

GIOCO D'AZZARDO PATOLOGICO

FARMACOTERAPIA, COMORBIDITÀ,
ALTERAZIONI COGNITIVE E RICERCA PRECLINICA



GIOCO D'AZZARDO PATOLOGICO

FARMACOTERAPIA, COMORBIDITÀ,
ALTERAZIONI COGNITIVE E RICERCA PRECLINICA



Consiglio Nazionale delle Ricerche



ISTITUTO DI
NEUROSCIENZE



Società Italiana di
NeuroPsicoFarmacologia

Gruppo di lavoro interdisciplinare del progetto NeuroGAP

Giovanni Biggio	Coordinatore del Progetto Consiglio Nazionale delle Ricerche Istituto di Neuroscienze, Cagliari
Eugenio Aguglia	Università di Catania Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare
Walter Adriani	Istituto Superiore di Sanità Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Roma
Roberto Ciccocioppo	Università degli Studi di Camerino, Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute
Giovanni Laviola	Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Roma
Matteo Temporin	Università Cattolica del Sacro Cuore - Sede di Brescia
Gabriele Zanardi	Università degli Studi di Pavia Dipartimento di Sanità Pubblica, Neuroscienze, Medicina Sperimentale e Forense

Contributi presenti nel volume

Esi Domi, Roberto Ciccocioppo	La farmacoterapia del gioco d'azzardo patologico
Maria Salvina Signorelli	Il gioco d'azzardo patologico e le comorbidità psichiatriche
Greta Zanetti, Gabriele Zanardi	Le alterazioni psicologiche e cognitive nel giocatore d'azzardo patologico
Francesca Zoratto, Giovanni Laviola, Walter Adriani	La ricerca pre-clinica sul GAP: lo studio della propensione all'azzardo in laboratorio

Stampato da De Vittoria Srl - Roma 20 febbraio 2015

In copertina Petr Dosek "How to Find an Advantage" © Creative Common

Publicazione prodotta
nell'ambito del Progetto
NeuroGAP finanziato da



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Dipartimento Politiche Antidroga

Gioco d'azzardo patologico: farmacoterapia, comorbidità, alterazioni cognitive e ricerca preclinica

I quattro contributi di divulgazione scientifica che troverete in questo volume non sono certamente esaustivi dello stato della ricerca su un tema così complesso come quello del Gioco d'Azzardo Patologico (GAP).

Rappresentano però un contributo fondamentale alla diffusione in lingua italiana di quattro aspetti fondamentali di questa ricerca.

Essi sono stati scritti da ricercatori e da scienziati non per altri ricercatori o scienziati: i destinatari di questi contributi sono tutti gli italiani che vogliono comprendere e aiutare una crescita culturale sul fenomeno, partendo dai risultati scientifici che si sono accumulati, specialmente nell'ultimo decennio.

Il primo testo riguarda un tema molto discusso nel settore e cioè quello della farmacoterapia del GAP. Nell'articolo, soprattutto i medici di base, troveranno molte informazioni utili soprattutto sulle interazioni, non sempre positive, tra l'uso di certi farmaci psicoterapici e i comportamenti di GAP, compreso quello molto discusso, anche dalla stampa, della terapia del Parkinson.

Il secondo testo riguarda il fenomeno della comorbidità e cioè della presenza di più patologie psichiatriche assieme al GAP, ad esempio la depressione o l'abuso di sostanze. La complessità del nostro cervello porta a far sì che la rottura di un equilibrio si rifranga in una serie di ulteriori disagi e malattie. La ricerca in questo ambito porta alla necessità di individualizzare gli interventi sanitari confermando una tendenza in atto in tutta la medicina.

Il terzo testo sviluppa il fenomeno delle alterazioni psicologiche e cognitive associate al GAP. Queste alterazioni trovano una spiegazione sempre più scientificamente confermata attraverso lo studio delle caratteristiche neurobiologiche del nostro cervello e delle sue funzioni. Si tratta di un settore nel quale l'Italia può presentare eccellenze a livello

mondiale, e su cui il gruppo di lavoro interdisciplinare del progetto NeuroGAP, sostenuto da un finanziamento del Dipartimento per le Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri, cerca di dare il proprio contributo. Questo volume e il convegno che ne permetterà la diffusione sono il primo, concreto, risultato.

Il quarto testo è sulla ricerca preclinica, e cioè su tutta quella attività di verifica sperimentale che avviene sui modelli animali e non solo. Il rigore necessario per portare avanti questi studi, sia per garantire la possibilità di trasferire i risultati negli interventi sanitari sull'uomo sia per le problematiche etiche, viene descritto in questo contributo con un approfondimento metodologico di estremo interesse, con ricadute enormi che permettono di cominciare a comprendere la natura profonda del GAP e i suoi legami con la genetica e l'etologia delle specie a noi evolutivamente più vicine.

Infine ringraziamo tutti quelli che hanno reso possibile questa iniziativa, sperando che possa essere seguita da un vasto pubblico e che stimoli un'ampia e seria discussione.

Gruppo di Lavoro Interdisciplinare del Progetto NeuroGAP

Sommario

La farmacoterapia del gioco d'azzardo patologico	9
Il gioco d'azzardo patologico e le comorbidità psichiatriche	31
Le alterazioni psicologiche e cognitive nel giocatore d'azzardo patologico	59
La ricerca preclinica sul GAP: lo studio della propensione all'azzardo in laboratorio	89

La farmacoterapia del gioco d'azzardo patologico

Esi Domi, Roberto Ciccocioppo

Introduzione

Il gioco d'azzardo patologico (GAP) viene classificato dal “Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali” (DSM-5) come una dipendenza comportamentale, appartenente alla stessa categoria di cui fanno parte anche le dipendenze da sostanze (*American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*).

Di fatto, il *gambling* patologico presenta diverse analogie con la tossicodipendenza, sia in termini di substrati neurobiologici implicati nelle due suddette forme di dipendenza che in termini di criteri clinici diagnostici. Tale somiglianza si evince facilmente dal carattere cronico e recidivo del GAP. Il giocatore d'azzardo patologico mostra infatti una necessità impellente di giocare, difficile da controllare e afferma di non essere in grado di smettere (perdita di controllo) nonostante sia consapevole che il gioco interferisca negativamente con lo svolgimento delle normali attività quotidiane (lavoro, rapporti interpersonali). Inoltre il giocatore d'azzardo patologico afferma di aver bisogno di giocare con quantità sempre maggiori di denaro per poter raggiungere lo stato di euforia desiderato (tolleranza) e di aver provato più volte a ridurre o interrompere il gioco d'azzardo senza riuscirci (astinenza accompagnata da irritabilità e ricaduta). Il dizionario dei termini chiave riportati sul testo è riassunto in **tabella 1**.

Per questi motivi, il GAP costituisce una vera e propria dipendenza e presenta molto spesso comorbidità con le tossicodipendenze: si stima che il 50% dei giocatori d'azzardo patologico sia anche dipendente da sostanze d'abuso (Dell'Osso *et al.*, 2005).

Inizialmente, il GAP era classificato tra i “Disturbi del controllo degli impulsi non altrimenti classificati” (DSM-III). Recentemente il GAP viene nominato “Disturbo del *gambling*” (DSM-5).

Tabella 1

DIZIONARIO

Dipendenza comportamentale: La persona ricerca attivamente un comportamento (gioco d'azzardo) dal quale ottiene una gratificazione. La dipendenza comportamentale presenta grandi analogie con le tossicodipendenze in: sensazione di impossibilità di resistere all'impulso di mettere in atto il comportamento (compulsività); sensazione crescente di tensione che precede immediatamente l'inizio del comportamento (craving); piacere e sollievo durante la messa in atto del comportamento; percezione di perdita di controllo; persistenza del comportamento nonostante la sua associazione con conseguenze negative.

Impulsività: Predisposizione verso reazioni rapide, non pianificate a stimoli interni o esterni, con diminuito riguardo delle conseguenze negative che queste reazioni possono produrre sia verso l'individuo impulsivo che verso gli altri.

Compulsività: Comportamento di tipo ripetitivo messo in atto per ridurre il senso di disagio e ansia provocata dai pensieri e dagli impulsi tipici delle ossessioni.

Craving: Desiderio/ricerca forte ed irrefrenabile ad esprimere un comportamento di gioco d'azzardo.

Studio clinico controllato randomizzato: Studio sperimentale che permette di valutare l'efficacia di uno specifico trattamento in una determinata popolazione reclutata sulla base di tutte le variabili considerate dal ricercatore (età, sesso, comorbidità). I soggetti coinvolti nello studio sono suddivisi in due gruppi: il gruppo che riceve il trattamento e il gruppo di controllo che riceve il placebo. L'assegnazione del trattamento ai soggetti deve avvenire con un metodo casuale (random).

Studio in aperto (open label): Studio in cui sia lo sperimentatore sia il paziente conoscono la composizione del prodotto che si sta somministrando.

Case report clinico: Descrive una situazione clinica osservata in un singolo individuo al fine di fornire informazioni per riconoscere e descrivere gli aspetti di una patologia, riconoscere le manifestazioni rare e individuare effetti sconosciuti di farmaci.

Studio di follow-up: Una serie di controlli ai quali viene sottoposto una persona o un gruppo di pazienti in seguito a terapie mediche.

Tale nuova categorizzazione mantiene inalterata l'importanza dell'impulsività nel gioco d'azzardo patologico e ne riconosce pienamente le similarità con la dipendenza da sostanze. Infine nel DSM-5, il numero dei criteri necessari per diagnosticare la presenza del *gambling* patologico si sono ridotti a 4 criteri su 9 (il DSM-IV ne prevedeva 5 su 10). Questa riduzione, abbassando la percentuale dei falsi negativi, ha contribuito a migliorare l'accuratezza della classificazione.

Il GAP inizia in fase adolescenziale e colpisce circa lo 0,2-2.0% nella popolazione europea. La stessa percentuale viene riscontrata anche in Italia con grande prevalenza tra gli adolescenti dove la diffusione sembra essere fino a 4 volte più elevata rispetto agli adulti (dal 4 al 7%) coinvolgendo maggiormente gli uomini. Riguardo il quadro italiano, i dati a disposizione sono ancora limitati e dati epidemiologici nazionali su larga scala sono necessari per un'analisi più dettagliata. Una diffusione più ampia si riscontra anche nei soggetti con comorbidità di disturbi di tipo psichiatrico o dipendenze da sostanze d'abuso.

Diversamente dal gioco d'azzardo di tipo sociale, il GAP per la sua cronicità può compromettere significativamente la vita del paziente. L'accessibilità al gioco d'azzardo e la proporzione dei giocatori sono aumentate sensibilmente negli ultimi venti anni configurando questo comportamento come problematico dal punto di vista sociale e del benessere individuale. Le terapie finora in uso consistono in metodi cognitivo-comportamentali quali la psicoanalisi, la terapia di gruppo e programmi di riabilitazione ospedaliera. Gli interventi principali comprendono interventi di tipo educativo, un aumento della consapevolezza sugli errori cognitivi e pensieri irrazionali per portare ad una ristrutturazione cognitiva. Pur non esistendo farmacoterapie specifiche recentemente è stato messo in evidenza che alcuni approcci farmacologici possano risultare utili. In particolare è stato osservato che somministrazione combinata di terapia cognitiva e farmacologica porti a risultati superiori rispetto al solo trattamento comportamentale.

Neurocircuiti alla base del GAP

Recentemente numerosi studi hanno rivolto l'attenzione all'identificazione dei meccanismi neurobiologici alla base del gioco d'azzardo patologico. Esattamente come nel caso della dipendenza da sostanze, sono diversi i sistemi neurotrasmettitoriali tra cui quello dopaminergico, se-

rotoninergico, glutamatergico, noradrenergico e degli oppioidi. Alterazioni di tali sistemi contribuiscono in modo significativo allo sviluppo e al mantenimento della patologia del *gambling* (Potenza, 2008).

Il sistema dopaminergico è noto per la sua funzione nel controllo dei meccanismi neurobiologici del piacere e della ricompensa e gioca un ruolo importante anche nella risposta fisiologica del *gambling*.

In letteratura, i dati sul rilascio di dopamina nei soggetti affetti da *gambling* patologico sono piuttosto eterogenei. Alcuni studi riportano bassi livelli di dopamina nel liquido cerebrospinale e alti livelli dei metaboliti della dopamina (acido omovanillico e 3-4 diidrossifenilacetico) nei *gambler* patologici rispetto ai soggetti sani suggerendo l'ipotesi di una riduzione della sensibilità del sistema della gratificazione in seguito allo sviluppo di GAP; in altri studi invece, questa differenza non persiste. Inoltre l'amfetamina, una sostanza che aumenta i livelli extracellulari delle catecolamine, inclusa la dopamina, innesca il gioco d'azzardo patologico, suggerendo un importante ruolo della funzione di questi neurotrasmettitori nella neuropatofisiologia del GAP.

In aggiunta, alcuni lavori riportano la presenza di un polimorfismo nei geni che codificano per i recettori D2, D3 e D4 dopaminergici in soggetti affetti dal *gambling* patologico.

Il GAP è stato osservato anche in individui affetti dal Parkinson, malattia caratterizzata da degenerazione di dopamina, i quali durante trattamenti con agonisti dopaminergici hanno sviluppato i sintomi del *gambling* patologico. In questi pazienti, la riduzione dei dosaggi di levodopa o di agonisti dopaminergici di norma porta ad una attenuazione dei sintomi del GAP. Non è ben chiaro se il GAP si sviluppa come conseguenza del Parkinson, se dipende dal trattamento con farmaci ad azione dopaminergica oppure se è causato dalla combinazione di questi fattori.

Anche la trasmissione glutamatergica gioca un ruolo cruciale nel sistema della gratificazione, del rinforzo e della ricaduta. Proiezioni del glutammato che originano nella corteccia prefrontale e terminano nel nucleo *accumbens* rappresentano un circuito importante nel comportamento della dipendenza. È stato evidenziato che la modulazione di tale sistema da parte di farmaci che regolano l'omeostasi del glutammato costituisce un valido approccio terapeutico per il trattamento della patologia del gioco d'azzardo.

