'azzardo patologico proprio in base alle diverse alterazioni dei sistemi neurobiologici. Questo coinvolgimento dei sistemi neurobiologici di produzione, alterazione e rilascio dei vari neuro-ormoni può avere un'influenza sulla personalità e sui comportamenti (Roy 1989, Pallanti 2006).

Va segnalato inoltre che la dopamina, il 5-HT e la noradrenalina sono neurotrasmettitori importanti nei circuiti di ricompensa mesolimbico cerebrali e creano un sistema che modula le attività emotive e motivazionali (Pralong 2002). La funzionalità noradrenergica, inoltre, è importante nella modulazione del sistema dell'eccitazione. Queste osservazioni devono far riflettere profondamente sul fatto che le persone con gioco d'azzardo patologico presentano attività emotive, motivazionali ed eccitazione/euforia anomale proprio perché i loro sistemi neurobiologici di base presentano delle alterazioni strutturali e funzionali geneticamente determinanti. E' chiaro che queste anomalie possono portare a delle espressioni comportamentali patologiche se messe a contatto con stimoli ripetuti, quali il gioco d'azzardo patologico, che però possono trovare sicuramente un buon controllo volontario attraverso una terapia cognitivo-comportamentale che permetta di sviluppare e fissare un controllo pre-frontale più solido ed attivo, con un modello cognitivo del paziente in grado di prevedere le situazioni di rischio, di evitarle, di controllarle e di gestirle. Questi risultati possono essere ottenuti quindi, come dimostrato, attraverso un aumento delle funzionalità del controller e/o l'utilizzo di farmaci e/o la cura e la gestione delle comorbilità psichiatriche eventualmente presenti.

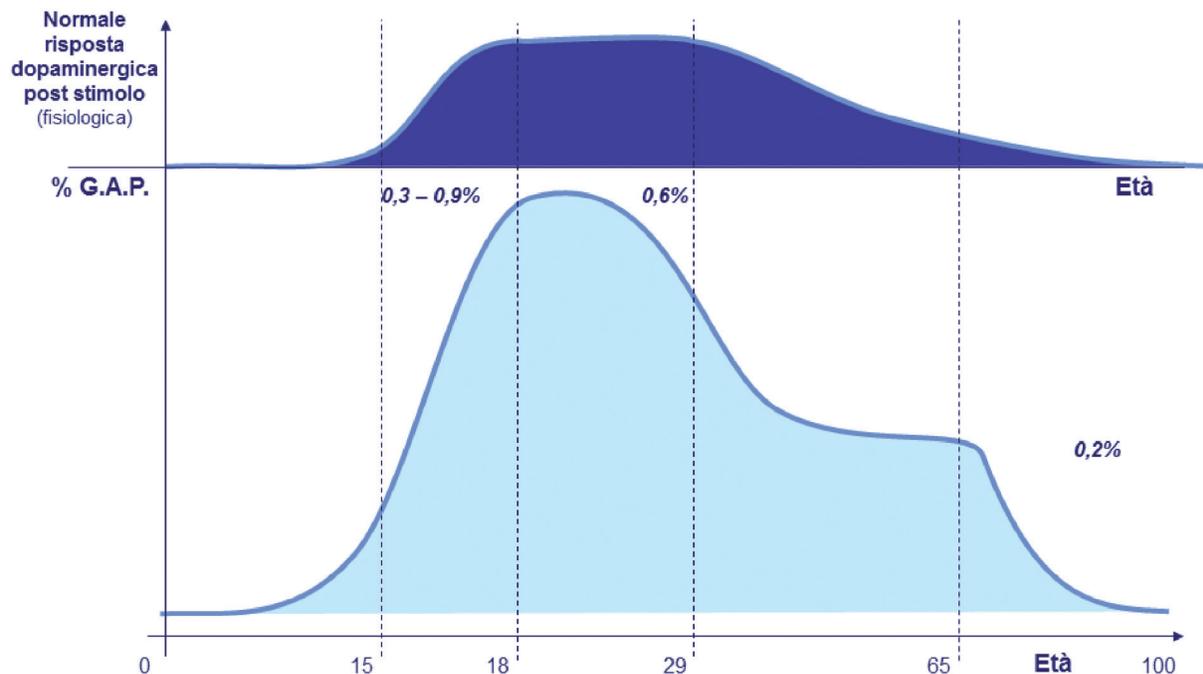
Come già riportato, i sistemi neurobiologici coinvolti vengono messi in relazione con una genetica molecolare che interessa vari geni, come riportato nella tabella sottostante.