Nei meccanismi della gratificazione, è coinvolto anche il sistema oppioide, il quale attraverso la modulazione del sistema GABAergico nell'area ventrale tegmentale (VTA) capace di controllare le attività del sistema corticomesolimbico dopaminergico che proietta verso il nucleo *accumbens* e lo striato. A conferma del ruolo di queste aree nel GAP, da studi di immagine cerebrale è stato osservato che nei giocatori patologici l'anticipazione della ricompensa monetaria risulta in una diminuita attivazione dello striato ventrale. Questo fenomeno è stato osservato anche in soggetti tossicodipendenti a cui veniva anticipata la disponibilità della sostanza d'abuso.

Un sistema complementare a quello del *reward* è il circuito "motivazionale" localizzato nella corteccia orbitofrontale e nella corteccia cingolata anteriore. Alterazioni di questo circuito sono associate al comportamento di tipo compulsivo riscontrato nel disordine del *gambling*.

Nei giocatori patologici è stata infatti osservata una ridotta attività della corteccia frontale e orbitofrontale, del nucleo caudato e del talamo, aree strettamente implicate nel comportamento compulsivo. Tale comportamento sembra essere dipendente da una disfunzione della trasmissione serotoninergica. Evidenze cliniche hanno mostrato l'efficacia degli inibitori selettivi della serotonina (SSRI) nella riduzione dei sintomi e dei comportamenti impulsivi e compulsivi, indipendentemente dalla presenza contemporanea di patologia depressiva.

Un altro neurocircuito responsabile di "apprendimento e memoria" e consistente principalmente dell'amigdala ed ippocampo è stato correlato con il fenomeno del "*craving*" (desiderio irresistibile) verso le sostanze d'abuso ma anche verso il gioco d'azzardo. Queste aree potrebbero essere responsabili dei processi cognitivi che permettono di associare, tramite il ricordo, una particolare circostanza ambientale ad uno stato emozionale; ad esempio ciò che si prova all'atto della scommessa.

Pazienti con disfunzioni dell'amigdala mostrano scarse performance al gioco d'azzardo. In più, le persone affette da gioco d'azzardo patologico hanno una minor flessibilità cognitiva ed hanno difficoltà a riformulare nuove strategie cognitive. Farmaci capaci di migliorare la flessibilità cognitiva potrebbero avere una efficacia nel trattamento del GAP.

Infine il circuito del “controllo” rappresenta le funzioni esecutive guidate dalla corteccia prefrontale, dorsolaterale, orbifrontale e dall'insula. Una funzione esecutiva compromessa è causa di disinibizione, e quindi aumenta il rischio di comportamenti del gioco d'azzardo patologico.

Studi di immagine cerebrale, eseguiti durante la simulazione del gioco d'azzardo hanno dimostrato che nei giocatori patologici vi è una diminuzione dell'attività della corteccia prefrontale ventro-mediale rispetto ai controlli sani. La stessa evidenza è stata riscontrata anche in pazienti affetti dal disturbo bipolare o in individui dipendenti da sostanze d'abuso.

Nella **figura 1** vengono rappresentati i circuiti e le aree cerebrali coinvolte nella patologia del *gambling* e che rappresentano i substrati neurobiologici per le farmacoterapie del GAP.

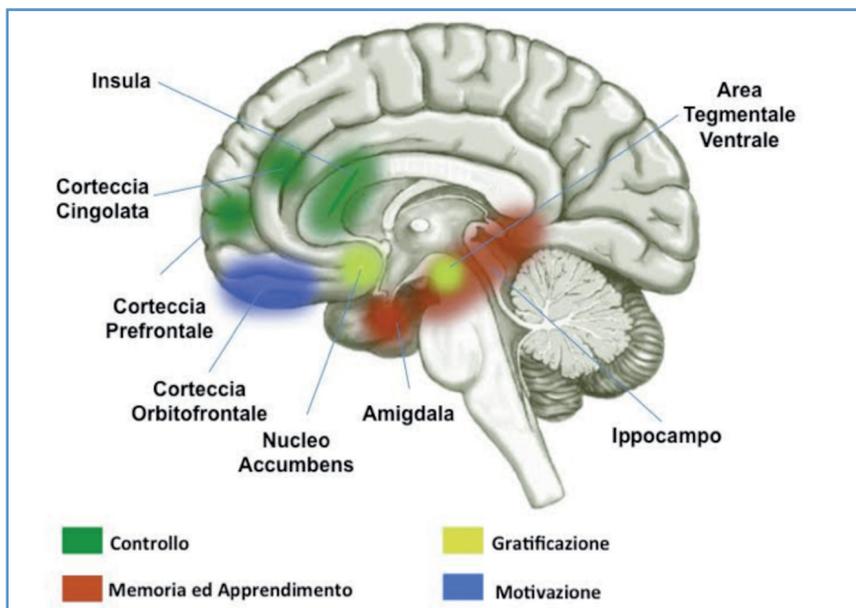


Fig. 1 Neurocircuiti e aree coinvolti nel GAP

Approccio farmacoterapeutico nel trattamento del *gambling* patologico

Diversi sono i fattori che influenzano la scelta farmacologica come ad esempio comorbidità, fattori genetici, età e storia familiare del paziente.

Un'elevata comorbidità è stata evidenziata tra il GAP ed altre patologie psichiatriche, fra cui disturbi dell'umore come la depressione, l'ansia, il bipolarismo e comportamenti antisociali accompagnati da disturbi della personalità (Nower *et al.*, 2004). Inoltre, la presenza contemporanea di dipendenza da sostanze d'abuso è assai frequente. Si stima infatti che circa il 50% dei pazienti affetti da GAP fa abuso di alcol ed il 60% è dipendente da nicotina.

È inoltre noto che fattori genici possono giocare un ruolo molto importante determinare vulnerabilità al gioco d'azzardo patologico. Ad esempio, alterazioni della funzionalità del recettore D2 fanno sì che un individuo sia più suscettibile allo sviluppo di *gambling* patologico o altre forme di dipendenza. Sono stati individuati anche polimorfismi in geni codificanti per il trasportatore della serotonina (SERT) correlabili con un comportamento ansioso, diminuita capacità di reagire allo stress e vulnerabilità a sviluppare disturbi comportamentali, GAP o dipendenza da sostanze d'abuso.

Data l'eterogeneità dei pazienti affetti da GAP, la scelta del trattamento farmacologico più appropriato va valutata con estrema attenzione in modo tale utilizzare il farmaco più adatto al paziente in terapia.

Inoltre va tenuto presente che il farmaco ha lo scopo di contrastare alcuni sintomi o tratti (possibilmente i più importanti) presenti nel paziente e che lo motivano al comportamento del GAP.

Infine va tenuto presente che il trattamento farmacologico dovrebbe essere proposto quando alcune condizioni quali:

- 1) gli interventi psicoterapici o comportamentali sono poco efficaci;
- 2) il paziente manifesta difficoltà elevate a mantenersi astinente ed è preda di desiderio incontrollabile verso il gioco d'azzardo;
- 3) presenza di comorbidità psichiatriche trattabili farmacologicamente;
- 4) abuso contemporaneo di sostanze.

A seconda del sottogruppo di paziente la risposta al farmaco potrebbe essere diversa per cui l'assessment iniziale del soggetto ed una accurata diagnosi del GAP sono di fondamentale importanza.

L'efficacia terapeutiche delle diverse classi di farmaci discusse verrà

analizzata principalmente sulla base della risposta alle 3 scale di valutazione clinica per il GAP: 1) *Clinical Global Impressions Scale for gambling* (PG-CGI); 2) *Yale Brown Obsessive Compulsive Scale for gambling* (PC-YBOCS); 3) *Gambling Symptoms Assessment Scale* (G-SAS) riassunte nella **tabella 2**. Le dosi terapeutiche dei farmaci usati per il trattamento del GAP e gli effetti collaterali osservati nei giocatori patologici vengono riassunti nella **tabella 3**.

Tabella 2

DSM-5: criteri diagnostici per il gioco d'azzardo patologico

Gioco d'azzardo persistente e ricorrente che porta a sofferenza ed invalidità clinicamente significative indicate dalla presenza di 4 (o più) dei seguenti segni nell'arco di 12 mesi:

1. Bisogno di puntare una quantità di soldi crescenti per ottenere l'eccitazione desiderata.
2. Mostra irrequietezza ed irritabilità quando tenta di ridurre o interrompere il gioco d'azzardo.
3. Ha più volte tentato, senza successo, di controllare, ridurre o interrompere il gioco d'azzardo.
4. È spesso assorbito dal pensiero del gioco d'azzardo.
5. Spesso gioca quando si sente sofferente (es. colpevole, ansioso, depresso).
6. Dopo aver perso denaro nel gioco, spesso ritorna un altro giorno per rifarsi.
7. Mente o nasconde il suo coinvolgimento con il gioco d'azzardo.
8. Ha messo in pericolo o perso una relazione significativa, il lavoro, opportunità di carriera a causa del gioco d'azzardo.
9. Fa affidamento sugli altri per procurarsi i soldi per tamponare una situazione finanziaria disperata causata dal gioco d'azzardo.

Il gioco d'azzardo patologico può essere:

Episodico: i criteri diagnostici vengono riscontrati in diversi periodi con i sintomi che diminuiscono per parecchi mesi fra i periodi di manifestazione della patologia.

Persistente: i sintomi sono continui e persistono per diversi anni.

Un individuo diagnosticato di gioco d'azzardo patologico può essere:

In una fase precoce della remissione della patologia quando i criteri per la diagnosi di gioco d'azzardo patologico erano precedentemente presenti ma nessun criterio viene riscontrato per almeno 3 mesi ma per meno di 12 mesi.

In una fase duratura di remissione della patologia quando i criteri per la diagnosi di gioco d'azzardo patologico erano precedentemente presenti ma nessun criterio viene riscontrato per più di 12 mesi.

Severità del gioco d'azzardo patologico:

Medio: sono riscontrati 4-5 criteri.

Moderato: sono riscontrati 6-7 criteri.

Severo: sono riscontrati 8-9 criteri.

Tabella 3

Scale di valutazione di un giocatore patologico prima e dopo un trattamento terapeutico
<p>PG-CGI: Clinical Global Impressions scale for gambling Fornisce un quadro globale su un determinato paziente includendo informazioni sulla storia, l'ambiente psicosociale, comportamento e sintomi. Valuta la severità della psicopatologia ed i cambiamenti provocati dal trattamento con una scala da 1 a 7.</p>
<p>PG-YBOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale for gambling È stata messa a punto per valutare la severità ed i tipi di sintomi del disturbo ossessivo-compulsivo. Si basa sulla valutazione di 10 criteri ad ognuno dei quali si assegna un punteggio da 0 (nessun sintomo) a 4 (sintomo grave).</p>
<p>G-SAS: Gambling Symptoms Assesment Scale Si basa sulla autovalutazione del paziente sul desiderio di puntare d'azzardo, sui pensieri causati dal pensiero di giocare, comportamenti e relazioni interpersonali. È costituita da 12 domande alle quali si deve attribuire un punteggio da 0 a 4.</p>

Farmaci antidepressivi: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Nei pazienti affetti da GAP sono state osservate alterazioni del sistema serotoninergico e soppressione della risposta inibitoria, ciò giustificherebbe l'uso degli SSRI nel trattamento della patologia.

Tuttavia l'efficacia di questa classe di farmaci rimarrebbe controversa poiché vi è mancanza di convergenza nei risultati di alcune sperimentazioni cliniche. Alcuni studi mostrano come l'uso degli SSRI possa essere efficace nel ridurre i comportamenti impulsivi e ossessivo-compulsivi tipici dei disturbi psichiatrici e che si riscontrano anche nella patologia del *gambling*. Inoltre l'utilizzo degli SSRI risulterebbe utile soprattutto nel caso di comorbidità tra GAP e disturbi d'ansia. Fra gli SSRI più studiati vi sono: fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram ed escitalopram.

Fluvoxamina: oltre che per la sua azione antidepressiva viene utilizzata per la cura di disturbi dell'ansia quali: attacchi di panico, fobie e disturbi di tipo ossessivo-compulsivo. L'efficacia della fluvoxamina nel trattamento del GAP è stata analizzata principalmente in tre studi clinici. Il primo è uno studio pilota in singolo cieco realizzato nel 1998 da Hollander. In questo lavoro si attesta l'efficacia delle fluvoxamina (alla dose media di 220 mg/die) nel ridurre alcuni sintomi del GAP.

In particolare il trattamento cronico con fluvoxamina, ha indotto una riduzione del 25% dei sintomi ossessivo-compulsivi, calcolati secondo la scala *Yale Brown* ed un miglioramento della *Clinical Global Impression scale CGI-PG*. In questo studio, i pazienti che non hanno risposto alla terapia mostravano, insieme al GAP, concomitanza di disturbo bipolare e storia di ciclotimia.

L'efficacia della fluvoxamina (alla dose di 195 mg/die) nel trattamento del GAP è stata confermata anche in un secondo studio realizzato in doppio cieco. La terapia si è mostrata efficace nel ridurre la scala CGI ma non la PG-YBOCS. Infine, in un terzo lavoro, condotto da Blanco e colleghi la fluvoxamina (dose iniziale 100 mg/die poi protratta a 200 mg/die) usata dai pazienti per una durata di 6 mesi ha mostrato miglioramenti significativi dei sintomi del GAP (riduzione del denaro e del tempo dedicato al *gambling*) solo dopo trattamento acuto e solo nei soggetti giovani e di sesso maschile. In questo studio, il fallimento della terapia cronica con fluvoxamina potrebbe essere ascrivibile alla non omogeneità dei pazienti trattati e alla concomitanza della la terapia farmacologica e psicoterapia in alcuni pazienti.

Paroxetina: è nota per la notevole efficacia nel trattamento dei disturbi di tipo ossessivo-compulsivo. Sono due gli studi che hanno esaminato il suo ruolo in pazienti adulti affetti dal GAP.

In uno studio in doppio cieco condotto da Kim, nel 2002, la paroxetina (fino alla dose di 60 mg/die) si è mostrata efficace dopo la sesta settimana di terapia in pazienti che non mostravano comorbidità con disturbi depressivi ed ansiosi. In seguito a questo risultato, è stato condotto uno studio multicentrico a cui hanno partecipato 76 pazienti ai quali è stata somministrata paroxetina (10-60 mg/die).

In questa sperimentazione non sono state osservate differenze significative fra trattati e placebo in quanto in entrambi i gruppi è stata osservata una riduzione dei sintomi del GAP. Probabilmente le condizioni sperimentali utilizzate nella conduzione dello studio non hanno permesso di controllare l'azione placebo che in questo tipo di lavori ha sempre un peso assai importante.

L'uso della paroxetina nel trattamento del GAP è stata valutata anche in pazienti adolescenti. I risultati dimostrano che l'uso della paroxetina anche se efficace nel ridurre i sintomi del GAP ha evocato un aumen-

tato dell'ideazione suicidaria, pertanto un eventuale suo uso in soggetti adolescenti va monitorato in modo rigoroso.

Sertralina: solo uno studio pilota condotto in doppio cieco ha analizzato l'uso della sertralina nel trattamento del GAP. Sessanta partecipanti sottoposti ad un dosaggio medio di 95 mg/die di farmaco non hanno mostrato un miglioramento significativo della patologia rispetto al gruppo di controllo. Il 72% dei pazienti privi del trattamento ha mostrato un miglioramento significativo degli indicatori principali del GAP. Solamente in un case report di una donna affetta dal GAP la sertralina ha mostrato un esito positivo dopo 8 settimane di terapia. Ulteriori studi sono necessari per mostrare l'efficacia della sertralina nel trattamento del GAP.

Citalopram: in uno studio non controllato in aperto in cui è stato dato alla dose di circa 35 mg/die si è mostrato efficace in 15 pazienti affetti dal GAP. Il desiderio del gioco, la durata e la somma del denaro perso sono stati ridotti dopo un trattamento di 12 settimane. Sicuramente la mancanza del placebo ha impedito di valutare la reale efficacia del trattamento.

Escitalopram: in uno studio condotto in *open-label* della durata di 10 settimane, 19 pazienti sono stati trattati con l'escitalopram alla dose media di 15 mg/die. I risultati monitorati con la scala PG-YBOCS hanno mostrato un miglioramento significativo del comportamento verso il gioco d'azzardo in termini di riduzione del tempo dedicato al gioco e di soldi scommessi. Sicuramente ulteriori studi che comprendano anche il gruppo di controllo sono necessari per capire meglio l'efficacia dell'escitalopram. Un secondo studio *open-label* di una durata di 12 settimane è stato condotto su 13 pazienti affetti sia dal GAP che da disturbi d'ansia. I risultati hanno evidenziato che la maggior parte dei pazienti ha potuto beneficiare del trattamento, mostrando una riduzione dei sintomi del *gambling* ed un conseguente miglioramento della qualità di vita.

Farmaci antagonisti dei recettori oppioidi

Le risposte fisiologiche del *gambling* coinvolgono processi di gratificazione e piacere che vengono controllati da diverse aree cerebrali come il nucleo *accumbens*, l'area ventrale tegmentale (VTA) e varie strutture corticomesolimbiche; aree che rappresentano anche i siti d'azione degli

antagonisti oppioidi. Di fatto, la stimolazione dei recettori oppioidi a livello della VTA facilita l'attivazione del sistema dopaminergico meso- limbico responsabile della mediazione della sensazione di euforia e piacere. Di conseguenza il blocco dei recettori oppioidi risulta in nell'inibizione del rilascio della dopamina e quindi nella attenuazione del rinforzo positivo e della gratificazione associate all'azione della scommessa. I due farmaci principali di questa classe sono il naltrexone ed il nalmefene. Come evidenziato da alcuni studi randomizzati in doppio cieco questi farmaci hanno mostrato effetti positivi sulla patologia del *gambling*. Va notato che fattori genetici sembrano influenzare la risposta alla terapia con questi farmaci. Infatti, individui provenienti da famiglie che presentavano storie di alcolismo pregresse, hanno potuto beneficiare del trattamento con questa classe di farmaci in misura maggiore rispetto a pazienti senza storia positiva di familiarità.

Naltrexone: è un antagonista dei recettori oppioidi a lunga durata d'azione approvato dalla *Food and Drug Administration* per la terapia per la dipendenza da alcol e da oppiacei. Esso si è mostrato efficace nel ridurre alcuni aspetti del GAP come l'urgenza di giocare e i pensieri rivolti al gioco. In uno studio *open-label*, il trattamento con il naltrexone ha ridotto l'urgenza del gioco dalla quarta settimana di trattamento in 17 pazienti affetti dal GAP.

Successivamente lo stesso gruppo di ricerca ha condotto uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, di durata di 11 settimane con la dose di 185 mg/die di naltrexone. Tutti i sintomi del GAP sono migliorati in modo significativo soprattutto nei soggetti con marcato carattere impulsivo. Alle dosi usate, seppure elevate, il farmaco è stato ben tollerato dai pazienti. Partendo dagli esiti positivi di questi risultati, sono stati condotti ulteriori studi in doppio cieco di una durata maggiore (18 settimane) coinvolgendo 77 pazienti.

I risultati hanno evidenziato un miglioramento significativo nel comportamento verso il gioco nel gruppo dei trattati, paragonato al gruppo di controllo. Al termine della terapia circa il 40% dei pazienti si sono astenuti dal gioco d'azzardo per un periodo di un mese, mentre solo il 10,5% è riuscito a farlo nel gruppo di controllo. Come sottolineato dagli autori questo rappresenta il primo studio confermativo dell'efficacia di un farmaco nel trattamento del gioco d'azzardo patologico.

Un ulteriore studio condotto in doppio cieco controllato con placebo su pazienti che hanno ricevuto il naltrexone (50 mg/die) insieme a una terapia cognitiva non ha mostrato differenze in termini di efficacia in quanto entrambi i gruppi hanno miglioramento il quadro clinico. Il motivo potrebbe risiedere sia nell'efficacia della terapia cognitiva, ricevuta da entrambi i gruppi (trattato e placebo), sia nel basso dosaggio del farmaco usato.

In un altro studio condotto in doppio cieco, controllato dal placebo durato 16 settimane è stata messa a confronto l'efficacia del naltrexone (100-150 mg/g) e del nalmefene (50-100 mg/g) in 284 pazienti affetti da GAP. I risultati hanno mostrato che i *gambler* patologici che presentavano anche una storia di alcolismo sono stati quelli che hanno risposto maggiormente alla terapia. Inoltre, in uno studio di *follow-up* di 6 mesi è stato osservato che gli effetti farmacologici del naltrexone perseverano in quanto è stata osservata una riduzione delle ricadute. Va osservato che il naltrexone è risultato efficace solamente se somministrato in giocatori patologici, invece nei giocatori non patologici non sono stati osservati effetti positivi ma azioni indesiderate.

Nalmefene: è un farmaco recentemente approvato in Europa per il trattamento della dipendenza da alcol. Sono due i principali studi, condotti in doppio cieco verso placebo, sviluppati per testare l'efficacia di questo farmaco.

Il primo è un multicentrico, controllato vs. il placebo che ha coinvolto 207 giocatori d'azzardo patologici. In questo studio i pazienti sono stati divisi in modo random per ricevere il nalmefene a tre diversi dosaggi (25, 50 o 100 mg/die) o il placebo. Sono stati esclusi da questo studio i pazienti con concomitanza di patologie psichiatriche, abuso da sostanze differenti dalla nicotina e concomitanti patologie somatiche non stabilizzate. La dose più bassa ha mostrato la stessa efficacia delle altre dosi nel ridurre i sintomi del GAP; in più i pazienti che hanno ricevuto la dose di 25 mg hanno avvertito minori effetti collaterali, anche se una volta terminata la terapia hanno mostrato un'alta incidenza di ricaduta al gioco d'azzardo. In un altro studio randomizzato durato 15 settimane, 77 pazienti hanno ricevuto il nalmefene alla dose di 5 mg/die durante la prima settimana di trattamento.

Successivamente la dose è stata incrementata a 20 mg/die. Ad altri

82 pazienti è stata invece somministrata la dose di 40 mg/die e ulteriori 74 hanno ricevuto il placebo. I risultati hanno dimostrato che la dose di 20 mg/die non è stata utile nel ridurre i sintomi del GAP, contrariamente alla dose 40 mg/die che invece è stata capace di ridurre soprattutto il desiderio impellente di giocare (*craving*). Da questi studi emerge l'importanza di una corretta scelta della dose di farmaco.

Farmaci stabilizzanti dell'umore

Gli stabilizzanti dell'umore hanno mostrato la loro efficacia nel trattare i disturbi dell'umore e i disordini di tipo impulsivo. Tra il gioco d'azzardo patologico ed il disordine bipolare vi sono numerose similitudini; le due patologie sono accomunate da comportamento di tipo impulsivo, umore disforico, la scarsa capacità di giudizio e l'aumentata autostima fino a delirio d'onnipotenza.

Proprio per queste similitudini, diversi *trials* hanno testato l'efficacia del litio, del valproato e della carbamazepina nel trattare i sintomi del GAP.

Litio e valproato: l'efficacia del litio e del valproato è stata valutata su 42 pazienti affetti da GAP in uno studio comparativo privo di controllo con placebo. Una parte dei pazienti ha ricevuto il litio a una dose iniziale di 600 mg/die, dose che è stata successivamente incrementata fino ad un massimo di 1200 mg/die. Al secondo gruppo è stato somministrato il valproato anch'esso alla dose iniziale di 600 mg/die fino al raggiungimento della dose di 1200 mg/die.

Lo studio è stato realizzato in assenza di un gruppo placebo ed ha avuto una durata di 14 giorni. I risultati hanno mostrato l'efficacia di entrambi i farmaci nel migliorare i sintomi descritti nella scala PG-YBOCS e nella scala CGI. In uno studio doppio cieco di 10 settimane, 40 pazienti affetti GAP che riportavano un disturbo bipolare concomitante, hanno ricevuto litio alla dose di 1150 mg/die o placebo. I risultati misurati attraverso la scala PG-YBOCS e CGI hanno mostrato un miglioramento significativo della patologia del *gambling*. In particolare, il litio ha ridotto i pensieri rivolti al gioco, il desiderio di giocare e l'instabilità emotiva. Tuttavia non si sono osservate differenze significative in termini di numero di episodi di gioco, tempo speso e soldi persi nel gioco d'azzardo.

Gli autori conclusero che il miglioramento della sintomatologia del gioco era correlabile alla maggiore stabilità affettiva riscontrata nei pazienti trattati con il litio.

Carbamazepina: in uno studio *open-label* di durata di 12 settimane è stato condotto su 5 pazienti affetti dal GAP. Il dosaggio iniziale di carbamazepina è stato di 200 mg/die per una settimana ed è stato successivamente incrementato fino a 400 mg/die.

In tutti i pazienti è stato osservato un miglioramento significativo dei sintomi del GAP misurati secondo le scale PG-YBOCS, CGI e GSAS. Date le dimensioni assai piccole dello studio (5 pazienti) e la mancanza di un gruppo placebo è difficile valutare la qualità dei risultati che tuttavia rimangono promettenti. Inoltre, in un *case report* è stata descritta l'efficacia della carbamazepina (600 mg/die) in un paziente che non rispondeva alla terapia di psicoanalisi.

Nei 30 mesi di durata della terapia il paziente ha mantenuto l'astinenza al gioco. Sono necessari studi ulteriori allo scopo di confermare l'efficacia di questo farmaco nel GAP

Farmaci che agiscono sul sistema del glutammato

Una perdita dell'equilibrio nell'omeostasi del glutammato (sinaptico/non sinaptico) può essere causa dell'alterazione del controllo esercitato dalla corteccia prefrontale sulle regioni limbiche, come il nucleo *accumbens*. Il risultato di queste alterazioni è la disinibizione del comportamento e perdita di controllo che potrebbero tradursi in maggiore suscettibilità allo sviluppo di dipendenze. È stato dimostrato che un miglioramento del tono glutammatergico nel nucleo *accumbens* è in grado di ridurre il comportamento di dipendenza.

Diversi *trials* clinici hanno esplorato la possibilità che la modulazione del sistema glutammatergico possa essere utile per il trattamento del GAP. A tal riguardo, alcuni dati preliminari mostrano l'efficacia di questi farmaci nel ridurre il comportamento impulsivo e incrementare la flessibilità cognitiva.

Memantina: è un antagonista non competitivo del recettore N-Metil D-Aspartato (NMDA) del glutammato ed è stato in clinica per il trattamento della patologia di Alzheimer. La memantina riduce l'eccitabi-

lità neuronale indotta dal glutammato e si è mostrato efficace nel trattamento di patologie quali l'Alzheimer e l'alcolismo. In uno studio *open label* è stato esaminato l'effetto della memantina nel GAP; 29 *gambler* patologici hanno ricevuto una dose iniziale di 10 mg/die di memantina per 10 settimane. La dose è stata incrementata fino a 30 mg/die durante le 4 settimane successive. I risultati di questo studio hanno dimostrato che la memantina è capace di migliorare il comportamento del *gambling* misurato attraverso le scale PG-YBOCS e CGI e di aumentare la flessibilità cognitiva dei pazienti.

Amantadina: è un antagonista non selettivo del glutammato utilizzata in terapia per il trattamento della malattia di Parkinson. Recentemente l'amantadina è stata sperimentata nel GAP. In uno studio condotto in doppio cieco con placebo, 17 pazienti affetti sia dal Parkinson che dal GAP sono stati trattati per otto settimane con amantadina alla dose di 200 mg/die. I dati mostrano che la terapia con amantadina ha ridotto significativamente il GAP, come misurato attraverso la scala G-SAS e PG-YBOCS. Inoltre, il farmaco ha ridotto anche il numero di episodi e il tempo speso nel gioco d'azzardo. Purtroppo, una volta interrotto il trattamento, i miglioramenti ottenuti sono svaniti mettendo in luce la breve durata dell'effetto del farmaco. In un recente *case report* sono stati descritti i benefici dell'amantidina (dose media 100 mg/die) sul GAP. In questo studio, l'antagonista del glutammato ha prodotto una riduzione di circa il 50% dei sintomi in un paziente affetto da *gambling* patologico.