**Tabella 9 – Geni coinvolti nel gioco d'azzardo patologico, alterazioni neurobiologiche associate e conseguenze sui comportamenti.**

Geni	Alterazioni neurobiologiche	Conseguenze
SLC64A - Gene trasportatore 5-HT	Abbassamento attività serotoninergica	Comportamenti impulsivi e compulsivi
D2A1 – Allele Faq – A1 - Gene recettore Dopamina D2	<ul style="list-style-type: none"><li>Alterazione sistema dopaminergico</li><li>Maggior presenza = Maggior gravità del GAP (Noble 2000)</li></ul>	Comportamenti impulsivi e compulsivi
DRD4 - Gene recettore dopamina		
DRD1 - Gene recettore dopamina D1		
DRD2		
DAT1 - Gene trasportatore dopamina	Alterazioni sistema dopaminergico (Ibanez 2003)	Comportamenti impulsivi e compulsivi
TPM - Gene triptofano		
ADMA2C - Gene recettore		
NMDA1		
PS1 - Gene PS1		

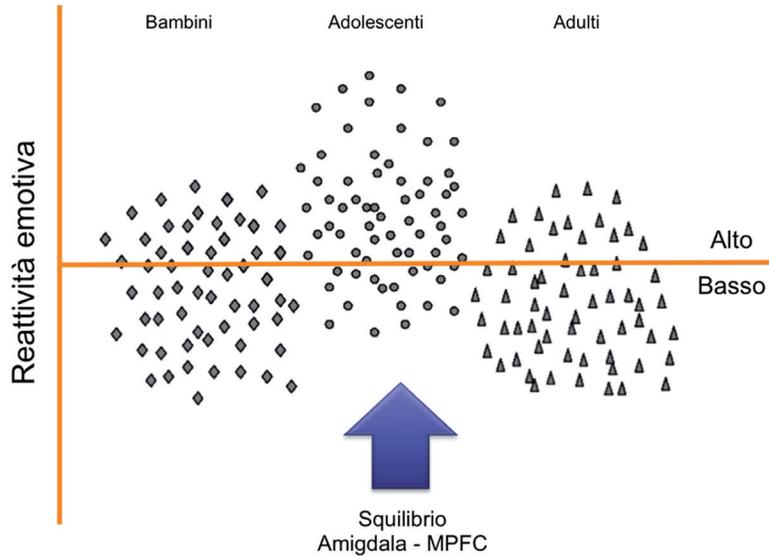
Infine, vale la pena di ricordare che il gioco d'azzardo patologico presenta una distribuzione per età che investe soprattutto le fasce giovanili, comprese tra i 18 e i 29 anni. Da un punto di vista neuro-fisiologico, è interessante notare come la risposta dopaminergica post-stimolo fisiologica abbia una relazione per lo meno singolare nell'evoluzione dell'età con la prevalenza di gioco d'azzardo patologico.

**Figura 33 - Gioco d'azzardo patologico: modello esemplificato della distribuzione per età e risposta dopaminergica allo stimolo.**  
Serpelloni, 2012



E' inoltre da tenere in considerazione il fatto che, come evidenziato da Somerville e colleghi (2010) l'adolescenza è un periodo di sviluppo neurocognitivo che comporta cambiamenti sostanziali nel comportamento, nell'affettività, nella ricerca e selezione degli stimoli più gratificanti e appaganti (non che funzionali) per il soggetto e i propri bisogni. Come evidenziato dalla figura successiva, ciò si esplicita anche con l'aumentata predisposizione in questo periodo ad assumere comportamenti rischiosi. La reattività emozionale i fatti è particolarmente elevata in adolescenza e si riduce con l'avanzare dell'età. Questo va di pari passo con lo sviluppo e la maturazione neurologica delle regioni subcorticali e soprattutto delle regioni corticali prefrontali, fino a completamento della fase di fisiologica evoluzione dove le funzioni e le strutture di controllo comportamentale completano la loro definizione. È proprio lo sbilanciamento esistente in adolescenza tra strutture subcorticali e corteccia prefrontale a creare una scarsa capacità di controllo comportamentale che, associato alla ricerca di stimoli ad alta capacità gratificante, può creare un aumento del rischio di condotte pericolose per la salute e l'integrità della persona.

Figura 34 – Rappresentazione schematica delle differenze individuali e di età quali fattori di rischio per predire comportamenti rischiosi e altamente emotive negli adolescenti. Somerville et al., 2010



A conferma di ciò, come ben esemplificato nella seguente figura (Somerville et al, 2010), negli adolescenti le regioni prefrontali, deputate al decision making e al controllo comportamentale volontario, si sviluppano più tardi delle regioni limbiche, che sono responsabili invece agli impulsi emotivi e del craving verso stimoli gratificanti. Pertanto, la disponibilità da parte delle persone di assumere comportamenti rischiosi, quali ad esempio giocare d'azzardo, risulta particolarmente alta durante la fase adolescenziale.

Figura 35 – La più precoce maturazione delle regioni subcorticali quali l'amigdala e lo striato ventrale, rispetto alla successiva maturazione delle regioni corticali, sostiene uno sviluppo non lineare nel comportamento affettivo e del suo controllo volontario durante l'adolescenza. Somerville et al., 2010