N-acetilcisteina: è un aminoacido che aumenta la produzione del glutatione e del glutammato extra-cellulare. L'incremento del glutammato nel nucleo *accumbens* potrebbe giustificare l'utilizzo di questo farmaco nel trattamento del GAP. In uno studio in doppio cieco con placebo realizzato su 27 pazienti, l'N-acetilcisteina ha portato ad un miglioramento in circa il 60% dei soggetti trattati. Si è mostrata una riduzione del desiderio del gioco e un miglioramento della flessibilità cognitiva. Recentemente, l'efficacia è stata confermata in un altro studio in doppio cieco con placebo condotto in pazienti fumatori e contemporaneamente affetti da GAP.

Altri farmaci

Bupropione: è un inibitore della ricaptazione della dopamina e della norepinefrina che inizialmente introdotto come antidepressivo ha successivamente mostrato efficacia nel trattamento del disturbo da deficit d'attenzione e iperattività (ADHD) e la dipendenza da nicotina.

Il bupropione, pur essendo un farmaco antidepressivo è caratterizzato da un meccanismo d'azione differente rispetto agli SSRI o ai triciclici avendo maggiore attività dopaminergica rispetto a questi. Tenendo conto del ruolo della dopamina nel GAP e della sua elevata comorbidità con l'ADHD è stata ipotizzata la possibilità di una sua efficacia anche nel trattamento del gioco d'azzardo patologico.

Tuttavia, gli studi finora condotti sono pochi. Il primo ha coinvolto 10 giocatori patologici che sono stati trattati per una durata di 3 settimane con la dose media di 100 mg/die di bupropione. Tutti i pazienti hanno riportato un miglioramento della scala PG-YBOCS e hanno ottenuto uno score di valutazione 1 (molto migliorato) o 2 (migliorato) sulla scala CGI. In un *case report* il bupropione si è mostrato efficace nel ridurre l'astinenza al gioco. In uno studio comparativo, il bupropione confrontato con il naltrexone ha mostrato un'efficacia sovrapponibile. Sarà necessario condurre studi randomizzati in doppio cieco per comprendere la reale efficacia di questo farmaco nel GAP.

Nefazodone: è un farmaco antidepressivo, inibitore della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina. Ha mostrato di essere efficace nel ridurre i sintomi di tipo ossessivo-compulsivo. In uno studio *open-label* di 8 settimane sono stati trattati 12 pazienti affetti da GAP ai quali è stato somministrato trazodone alla dose di 200 mg/die. Di questi pazienti, 9 hanno mostrato un miglioramento del 25% della scala PG-YBOCS e PGCI fino ad arrivare alla valutazione 2 (molto migliorato). Anche in questo caso per valutare la reale efficacia del nefazodone sarà necessario condurre studi randomizzati in doppio cieco per comprendere la reale efficacia di questo farmaco nel GAP.

Tabella 4

Farmaco	Dose media (mg/die)	Effetti collaterali osservati nel trattamento del GAP
Fluvoxamina	150	Insonnia, nausea, senso di vertigini, perdita di peso, diarrea
Paroxetina	35	Mal di testa, nausea, secchezza della bocca
Sertralina	100	Insonnia, senso di vertigini, dispepsia, diarrea
Escitalopram	20	Senso di fatica, nausea, disfunzioni sessuali, sudorazione eccessiva
Naltrexone	100	Nausea, secchezza della bocca, insonnia, incubi notturni, diarrea, epatotossicità
Nalmefene	30/75	Insonnia, diminuzione dell'appetito, costipazione, vomito. (La dose superiore di 50 mg ha mostrato effetti intolleranti)
Litio	600	Sedazione, secchezza della bocca, senso di nausea, diarrea, poliuria
Valproato	1000	Non riferiti
Carbamazepina	300	Non riferiti
Memantina	20	Mal di testa, sonnolenza, vertigini
Amantadina	150	Confusione, insonnia, allucinazioni, ipotensione ortostatica
N-acetilcisteina	1200	Flatulenza
Bupropione	200	Aumento di nervosismo, secchezza della bocca, problemi allo stomaco
Nefazodone	200	Non riferiti

Conclusioni

Il gioco d'azzardo patologico, esercita un fortissimo impatto sanitario, sociale ed economico sul nostro Paese. Negli ultimi due decenni la consapevolezza sugli effetti negativi di questa patologia sulla nostra comunità è progressivamente cresciuto e ciò ha stimolato crescente interesse allo sviluppo di terapie efficaci. Molti dei farmaci fino ad ora studiati per il trattamento del GAP, sono stati approvati in clinica per il trattamento di altre patologie. La speranza è quella di poter riposizionare queste molecole e far sì che esse possano essere utilizzate anche per il trattamento del GAP. I dati fino ad ora ottenuti, almeno con alcuni composti, sono promettenti, per cui le speranze che in futuro vi possano essere farmacoterapie specificatamente approvate per il trattamento del gioco d'azzardo patologico sono buone.

Va ricordato che, il GAP è caratterizzato da una elevatissima eterogeneità dei pazienti e i diagnostici sono caratterizzati da molteplici comorbidità psichiatriche e risultano spesso assai complessi. Ciò complica in maniera molto importante sia la scelta farmacoterapeutica che l'eventuale sviluppo di farmaci innovativi.

Nello scegliere l'approccio terapeutico più adeguato, dovrebbero essere tenuti presenti numerosi elementi, fra cui comorbidità con altre patologie psichiatriche, la presenza di dipendenza da sostanze di abuso, familiarità e caratteristiche individuali. Ad esempio una concomitanza di disturbo bipolare in un paziente affetto dal GAP potrebbe essere trattato con successo utilizzando farmaci stabilizzanti dell'umore piuttosto che antidepressivi (SSRI) o antagonisti oppioidi. Mentre in presenza di dipendenza da alcool il GAP potrebbe essere trattato con composti quali il naltrexone oppure il nalmefene.

Allo stato attuale, la mancanza di farmaci approvati appositamente per il trattamento del GAP ad opera delle agenzie regolatorie (FDA, EMA etc.) e la mancanza di protocolli farmacoterapeutici standard, genera molta confusione rendendo difficile operare in maniera razionale la scelta dei farmaci. La confusione è inoltre generata dalla divergenza nei risultati della sperimentazione clinica fino ad ora condotta, spesso causata dalla brevità dei *trials* o dalla mancanza di studi randomizzati in doppio cieco con controllo placebo. Date queste circostanze è assai importante affidarsi ai risultati di studi di metanalisi.

A tal proposito, una recente analisi di regressione multipla ha comparato l'efficacia delle principali classi farmacologiche finora sperimentate per il trattamento del GAP (antidepressivi, antagonisti oppiacei e stabilizzanti dell'umore) includendo un totale di 597 pazienti. Tale studio non ha evidenziato alcuna differenza tra le diverse classi farmacologiche, in quanto tutti i trattamenti hanno ridotto con la stessa efficacia i sintomi del GAP rispetto al gruppo di controllo (Pallesen *et al.*, 2007).

Un'altro studio di metanalisi condotto da Bartley e colleghi su 1024 pazienti dimostra che gli antagonisti oppioidi rappresentano il trattamento più efficace finora riscontrato (Bartley *et al.*, 2013). Uno studio di *follow up* condotto su 43 pazienti che avevano risposto in maniera positiva alla terapia di durata 6 mesi con la fluvoxamina, topiramato, bupropione o naltrexone sono stati monitorati per un ulteriore periodo di

6 mesi dopo il trattamento. La maggior parte dei pazienti, indipendentemente dal trattamento farmacologico, si è astenuta al gioco d'azzardo patologico dimostrando che una terapia di lunga durata previene in modo significativo la ricaduta al GAP. Ulteriori studi di *follow up* sono necessari per monitorare l'efficacia sul lungo termine di diversi farmaci.

Nell'operare una scelta razionale del farmaco è anche importante tener conto della scelta del corretto dosaggio. Ad esempio il naltrexone si è mostrato particolarmente efficace nel ridurre i sintomi di tipo impulsivo, tuttavia, l'effetto terapeutico è stato osservato soltanto a dosi elevate a cui gli effetti indesiderati compaiono con una certa frequenza (tabella 4). Ne deriva che, seppure efficace, non tutti i pazienti possono essere esposti a questo regime terapeutico.

Per il futuro sarà importante condurre studi di *neuroimaging*, possibilmente combinati con la farmacologia così da ottenere maggiori informazioni sia sui neurocircuiti responsabili della patologia del *gambling* che del potenziale del meccanismo di azione dei farmaci. Questi studi dovrebbero essere combinati ad analisi genetiche in maniera tale da caratterizzare e sottotipizzare i pazienti affetti da GAP. D'altro canto, anche se limitati, gli studi clinici fino ad ora condotti suggeriscono ottimismo. La nuova ricategorizzazione del GAP nel DSM-5 sicuramente è di grande aiuto e di grosso stimolo allo sviluppo di ricerche farmacologiche nel GAP. Come dimostrato per altre patologie psichiatriche combinare terapie di tipo comportamentale e cognitivo con l'approccio farmacologico potrebbe essere di grosso beneficio nel trattamento del GAP.

Bibliografia

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed 5. Washington, American Psychiatric Association, 2013.

Dell'Osso, B., Hollander, E. (2005). The impact of comorbidity on the management of pathological gambling. *CNS Spectr*, **10**(8), 619-621.

Nower, L., Derevensky, J. L., Gupta, R. (2004). The relationship of impulsivity, sensation seeking, coping, and substance use in youth gamblers. *Psychol Addict Behav*, **18**(1), 49-55.

Bartley, C. A., Bloch, M. H. (2013). Meta-analysis: pharmacological treatment of pathological gambling. *Expert Rev Neurother*, **13**(8), 887-894.

Potenza, M. N. (2008). The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: an overview and new findings. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **363**(1507), 3181-3189.

Pallesen, S., Molde, H., Arnestad, H. M., Laberg, J. C., Skutle, A., Iversen, E., Stoylen, I. J., Kvale, G., Holsten, F. (2007). Outcome of pharmacological treatments of pathological gambling: a review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*, **27**(4), 357-364.

Il gioco d'azzardo patologico e le comorbidità psichiatriche

Maria Salvina Signorelli

Erano le dieci e un quarto quando entrai nel casinò, con una tale e ferma convinzione e contemporaneamente con una tale agitazione che non avevo mai provato prima [...]. Dopo le dieci intorno ai tavoli da gioco restano solo i veri, appassionati giocatori, per i quali alle terme esiste solo la roulette [...]. Ero come in delirio e di colpo realizzai! E solo quella volta, durante tutta la serata, per tutto il gioco, la paura mi attraversò come una corrente fredda e cominciarono a tremarmi le mani e le gambe.

Dostoevskij, 1866

Introduzione

In Italia il giro d'affari dell'azzardo legale ha raggiunto dati vertiginosi. Tra il 1998 e il 2012 (ultimo dato diffuso, anche se in modo incompleto, con il dettaglio per provincia) la spesa delle famiglie italiane ha pesato in modo crescente nella composizione dei consumi privati: dall'impiego di 15,8 miliardi di Euro (rapportati ai prezzi 2012, applicando i coefficienti ISTAT sui 24.244 miliardi delle lire della "raccolta" complessiva di azzardo nel 1998), si è giunti agli 88,5 miliardi di Euro nell'anno 2012. In termini reali, questo significa che si è moltiplicato di 3,6 volte il volume monetario di consumo lordo in quattordici anni. È un versamento di denaro che occupa dunque una posizione centrale nei comportamenti economici domestici di almeno la metà degli abitanti adulti (ma vi partecipano anche larghe fasce delle generazioni più giovani) del nostro Paese.

Più della metà della raccolta totale deriva dagli apparecchi elettronici (*news slot*, VLT), cui seguono le lotterie, soprattutto le lotterie istantanee (Gratta e Vinci), e il lotto. Un settore di recente introduzione e tuttora

in fase di sviluppo è quello dei giochi online, tra cui il Poker Texas Hold'em e dei giochi e scommesse su smartphone e tablet, definiti come *m-gambling*.

Il giro d'affari stimato per questi ultimi è di circa 100 miliardi di dollari a livello mondiale entro il 2017, come sostiene uno studio di *Juni-per Research* sulla nuova frontiera del *gaming*.

Una distribuzione così polverizzata e pressoché ubiquitaria di occasioni di gioco, associata ad un costo di accesso molto basso, comporta una esposizione rilevante della popolazione all'azzardo.

Esiste nella comunità scientifica la convinzione che esista una relazione tra livelli di esposizione all'azzardo e prevalenza di problemi correlati, compreso il gioco d'azzardo patologico (GAP). Tale relazione presenta comunque aspetti complessi e generalmente si associa anche ad altri fattori di rischio ambientali, sociali, relativi alla struttura dei giochi e infine fattori personali.

L'impatto dell'azzardo sulla popolazione, nelle sue varie articolazioni sia positive sia negative, suggerirebbe di adottare una prospettiva di salute pubblica nell'analisi delle strategie più idonee alla prevenzione e al contrasto dei problemi correlati.

Il GAP è un disturbo complesso caratterizzato fondamentalmente dalla sensazione di perdita di controllo sul proprio comportamento di gioco, perdendo la capacità di fermarsi nonostante le gravi conseguenze che potrebbero intervenire in ambito familiare, lavorativo e sociale.

Il gioco d'azzardo patologico è, infatti, un problema di salute pubblico associato ad una serie di problematiche che vanno dalle questioni legali, alla violenza domestica all'uso di sostanze fino alla depressione e al suicidio. Nella letteratura anglosassone viene definito come un disturbo "*severely socially disruptive*" ad indicare la gravità delle conseguenze sociali che esso comporta.

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 svilup-

parsi e influenzare il funzionamento cerebrale, senza gli effetti confondenti dell'assunzione delle sostanze neurotossiche.

Il gioco d'azzardo patologico è l'unico disturbo, tra le dipendenze comportamentali, ad aver trovato collocazione ufficiale all'interno del "Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali" (DSM-5) all'interno della sezione "Disturbi correlati a sostanze e disturbi da addiction".

Il GAP non è tuttavia un disturbo omogeneo. Oggi sono numerose le evidenze scientifiche che sottolineano l'eterogenità psicopatologica con la possibilità di suddividere in sottogruppi i giocatori patologici adulti in base alle caratteristiche socio demografiche e cliniche, sulla base del tipo di gioco prevalentemente utilizzato ma anche alla possibile presenza di patologie correlate in comorbidità quali quelle psichiatriche (Alvarez-Moya *et al.*, 2010).

Gambling e comorbidità psichiatrica

I termini "comorbidità e doppia diagnosi" hanno oggi una valenza complessa, perché da una parte segnalano una evoluzione delle conoscenze scientifiche e dell'approccio culturale al fenomeno della "tossicodipendenza" e dell'*addiction* in generale, e dall'altro rimandano a problematiche complesse di comprensione clinica e gestionale.

Riferendoci alla comorbidità; il dato classico si attribuisce alla cosiddetta "comorbidità attuale o *cross morbidity*", cioè alle patologie che si presentano in maniera contemporanea nello stesso soggetto, ma il fenomeno complessivo va completato con quello della "*lifetime comorbidity*" e della "*familial comorbidity*", cioè della presenza nello stesso soggetto di due condizioni cliniche patologiche nell'arco della vita o la presenza nella storia familiare.

Il clinico grazie a questi tre parametri può acquisire maggiori informazioni utili a identificare in maniera più chiara la diagnosi della patologia in oggetto, di quella in comorbidità e delle loro interazioni al fine di identificare il trattamento farmacologico e non più idoneo.

Uno dei cardini della definizione di comorbidità in versione di *cross morbidity* nel singolo soggetto o in una coorte di soggetti è la presenza di un "disturbo indice" in Asse I al DSM ed un secondo disturbo

che nella prima accezione doveva essere collocato in altro asse: asse II dove si collocano i disturbi di personalità, ed anche, il ritardo mentale, oppure in asse III (riservato alle condizioni mediche generali). In altre parole si parlava di “comorbidità fra assi diagnostici”: fra asse I dove “abita” l’episodio indice ed asse II e III dove per definizione risiedono esclusivamente domini clinici nettamente separabili e distinti, almeno in termini nosografici.

In questa trattazione per comorbidità tra GAP e disturbi psichiatrici intenderemo la contemporanea presenza nei soggetti con diagnosi di GAP di altre patologie psichiatriche, sia di asse I sia di asse II secondo la definizione del DSM-5, così come ad altri aspetti psicopatologici di rilievo. L’interazione tra le patologie in comorbidità appare molto complessa perché se da una parte le patologie psichiatriche possono contribuire allo sviluppo del GAP, dall’altra, problemi legati al *gambling* possono contribuire allo sviluppo di patologie psichiatriche.

I giocatori d’azzardo possono essere considerati “emozionalmente vulnerabili” ed avere profili psicologici e di personalità caratterizzati da aspetti depressivi, stili di coping poco funzionali ed eventi di vita avversi (Pilver, Libby, Hoff, & Potenza, 2013). Inoltre, i *gambler* riportano un elevato numero di eventi di vita stressanti ed elevati livelli di ansia. Gli eventi stressanti frequentemente riscontrati in questa tipologia di soggetti sono: morte del partner, aumento dell’isolamento sociale, confusione del proprio ruolo dopo il pensionamento, problemi economici, esordio di una patologia cronica.

Tuttavia, i dati a nostra disposizione sulle comorbidità spesso derivano da giocatori patologici in cerca di trattamento, e quindi questi dati possono essere sistematicamente diversi da quelli dei giocatori presenti nella popolazione generale. I giocatori problematici e patologici in cerca di trattamento sembrano, infatti, cercarlo per i loro disturbi comorbili piuttosto che per le problematiche legate al *gambling* (Winters & Kushner, 2003). Quindi gli studi su campioni clinici non dovrebbero essere usati per trasporre tali caratteristiche su popolazioni più ampie di giocatori problematici o patologici, mentre studi di popolazione epidemiologici sarebbero più appropriati.

I risultati di uno dei più grossi studi di popolazione, il *National Comorbidity Survey Replication*, con interviste *face-to-face* a 9282 sog-

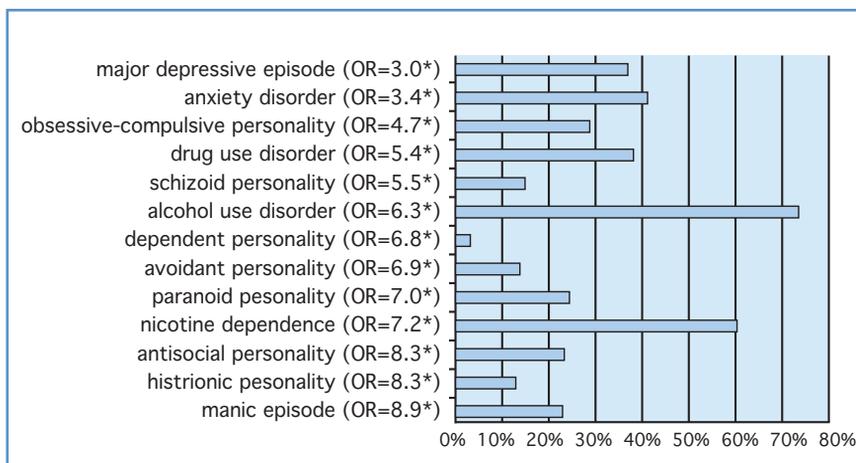
getti, ha riportato che la maggior parte dei rispondenti all'indagine (78.4%) aveva riferito di aver giocato nella vita. Il *gambling* problematico e quello patologico erano rispettivamente presenti nel 2.3% e nello 0.6% dei soggetti dell'indagine. L'esordio e la persistenza del gioco patologico era predetto da una varietà di disturbi psichiatrici (d'ansia, dell'umore, controllo degli impulsi e uso di sostanze). Il gioco patologico era anche predittivo per il successivo esordio di disturbo d'ansia generalizzata, disturbo post traumatico da stress (PTSD) e dipendenza da sostanze. Sebbene nessuno dei rispondenti con gioco patologico avesse mai ricevuto un trattamento per il gioco d'azzardo, il 49.0% era stato trattato per altri disturbi mentali (Kessler *et al.*, 2008).

Come già indicato sono i disturbi in comorbidità con il GAP a essere il motivo principale per cui il paziente richiede un intervento da parte dal sanitario e come spesso tali disturbi possono mascherare il GAP. Il GAP si ritrova frequentemente associato ad altri disturbi sia di Asse I sia di Asse II; in particolare Bischof *et al.* hanno evidenziato come ben nel 93.6% di soggetti con diagnosi di GAP fosse presente una diagnosi psichiatrica in comorbidità *lifetime* ritrovando in particolare i disturbi da uso di sostanze (Bischof *et al.*, 2014).

Tra i disturbi dell'Asse I troviamo i disturbi dell'umore e in particolare il disturbo bipolare, il disturbo da deficit dell'attenzione con iperattività e i disturbi correlati a sostanze stupefacenti e alcol e disturbi del controllo degli impulsi (Lorains, Cowlshaw, & Thomas, 2011). La maggioranza di disturbi d'ansia comorbili, oltre a PTSD, depressione maggiore e abuso di droga/alcol sono iniziati a una età inferiore rispetto al gioco patologico, come anche i disturbi di controllo degli impulsi. Nel 74.3% dei casi in cui il gioco patologico era associato ad un altro disturbo nella vita quest'ultimo esordiva prima del gioco patologico. Alcuni disturbi psichiatrici possono essere considerati come fattori di rischio per il gioco patologico, mentre altri come conseguenza del gioco patologico. Sono pochi gli studi che hanno indagato la relazione temporale tra gioco patologico e la co-occorrenza con disturbi psichiatrici. È stato riportato che l'esordio e la continuazione del gioco patologico potrebbe essere predetto da alcuni disturbi psichiatrici preesistenti come disturbi d'ansia, dell'umore e da uso di sostanze. Allo stesso tempo il gioco patologico potrebbe predire l'insorgenza di disturbi d'ansia generalizzata, PTSD e dipendenza da sostanze.

Nella **figura 1** sono riportati i dati indicanti il rischio (*odds ratio*) che un soggetto con GAP ha di presentare un altro disturbo psichiatrico (Lorains *et al.*, 2011).

Fig. 1 Percentuale di soggetti con gambling e comorbidità psichiatriche (adattata da Petry *et al.*, 2005)



Di seguito analizzeremo la comorbidità tra il GAP e le altre patologie psichiatriche, analizzandole secondo l'ordine di frequenza in termini di comorbidità.

Gambling e uso di sostanze

Il disturbo da uso di sostanze ha una chiara relazione con il gioco patologico. L'abuso di alcol o sostanze è quasi 7 volte maggiore nei giocatori patologici rispetto ai non giocatori o ai giocatori sociali. Una metanalisi ha dimostrato una alta frequenza di comorbidità per GAP e dipendenza da sostanze con una co-occorrenza del 57.5% (Lorains *et al.*, 2011).

Lo studio del *National Epidemiologic on Alcohol and Related Conditions* (NEARC) ha evidenziato come all'interno di questa comorbidità i tre quarti di questi presentassero un disturbo da uso di alcol; il 38.1% da abuso di sostanze ed il 60.4% di nicotina (Petry, Stinson, & Grant, 2005). Contestualmente studi di tipo epidemiologico e osservazioni di tipo clinico hanno da tempo segnalato come vi sia una maggiore pro-

babilità, rispetto alla popolazione generale, di trovare problematicità o patologia al gioco d'azzardo in pazienti che presentano o hanno in anamnesi problemi di abuso-dipendenza da alcol o da stupefacenti (6-9%).

Questa complessa interazione tra modalità di abuso si può presentare attraverso due differenti fenomeni: la sostituzione o la sovrapposizione. La sostituzione è tipica di “ex tossicodipendenti o ex alcolisti” i quali, a seguito di un percorso di trattamento “sintomatico” o di una remissione spontanea (*Self Recovery*), pur astenendosi dall'uso di sostanze hanno il forte rischio di intraprendere condotte legati ad altre *addiction* come il gioco d'azzardo patologico. Possibile è anche ritrovare nella anamnesi di tossicomani o alcolisti il percorso inverso che vede un esordio di gioco problematico ed il successivo passaggio all'uso di sostanze.

Non raramente si presentano poi momenti diversi in cui è prevalente l'uno o l'altro comportamento, mentre in altri casi, oppure in fasi differenti per lo stesso soggetto, non si tratta di una migrazione tra una o l'altra forma di dipendenza, ma di un incrocio o una sovrapposizione, dove l'uso di sostanze e il gioco appaiono contemporaneamente innescando meccanismi di reciproca interazione e di *escalation*.

In questo senso il *setting* del gioco costituisce un terreno molto favorevole: prima della giocata l'alcol, la cocaina, la nicotina possono avere un effetto disinibitorio; nella sessione di gioco la sostanza può, invece, svolgere una funzione defaticante, oppure ridurre i freni inibitori o i sensi di colpa; anche quando il gioco finisce la sostanza si trova a svolgere una importante funzione di modulazione dello stato d'animo, amplificando l'euforia della vincita o lenendo l'angoscia della perdita.

Quali sono le differenze e le similitudini tra l'uso di sostanze e l'esperienza del gioco d'azzardo? Importante è comprendere quali dinamiche si siano innescate, quale interpretazione il soggetto dà del suo comportamento e come i diversi fattori abbiano tra loro interagito. L'uso della sostanza, lo scoprire una forte emozione a seguito di una vincita può rivelarsi per il soggetto qualcosa di nuovo e inatteso, portando nel tempo a ricercare questa emozione.

Tuttavia se in entrambi i casi la prima sperimentazione avviene insieme ad altri (ad esclusione del gioco on-line tendenzialmente più solitario), diverso è il significato soggettivo tra sostanza e gioco. L'aspetto

trasgressivo, di infrazione di una norma, di complicità, di attesa di determinati effetti fisici nel caso del gioco è un elemento molto attenuato se non assente. Giocare non appartiene, infatti, nell'immaginario collettivo, alla dimensione dell'illegale, dell'illecito. Pertanto non vi è da parte del soggetto la consapevolezza di compiere un "qualcosa di disapprovato, di rischioso". Non si aspettano o temono particolari effetti, emozioni, paure. Non ci si inietta una sostanza. Non si possono temere malattie, astinenze, guai con la polizia. "Semplicemente" si gioca e ci si può aspettare di vincere o di perdere.

Diversa invece è la prima esperienza con una droga, dove esiste un movente, una aspettativa, un desiderio rispetto a un'azione precisa: quella dell'ingerire, somministrare, fumare un "oggetto estraneo", concreto che "entra" nel proprio corpo e dal quale si attendono determinati effetti. Si possono provare sentimenti ambivalenti tra paura e desiderio di nuove sensazioni, timore, l'emozione di una sfida, una ricerca di rischio, di trasgressione.

Nel gioco si può provare un alternarsi tra momenti e sentimenti di vittoria/sconfitta, percezione di controllo del destino o di sfida allo stesso, sensazione di essere fortunati, bravi vincenti, costruendo nel tempo una struttura di compulsione che trova nel fenomeno del rincorrere le perdite, nel rifarsi, nel superare i limiti che il soggetto si era imposto la giustificazione nel continuare a giocare.

Una spiegazione che può ricordare quelle dei tossicomani dove il giocare per ri-farsi del denaro perso non è molto differente dal farsi per non stare male: raccontandosi, peraltro, che si smetterà quando si sarà recuperato il denaro perso. A questo punto rischiano di saltare tutti gli schemi precedenti e questo richiederà la necessità di riadeguare le concezioni di sé e del rapporto tra benefici-rischi-danni-valori dove le perdite al gioco vengono rubricate nel capitolo "costi-investimenti" assumendo un altro significato, un'altra giustificazione, un'altra cornice.

Può poi avvenire un graduale o improvviso precipitare e più cause, più ferite, più traumi, più elementi legati alla storia, alla personalità, al momento storico e ad altri fattori trovare in questa "nuova" dimensione una possibilità di fuga, di sfogo, di risposta, di parentesi, di uscita o di rivalsa. E anche le sostanze in questo "gioco" assumeranno una nuova veste, una nuova giustificazione, un nuovo senso e consumo. Ecco,

quindi, come nel caso del gioco atti spesso privi di movente possono portare a una progressiva organizzazione di “fattori di sofferenza sparsi, fluttuanti” non ancora strutturati dentro una condizione di reiterazione e di costruzione di una condotta che può però acquisire nel tempo “continuità, persistenza, individualità, rigidità, disfunzionalità assumendo una strutturazione rigida e ripetitiva” (Rigliano, 2004). Una strutturazione che rischia di sperimentarsi, ripetersi, riprodursi, amplificarsi o trasferirsi anche con – e in – altri comportamenti.

La condizione di *addiction* diventa allora “un’azione organizzata e costitutiva nel tempo, dotata di senso, per raggiungere uno stato migliore o comunque diverso di sé” (Rigliano & Croce, 2001).

Esiste una comune base di predisposizione all’*addiction*, oppure il fatto di intraprendere una carriera di *addiction* favorisce il passaggio ad altre condotte di *addiction*?

Se, infatti, è probabile che una persona che presenti una qualsiasi forma di dipendenza, o un alternarsi di comportamenti di abuso eccessivi e problematici, presenti, abbia presentato, possa sviluppare problemi di dipendenza anche di altra natura è evidente come questo dato, questa possibilità, questo rischio debba essere integrato nel percorso diagnostico e terapeutico comprendendo il senso, il ruolo, la funzione del ricorso al gioco, alle sostanze o ad altri comportamenti a rischio.

Vedere se l’alta prevalenza di comorbidità psichiatriche spesso osservate nei pazienti con GAP fosse o meno influenzata dalla comune occorrenza dell’uso di sostanze è stato l’obiettivo della recente valutazione condotta da (Abdollahnejad, Delfabbro, & Denson, 2014).

I risultati confermavano che i giocatori patologici con doppia diagnosi avevano la più alta prevalenza di disturbi di personalità, in particolare del cluster C.

Mentre i giocatori patologici che non facevano uso di sostanze avevano tratti di personalità più sul versante depressivo, evitante e ossessivo. Questo suggerisce che l’uso di sostanze può avere un ruolo importante nello spiegare perché i disturbi psichiatrici sono così prevalenti tra i *gamblers*.

L’impatto dell’uso di sostanze non può essere scollegato dagli altri fat-

tori presenti nel giocatore d'azzardo, a tal fine alcuni ricercatori hanno provato ad identificare dei sottotipi di giocatori a seconda delle problematiche in comorbidità prevalenti. Sono stati valutati 202 *gamblers* e suddivisi delle seguenti categorie: (1) *gamblers* con concomitanti problemi psicologici (35%); (2) *gamblers* senza altre comorbidità (27%); (3) *gamblers* che facevano abuso di alcol (25%); e (4) *gamblers* con comorbidità multiple (13%).

I giocatori con problemi psicologici associati erano più frequentemente donne anziane con basso reddito, con una storia familiare di problemi psicologici e più frequentemente utilizzavano i giochi elettronici, e il *gambling* serviva per affrontare le emozioni negative. Mentre i giocatori senza altre comorbidità mostravano un gioco d'azzardo meno grave. Chi invece abusava di alcol più spesso era maschio, che usava anche droghe stimolanti, con una generale qualità della vita migliore e con lavoro *full-time*. Chi invece aveva comorbidità multiple aveva generalmente problemi di salute e riportava punteggi più alti di ostilità e aggressività.

Perché è importante identificare sottogruppi distinti di giocatori a seconda delle comorbidità? Il clinico che valuta con un *assessment* globale le problematiche psicologiche, l'uso di sostanze e le altre comorbidità ha la possibilità di programmare un trattamento terapeutico riabilitativo mirato.

Ad esempio per i soggetti del gruppo uno sarà fondamentale lavorare sulle modalità di *coping* delle emozioni negative, o nel gruppo con uso di sostanze sullo stile di vita "*work hard, play*", sulle condotte impulsive e sugli eccessi in genere, o nel gruppo in cui sono presenti più comorbidità sarà determinante un trattamento psicoterapico cognitivo comportamentale oltreché ad un trattamento farmacologico.

Gambling e altre addiction

Come già indicato, l'interazione tra sostanze e gioco d'azzardo non è l'unico rischio di comorbidità tra forme differenti di *addiction*. Si pensi, ad esempio, agli episodi di *shopping* compulsivo favoriti da una forte vincita; al rischio di comportamenti sessuali promiscui legati al sentimento di onnipotenza o alla caduta di freni inibitori nelle relazioni sociali, oppure ancora a forme di relazione patologica con il lavoro giustificate dalla necessità di procacciarsi denaro fino ad arrivare alle

condotte delinquenziali o violente. Questo ad indicare che il gioco d'azzardo predispone o influenza condotte che facilmente possono diventare altre forme di dipendenza senza sostanze.

Vi sono diversi studi che riportano la comorbidità tra dipendenza sessuale e dipendenza da sostanze, tra gioco d'azzardo patologico e dipendenza sessuale, tra dipendenza da sostanze, disturbi alimentari, gioco d'azzardo patologico, acquisti compulsivi e dipendenza sessuale in forma multipla sia nei giocatori sia nei loro familiari.

Per dipendenza sessuale si intende un comportamento sessuale compulsivo, caratterizzato dalla presenza di fantasie sessuali (parafiliche o no) e ricorrente e intensa necessità di avere rapporti sessuali che causano disagio nella vita sociale, lavorativa o in altre aree della vita del soggetto. Secondo alcuni autori questo disturbo può essere correlato ad altri disturbi che si manifestano con problemi di impulsività.

A questo proposito l'ipersessualità, come negli altri comportamenti legati alle *addiction* quali il *gambling*, è correlato a un iniziale comportamento impulsivo associato ad una iperattività di alcune aree cerebrali frontali. In un recente studio volto a valutare quali caratteristiche di personalità erano presenti e condivisibili in soggetti con dipendenza sessuale, con GAP e controlli sani emerge che entrambi i gruppi presentano aspetti psicopatologici rispetto ai controlli, pur delineandosi tuttavia un quadro peculiare per ciascun disturbo (Farré *et al.*, 2015).

***Gambling* e disturbi d'ansia**

Esiste una forte associazione tra gioco patologico e disturbi d'ansia in generale (60.3%). Nello studio replicato del *National Comorbidity Survey* è stato rilevato che il GAP è spesso preceduto da un disturbo di panico (DP), ansia generalizzata (GAD) e fobie; nello specifico il 52% dei partecipanti allo studio con GAP lifetime avevano anche diagnosi di fobia, il 21.9% di DP, il 16.6% di disturbo d'ansia generalizzata (Kessler *et al.*, 2008).

Nel campione affetto da GAP dello studio *Epidemiologic Catchment Area Study*, la prevalenza di DP era del 23.3%, di fobie del 14.6% e di GAD del 7.7%. Questi dati sono coerenti anche con il *National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions* (NESARC), che riporta alti tassi di comorbidità fra GAP e disturbi d'ansia sia

intraepisodica che *lifetime* (Petry *et al.*, 2005). Tale tipo di comorbidità ha un'enorme rilevanza clinica perché sottolinea come i soggetti affetti da disturbi d'ansia abbiano un maggior rischio di sviluppare GAP e disturbi da uso/abuso di sostanze e alcool (*Epidemiological Associations between Gambling Behavior, Substance Use & Mood and Anxiety Disorders*, 2006).

Alcuni ricercatori sostengono che il gioco patologico rientra nello spettro dei disturbi ossessivo-compulsivi. In tal senso possiamo trovare delle similitudini: il soggetto ha pensieri e stimoli persistenti e seguiti da comportamenti ripetitivi, e delle differenze, infatti, mentre il disturbo ossessivo compulsivo è indesiderato e involontario il gioco è volontario e percepito piacevolmente.

Gambling e disturbi dell'umore

L'impatto delle evidenze cliniche indica un'associazione tra disturbi dell'umore e gioco patologico. I giocatori patologici hanno percentuali più alte di disturbi dell'umore rispetto ai non giocatori (33.3% vs. 14.2%). I disturbi dell'umore *lifetime* sono del 55.6% nel *National Comorbidity Survey Replication Study* (Kessler *et al.*, 2008) con un impatto della depressione maggiore e della distimia per il 38.6% (Kessler *et al.*, 2008). Questi dati sono simili ad uno studio europeo che attestava la percentuale di comorbidità al 63.1% (Erbas & Buchner, 2012).

Alcuni ricercatori suggeriscono che i pazienti con depressione maggiore si rifugiano nel *gambling* per sfuggire dai sintomi depressivi. Le persone con sintomi depressivi spesso soffrono di uno stato anedonico sottostante tale da non provare piacere; il gioco diventa quindi una attività che dà una sensazione di gratificazione ricercata per contrastare l'assenza di piacere con finalità "antidepressiva". I sintomi depressivi potrebbero essere un fattore di rischio precipitante per i giocatori che sono poi successivamente utilizzati per alleviare gli stati depressivi.

Altri studi riportano che la depressione osservata nei giocatori patologici costituiva una reazione secondaria alle conseguenze negative del gioco patologico, quali difficoltà lavorative, problemi nelle relazioni sociali e familiari e stress finanziari dovuti alla perdita di importanti somme di denaro al gioco.

Inoltre, la vergogna ed il senso di colpa nei giocatori come sentimenti

scaturiti dalle condotte di gioco potrebbero contribuire alla sintomatologia depressiva.

Diverse sono le possibili spiegazioni degli elevate sintomi depressive nei giocatori: una predisposizione genetica condivisa sia per il GAP che per la depressione; stili di adattamento disfunzionali, quali l'evitamento; l'impulsività ed una reattività agli stati emozionali negative.

Clinicamente, la co-occorrenza della depressione maggiore è rilevante perché comporta una minore risposta terapeutica (Moghaddam, Campos, Myo, Reid, & Fong, 2014).

Tra i disturbi dell'umore, ci sono relativamente pochi studi epidemiologici che riportano la prevalenza e le caratteristiche associate del GAP nei pazienti con disturbi bipolari. Tra gli studi sul *gambling*, Lorains *et al.* (2011) ha riscontrato che i pazienti con GAP hanno un elevato tasso di incidenza di disturbo bipolare (12.6%). Dall'altra parte la prevalenza del GAP era significativamente più alta tra i soggetti bipolari (6.3%) comparati alla popolazione generale (2.0%) ed ai pazienti con depressione. Kennedy *et al.* (2010) ha riportato che gli individui con disturbo bipolare hanno una probabilità sei volte maggiore di riportare i criteri per GAP. Una differenza significativa è stata osservata tra i maschi (19.5%) e le femmine (7.8%). La dipendenza da alcol conferisce poi il maggior rischio di GAP in pazienti bipolari. Queste considerazioni hanno rilevanti implicazioni per il riconoscimento di soggetti ad alto rischio di sviluppare il GAP.

La relazione tra GAP e disturbi dell'umore non è, comunque necessariamente casuale (*The prevalence and course of pathological gambling in the mood disorders*, 2011), pertanto una valutazione di *screening* per il GAP sarebbe opportuna, in particolar modo nei pazienti bipolari con uso di sostanze. Le caratteristiche familiari ed il corso della malattia nei pazienti bipolari e nelle *addiction*, così come meccanismi simili che coinvolgono l'impulsività, suggeriscono la potenziale importanza di un *overlap* genetico (Mandelli, 2011).

Diverse sono le aree di sovrapposizione che riguardano l'epidemiologia, la fenomenologia, la psicopatologia associata e gli alti tassi di suicidalità, anche se la relazione tra questi disturbi non è del tutto chiara a motivo dei complessi meccanismi fisiopatologici sottostanti (Di Nicola *et al.*, 2014).

Sintomi legati al *gambling* sono spesso accompagnati da sintomi affettivi che assomigliano a quelli del disturbo bipolare: la voglia di giocare è spesso associata con l'eccitazione e l'inquietudine che assomigliano a quelli presenti nell'elevazione del tono dell'umore. I pazienti con GAP che presentano sintomi ipomaniacali riportano motivazioni forti per scommettere come mezzo per regolare il proprio umore, e più spesso per ottenere il piacere e il divertimento.

I sintomi del GAP e della maniacalità in alcuni casi si somigliano, soprattutto, per quanto riguarda i sentimenti di mancanza del controllo che di impulsività. Impulsività, scarsa modulazione della motivazione e della risposta agli stimoli gratificanti, e suscettibilità all'azione sono altri meccanismi che collegano il GAP al disturbo bipolare.

GAP e bipolarità condividono anche aspetti legati alla compulsività (*Epidemiological Associations between Gambling Behavior, Substance Use & Mood and Anxiety Disorders*, 2006). I comportamenti nei pazienti con GAP sono spesso ripetitivi e difficili da reprimere.

Pazienti bipolari mostrano una condizione di anedonia rilevante durante gli stati depressivi, ma presenti anche nelle fasi eutimiche (Di Nicola *et al.*, 2014). Al contempo numerosi studi affermano che l'anedonia svolge un ruolo importante nella dipendenza da sostanze, sia come parte delle sindrome di astinenza che come fattore rilevante coinvolto nella recidiva. È stato recentemente ipotizzato che l'anedonia sia rilevante anche per il GAP; alcuni autori descrivono un'associazione tra presenza di sintomi anedonici e voglia di gioco.

Il fenomeno del *craving*, definito come la spinta soggettiva di consumare un farmaco o comportarsi in un certo modo, è un comportamento fondamentale per i comportamenti di dipendenza. Il desiderio è uno dei principali fattori per provocare e mantenere episodi di gioco d'azzardo.

Studi di *neuroimaging* indicano che le regioni del cervello coinvolte nella regolazione dell'umore si trovano in prossimità di regioni che elaborano motivazione e desiderio. Suscettibilità superiore a fenomeni *craving*, infatti, è stata osservata anche nei pazienti bipolari. Inoltre, una crescente evidenza di letteratura suggerisce che entrambe le tipologie di pazienti sono caratterizzate da una significativa compromissione neurocognitiva.

La comorbidità tra *gambling* e il disturbo bipolare presenta delle importanti implicazioni cliniche. In genere i pazienti con disturbo bipolare e *gambling* hanno un più grave decorso della malattia ed un *outcome* peggiore, a motivo della complessa costellazione di fattori che impediscono la remissione. In particolare da un punto di vista farmacologico, la complessità del trattamento e la difficoltà di garantire la *compliance*, suggerisce la necessità di trattare l'instabilità comportamentale e assicurare una regolazione dell'umore al fine di migliorare la prognosi.

***Gambling* e suicidio**

Numerosi studi disponibili in letteratura hanno evidenziato che esiste una forte relazione tra gioco d'azzardo patologico e pensieri suicidari/tentato suicidio/suicidio riuscito tra i giocatori.

Come evidenziano dati epidemiologici americani, tra i membri del *Gamblers Anonymous*, gruppo di aiuto simile a quello degli alcolisti anonimi, il 12-18% dei soggetti aveva tentato il suicidio, circa il 50% di loro avevano fatto progetti di morte e più dell'80% aveva desiderato di morire.

Nella maggior parte dei casi questa relazione è secondaria alla depressione, spesso legata alla perdita di denaro, all'indebitamento e ai conseguenti problemi che il giocatore ha provocato con il proprio comportamento.

Park S. e colleghi (2010) hanno esaminato la prevalenza, le correlazioni cliniche, la comorbidità e le tendenze suicidarie dei giocatori d'azzardo patologici in una popolazione di 5.333 soggetti adulti. I giocatori d'azzardo patologici e problematici avevano una associazione statisticamente significativa con il tentato suicidio, oltre che come già indicato con abuso di alcol, dipendenza da nicotina e disturbi dell'umore.

Infatti, i giocatori d'azzardo problematico che giungono ai servizi riferiscono spesso di aver avuto pensieri suicidari o di aver tentato il suicidio e d'altra parte coloro che hanno tentato il suicidio mostrano più frequentemente problemi di salute mentale, uso di droghe e/o abuso di alcol, difficoltà relazionali e problemi finanziari rispetto al gruppo di controllo.

Volendo indagare il fenomeno in maniera speculare, lo studio di Wong

P. W. e colleghi (2010) valutava il ruolo del gioco d'azzardo nei suicidi portati a termine, con lo scopo di determinare la prevalenza di comportamenti di gioco d'azzardo tra coloro che avevano commesso il suicidio con particolare attenzione agli eventuali debiti contratti. Delle 1201 vittime di suicidio incluse nello studio, 233 (19.4%) avevano mostrato di avere avuto comportamenti di gioco d'azzardo prima di morire, di questi 110 (47.2%) avevano contratto debiti a causa del gioco d'azzardo. Nello studio in questione la maggior parte di questi erano maschi, 30-49 anni, sposati, disoccupati e non avevano avuto particolari problemi di salute. Séguin e colleghi (2010) eseguirono una simile ricerca per valutare i suicidi commessi da persone che avevano problemi di gioco d'azzardo rispetto a quelli commessi da chi, invece, non manifestava tale comportamento. I dati raccolti hanno evidenziato che, mentre entrambi i gruppi presentavano almeno un disturbo psicopatologico, i giocatori d'azzardo problematici avevano una probabilità doppia di riportare anche disturbi della personalità. Inoltre, giocatori d'azzardo patologici che hanno commesso un suicidio si erano rivolti con minor frequenza ai servizi di cura, al contrario dei giocatori non patologici (Sequin *et al.*, 2010).

Alcuni studi hanno cercato di valutare il ruolo di eventuali fattori di rischio per l'ideazione o il tentativo di suicidio tra i giocatori d'azzardo patologici, dallo studio di un gruppo di 101 giocatori d'azzardo patologici che stavano tentando di smettere di giocare, il 38.6% aveva riferito di aver avuto pensieri suicidari e il 32.7% aveva effettivamente tentato il suicidio (Hodgins, Mansley, & Thygesen, 2006). Una storia di uso di sostanze stupefacenti rappresentava l'unico fattore discriminante tra coloro che avevano solo pensato al suicidio e coloro che, invece, lo avevano tentato: chi dichiarava un uso di sostanze, infatti, mostrava una possibilità sei volte maggiore di tentare il suicidio rispetto a chi non aveva riportato tale uso.

Di interesse anche lo studio di Potenza e colleghi (2005) in cui vengono riportate le caratteristiche dei giocatori d'azzardo patologici che si rivolgono alle help line telefoniche. Dei 960 utenti inclusi nel gruppo di studio, l'82.7% riportava problemi pregressi o attuali di abuso di alcol.

È importante fare una specifica sui giocatori d'azzardo adolescenti e la relazione tra il loro comportamento di gioco e il rischio suicidario. In uno studio condotto su 3.486 studenti di età compresa tra 10 e 19 anni

per indagare il rischio di gioco d'azzardo patologico e le sue possibili relazioni con disturbi mentali, problemi scolastici e problemi familiari, il 37.6% degli studenti era a rischio di gioco d'azzardo patologico e il 13.8% era un possibile giocatore problematico. Nel gruppo studiato, il gioco d'azzardo patologico era associato ad ansia (OR=2.1), depressione (OR=1.73), tentativi di suicidio (OR=1.85), comportamenti violenti (OR=4.64) e problemi scolastici (OR=1.85).

Analogamente, è emerso che gli studenti adolescenti con comportamento di gioco d'azzardo hanno riferito di aver avuto pensieri suicidari o di aver commesso tentativi di suicidio due volte più frequentemente rispetto ai coetanei che non giocano d'azzardo. Il genere femminile coinvolto in comportamenti di gioco d'azzardo sembra essere maggiormente a rischio di sviluppare tentativi di suicidio.

In uno studio di Feigelman W. e colleghi (2006), infatti, è stata messa in evidenza la relazione tra gioco d'azzardo patologico e suicidio in una popolazione di quasi 300 giovani con comportamento di gioco d'azzardo. Benché sia maschi che femmine che giocano d'azzardo mostrino un maggior grado di depressione rispetto al gruppo di controllo, le femmine riportano più frequentemente dei maschi pensieri suicidari o veri e propri tentativi di suicidio (Feigelman, Gorman, & Lesieur, 2006).

Quanto qui riportato, evidenzia l'importanza di individuare quanto più precocemente possibile il comportamento del gioco d'azzardo e di iniziare quanto prima un percorso di cura e trattamento.

Ciò risulta ancora più necessario in presenza di una comorbidità che, come sopra evidenziato, aumenta, ed è molto frequentemente associata a tentativi di suicidio o suicidi riusciti. Dato che il gioco d'azzardo patologico tra gli adolescenti è associato a ideazione e tentativi suicidari. Pertanto, riconoscere tale comportamento precocemente può rappresentare uno strumento attraverso cui individuare i soggetti a più alto rischio di suicidio.

***Gambling* e deficit di attenzione/iperattività (ADHD)**

Tra il 20 ed il 43% dei *gambler* ha un problema di ADHD, con la presenza di irritabilità e di intolleranza alla noia. Tuttavia poche ricerche sistematiche sono state condotte su tale comorbidità.

In un recente studio è stata valutata la presenza di ADHD in giocatori d'azzardo, evidenziando che nel 35% dei casi era presente un altro disturbo del controllo degli impulsi, comparato al 3% del campione di controllo. E in particolare l'ADHD era stato riscontrato nel 20% dei *gamblers* (Alexandre *et al.*, 2015).

In un altro recente studio condotto su 720 studenti francesi, il 13.33% dei partecipanti aveva avuto sintomi correlabili all'ADHD durante l'infanzia e il 40.41% di loro presentava sintomi legati all'ADHD nell'adulto. Infine, tra i partecipanti, il 37.5% presentava un GAP e ADHD.

I risultati hanno dimostrato che l'ADHD adulto è stato associato con dipendenza dal gioco. Associazioni significative sono state osservate tra ADHD e impulsività, difficoltà scolastiche e dipendenza dal gioco. L'associazione tra ADHD e il gioco d'azzardo sembra essere comune tra le popolazioni vulnerabili come gli adolescenti e potrebbe essere legato a variabili quali l'autostima. Sono necessarie ulteriori ricerche su questa relazione al fine di ottimizzare le strategie di prevenzione e il trattamento efficace di tali disturbi (Romo *et al.*, 2014).

Gambling e disturbi di personalità

Le differenze individuali nella personalità possono giocare un ruolo importante esplicativo sul rischio di sviluppare e mantenere il *gambling*. La maggior parte delle ricerche in tal senso sottolinea come il profilo del *gambler* sembra essere caratterizzato da alto neuroticismo, bassa coscienza, ansia ed impulsività (Ramos-Grille, Gomà-I-Freixanet, Aragay, Valero, & Vallès, 2015).

Il *gambling* è parte di un più ampio sistema psicopatologico che va oltre il semplice deficit del controllo degli impulsi. Anche se la componente dell'impulsività appare fortemente coinvolta nell'aumentare il rischio di ricadute e nel ridurre la possibilità di beneficiare del trattamento, in quanto l'eccitazione del gioco è immediata mentre la ricompensa del trattamento è un effetto a lungo termine. Pazienti con queste caratteristiche di personalità sono meno propensi a completare il trattamento e a beneficiare della psicoterapia.

Tra i disturbi dell'Asse II quelli che più frequentemente si associano a GAP sono il disturbo antisociale, il disturbo narcisistico e il disturbo

borderline di personalità; ciò si associa a disturbi comportamentali e comportamenti antisociali complicando ulteriormente il quadro determinando problemi con la giustizia, problemi lavorativi e familiari.

La prevalenza del disturbo antisociale di personalità è di circa del 28.8%. Soprattutto nella popolazione giovanile il precoce contatto con il gioco d'azzardo favorisce non solo lo sviluppo di GAP ma anche la comorbidità (Jiménez-Murcia *et al.*, 2013): nei giovani l'associazione tra problemi di gioco e delinquenza o comportamenti antisociali sono la regola (Hardoon, Gupta, & Derevensky, 2004). Infatti, spesso le condotte antisociali sono necessarie in questa fascia di età per procurarsi il denaro necessario alle altre giocate.

Uno studio pubblicato da Sacco *et al.* condotto su un campione di 153 soggetti, ha riscontrato una correlazione significativa con il disturbo *borderline* di personalità che, se corretto statisticamente con i sintomi del disturbo depressivo si riduce d'importanza; suggerendo un rapporto complesso tra disturbo *borderline*, gioco d'azzardo patologico e sintomi depressivi (Sacco, Cunningham-Williams, Ostmann, & Spitznagel, 2008).

Secondo un altro studio recente il disturbi prevalenti sono a carico del *cluster* B (17.6%), con un minore proporzione di disturbi di personalità del *cluster* C (12.6%) e *cluster* A (6.1%). Tra questi il disturbo prevalente è quello narcisistico (16.6%), antisociale (14.0%), evitante (13.4%), ossessivo-compulsivo (13.4%) e *borderline* (13.1%).

Questi dati sottolineano la necessità di una valutazione di *screening* per i disturbi di personalità nei soggetti con GAP per valutare il trattamento più adeguato per queste comorbidità (Ramos-Grille *et al.*, 2015).

***Gambling* e disturbi alimentari**

Recenti studi hanno messo in evidenza la presenza di una correlazione tra GAP e disturbi alimentari.

Il gruppo di Von Ranson *et al.* (2013) ha studiato un campione di soggetti con diagnosi di GAP; di questi il 20.8% delle donne (*vs.* il 1.9% degli uomini) avevano un disturbo dell'alimentazione secondo i criteri del DSM-IV TR e la percentuale saliva al 37.8% (*vs.* 3.9%) se si applicavano invece i criteri del DSM-5. Alcuni studi suggeriscono come l'im-

pulsività possa andare a costituire una caratteristica personologica comune tra GAP e disturbi dell'alimentazione (Fernández-Aranda *et al.*, 2006; Ranson, Wallace, Holub, & Hodgins, 2013).

Sono state proposte due teorie eziologiche per la connessione tra disturbi della condotta alimentare e *gambling*. La prima sostiene che sia il *gambling* che i problemi comportamentali siano sul *continuum* ossessivo-compulsivo a motivo delle somiglianze delle caratteristiche cliniche, comorbidità, storia familiare e risposta al trattamento. Sia il *gambling* che i disturbi alimentari sono stati, inoltre, associati a caratteristiche di personalità impulsiva ed è stato ipotizzato che abbiano comuni *pathways* neurologici.

Il *gambling* era inserito nel DSM-IV tra i disturbi del discontrollo degli impulsi mentre i disturbi alimentari non sono mai stati considerati primariamente dei disturbi del controllo degli impulsi anche se è indubbio che l'impulsività e la capacità di controllo siano una caratteristica cruciale nei disturbi alimentari. In particolare, la perdita del controllo rispetto al cibo è un elemento cruciale nella definizione della bulimia e del *binge eating disorder*.

La seconda teoria concettualizza che le dipendenze comportamentali sono comparabili con i disturbi da uso di sostanze, per questo, infatti, il *gambling* è stato inserito nella categoria dei disturbi da sostanze nel DSM-5. Inoltre, sia il *gambling* che i disturbi alimentari hanno una alta comorbidità con uso da sostanze.

Pochi studi, tuttavia, hanno valutato la comorbidità tra *gambling* patologico e disturbi alimentari, e solo uno che ha usato strumenti diagnostici per entrambi i disturbi (Fernández-Aranda *et al.*, 2006). I ricercatori hanno riscontrato elevati sintomi legati al *gambling* tra gli individui con bulimia nervosa e *binge eating disorders* (Yip, White, Grilo, & Potenza, 2011), altri hanno riportato elevati tassi di disturbi alimentari nei *gamblers* senza specificare il tipo di disturbo.

Conoscere la specifica diagnosi alimentare tra i pazienti *gamblers* può migliorare la conoscenza riguardo alla comorbidità tra questi disturbi e può consentire di esplorare le caratteristiche comuni. Nello studio di Yp *et al.* (2011) è stata osservata una percentuale *lifetime* e corrente di disturbi alimentari maggiore del previsto tra soggetti comunitari che avevano una diagnosi di *gambling*.

Una donna su tre soddisfaceva i criteri di disturbo alimentare *lifetime* secondo il DSM-5. La gravità del disturbo non risultava correlata alla psicopatologia dei disturbi alimentari. Le valutazioni statistiche non hanno mostrato una correlazione diretta tra disturbo alimentare e *gambling*. Comunque, un'analisi bivariata ha mostrato che ogni costrutto era legato all'impulsività: l'impulsività era più alta rispetto alla popolazione generale e più alta tra le donne con un disturbo alimentare *lifetime* e correlata alla gravità del *gambling*.

Questi dati posso suggerire che l'impulsività può costituire una comune caratteristica di personalità che può in parte contribuire alla comorbidità. La dipendenza da sostanze non è direttamente associata alla gravità del *gambling*, mentre le donne con disturbi alimentari facevano più frequentemente uso di sostanze.

Comunque le donne con una storia *lifetime* di dipendenza risultavano più impulsive, quindi anche in questo caso l'impulsività potrebbe essere il punto in comune.

Conclusioni

La comorbidità tra il GAP e altri disturbi psichiatrici (**figura 2**) è molto frequente, e oltre a peggiorare la prognosi rende anche più complicata la terapia. Inoltre, anche i disturbi che si trovano in comorbidità con il GAP possono essi stessi favorire ulteriori comorbidità: ad esempio i disturbi d'ansia e dell'umore favoriscono di per sé l'uso/abuso di alcool e sostanze e aumentano il rischio suicidario.

Verosimilmente la maggior parte di queste comorbidità ha un substrato neurobiologico comune, come emerge da numerosi studi nei quali è stata confermata l'alterazione di comuni sistemi neurotrasmettitoriali (serotonergico, dopaminergico, adrenergico ed endorfinico) con conseguente riduzione dei sistemi inibitori prefrontali e parallelo aumento della spinta pro-motivazionale alla ricerca dello stimolo.

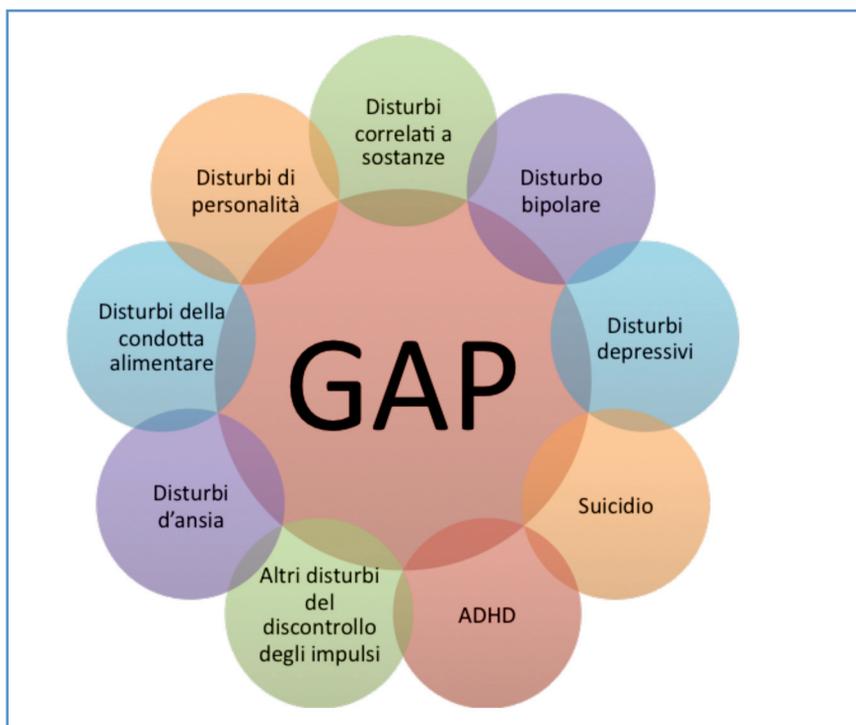
Molteplici sono le evidenze neurofisiologiche che supportano il ruolo centrale che rivestono comportamenti impulsivi e compulsivi nel GAP e nelle patologie in comorbidità, tanto che l'impulsività sembra rappresentare un filo conduttore all'interno di questi disturbi caratterizzando delle tipologie specifiche di giocatori.

Tra le comorbidità bisogna in particolare ricordare quella con l'uso di sostanze e l'abuso di alcool, tanto che nel DSM- 5 il GAP è inserito tra i disturbi correlati a sostanze e disturbi da *addiction*.

È estremamente importante e socialmente necessario prestare particolare attenzione allo sviluppo del GAP ed alle comorbidità che possono precedere o affiancare il disagio, ad esempio nei soggetti adolescenti con ADHD una azione di screening potrebbe consentire un riconoscimento precoce del disturbo.

In conclusione, è necessario porre particolare attenzione alla corretta diagnosi del GAP e alla frequente comorbidità in modo da poter approcciare il paziente in un'ottica multidisciplinare in grado di unire le conoscenze neuroscientifiche, quelle farmacologiche e psicoterapiche e riuscire a prevenire quanto più possibile le gravi conseguenze che tale patologia può determinare in ambito socio-lavorativo e familiare.

Fig. 2 Comorbidità tra GAP e altri disturbi psichiatrici



Glossario

Sigla	Definizione
--------------	--------------------

DP	disturbo di panico
----	--------------------

DSM	Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali dell'American Psychiatric Association nelle sue varie edizioni che nel tempo ci sono state presentate fino a quella attuale (DSM-5)
-----	---

GAD	disturbo d'ansia generalizzata
-----	--------------------------------

MMG	medico di medicina generale
-----	-----------------------------

NEARC	National Epidemiologic on Alcohol and Related Conditions
-------	--

PTSD	disturbo post traumatico da stress
------	------------------------------------

Bibliografia

Abdollahnejad, R., Delfabbro, P., & Denson, L. (2014). Psychiatric co-morbidity in problem and pathological gamblers: investigating the confounding influence of alcohol use disorder. *Addictive Behaviors*, *39*(3), 566–572.

doi:10.1016/j.addbeh.2013.11.004

Alexandre, J.-M., Fatseas, M., Bouju, G., Legauffre, C., Valler, M., Magalon, D., et al. (2015). Gambling behavior among gamblers with and without attention deficit/hyperactivity disorder. *Drug and Alcohol Dependence*, *146*, e205–e206.

doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.09.027

Alvarez-Moya, E. M., Jiménez-Murcia, S., Aymamí, M. N., Gómez-Peña, M., Granero, R., Santamaría, J., et al. (2010). Subtyping study of a pathological gamblers sample. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, *55*(8), 498–506.

Bischof, A., Meyer, C., Bischof, G., John, U., Wurst, F. M., Thon, N., et al. (2014). Suicidal events among pathological gamblers: The role of comorbidity of axis I and axis II disorders. *Psychiatry Research*, *0*(0). doi:10.1016/j.psychres.2014.11.074

Di Nicola, M., De Risio, L., Pettorruso, M., Caselli, G., De Crescenzo, F., Swierkosz-Lenart, K., et al. (2014). Bipolar disorder and gambling disorder comorbidity: current evidence and implications for pharmacological treatment. *Journal of Affective Disorders*, *167*, 285–298. doi:10.1016/j.jad.2014.06.023

Epidemiological Associations between Gambling Behavior, Substance Use & Mood and Anxiety Disorders. (2006). Epidemiological Associations between Gambling Behavior, Substance Use & Mood and Anxiety Disorders, *22*(3), 275–287.

doi:10.1007/s10899-006-9016-6

Erbas, B., & Buchner, U. G. (2012). Pathological gambling: prevalence, diagnosis, comorbidity, and intervention in Germany. *Deutsches Ärzteblatt International*, *109*(10), 179.

doi:10.3238/arztebl.2012.0173

Farré, J. M., Fernández-Aranda, F., Granero, R., Aragay, N., Malloquí-Bague, N., Ferrer, V., et al. (2015). Sex addiction and gambling disorder: similarities and differences. *Comprehensive Psychiatry*, 56, 68. doi:10.1016/j.comppsy.2014.10.002

Feigelman, W., Gorman, B. S., & Lesieur, H. (2006). Examining the relationship between at-risk gambling and suicidality in a national representative sample of young adults. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 36(4), 396–408. doi:10.1521/suli.2006.36.4.396

Fernández-Aranda, F., Jiménez-Murcia, S., Álvarez-Moya, E. M., Granero, R., Vallejo, J., & Bulik, C. M. (2006). Impulse control disorders in eating disorders: clinical and therapeutic implications. *Comprehensive Psychiatry*, 47(6), 482–488.

Hardoon, K. K., Gupta, R., & Derevensky, J. L. (2004). Psychosocial variables associated with adolescent gambling. *Psychology of Addictive Behaviors*, 18(2), 170–179. doi:10.1037/0893-164X.18.2.170

Hodgins, D. C., Mansley, C., & Thygesen, K. (2006). Risk factors for suicide ideation and attempts among pathological gamblers. *The American Journal on Addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions*, 15(4), 303–310. doi:10.1080/10550490600754366

Jiménez-Murcia, S., Granero, R., Stinchfield, R., Fernández-Aranda, F., Penelo, E., Savvidou, L. G., et al. (2013). Typologies of young pathological gamblers based on sociodemographic and clinical characteristics. *Comprehensive Psychiatry*, 54(8), 1160. doi:10.1016/j.comppsy.2013.05.017

Kessler, R. C., Hwang, I., LaBrie, R., Petukhova, M., Sampson, N. A., Winters, K. C., & Shaffer, H. J. (2008). DSM-IV pathological gambling in the National Comorbidity Survey Replication. *Psychological Medicine*, 38(09), 1351–1360. doi:10.1017/S0033291708002900

- Lorains, F. K., Cowlshaw, S., & Thomas, S. A. (2011). Prevalence of comorbid disorders in problem and pathological gambling: systematic review and meta-analysis of population surveys. *Addiction (Abingdon, England)*, *106*(3), 498. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03300.x
- Moghaddam, J. F., Campos, M. D., Myo, C., Reid, R. C., & Fong, T. W. (2014). A Longitudinal Examination of Depression Among Gambling Inpatients. *Journal of Gambling Studies / Co-Sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming*, 1–11. doi:10.1007/s10899-014-9518-6
- Petry, N. M., Stinson, F. S., & Grant, B. F. (2005). Comorbidity of DSM-IV pathological gambling and other psychiatric disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *66*(5), 564–574.
- Pilver, C. E., Libby, D. J., Hoff, R. A., & Potenza, M. N. (2013). Problem gambling severity and the incidence of Axis I psychopathology among older adults in the general population. *Journal of Psychiatric Research*, *47*(4), 534–541. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.12.013
- Ramos-Grille, I., Gomà-I-Freixanet, M., Aragay, N., Valero, S., & Vallès, V. (2015). Predicting treatment failure in pathological gambling: The role of personality traits. *Addictive Behaviors*, *43*, 54–59. doi:10.1016/j.addbeh.2014.12.010
- Ranson, von, K. M., Wallace, L. M., Holub, A., & Hodgins, D. C. (2013). Eating disorders, substance use disorders, and impulsiveness among disordered gamblers in a community sample. *European Eating Disorders Review : the Journal of the Eating Disorders Association*, *21*(2), 154. doi:10.1002/erv.2207
- Rigliano, P. (2004). *Piaceri drogati*. Psicologia del consumo di droghe.

Rigliano, P., & Croce, M. (2001). *Rigliano: Giochi d'azzardo e tossicodipendenza - Google Scholar*. Croce M. e Zerbetto R. Romo, L., Rémond, J. J., Coeffec, A., Kotbagi, G., Plantey, S., Boz, F., & Kern, L. (2014). Gambling and Attention Deficit Hyperactivity Disorders (ADHD) in a Population of French Students. *Journal of Gambling Studies / Co-Sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming*, 1-12. doi:10.1007/s10899-014-9515-9

Sacco, P., Cunningham-Williams, R. M., Ostmann, E., & Spitznagel, E. L., Jr. (2008). The association between gambling pathology and personality disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 42(13), 1130. doi:10.1016/j.jpsychires.2007.11.007

Seguin, M., Boyer, R., Lesage, A., McGirr, A., Suissa, A., Tousignant, M., & Turecki, G. (2010). Suicide and gambling: psychopathology and treatment-seeking. *Psychology of Addictive Behaviors*, 24(3), 541-547. doi:10.1037/a0019041

The prevalence and course of pathological gambling in the mood disorders. (2011). The prevalence and course of pathological gambling in the mood disorders., 27(2), 191-201. doi:10.1007/s10899-010-9199-8

Winters, K. C., & Kushner, M. G. (2003). Treatment issues pertaining to pathological gamblers with a comorbid disorder. *Journal of Gambling Studies / Co-Sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming*, 19(3), 261-277.

Yip, S. W., White, M. A., Grilo, C. M., & Potenza, M. N. (2011). An Exploratory Study of Clinical Measures Associated with Subsyndromal Pathological Gambling in Patients with Binge Eating Disorder. *Journal of Gambling Studies / Co-Sponsored by the National Council on Problem Gambling and Institute for the Study of Gambling and Commercial Gaming*, 27(2), 257-270. doi:10.1007/s10899-010-9207-z

Le alterazioni psicologiche e cognitive nel giocatore d'azzardo patologico

Greta Zanetti, Gabriele Zanardi

Introduzione

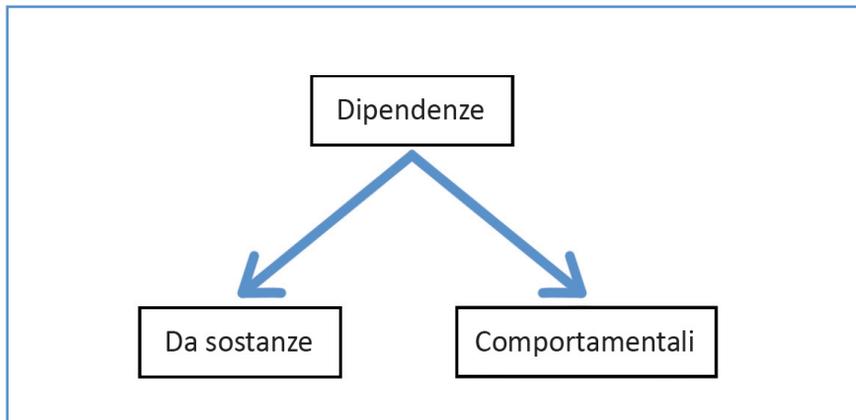
La dipendenza è un'alterazione del comportamento che da semplice o comune abitudine diventa una ricerca abnorme e patologica del piacere attraverso mezzi, sostanze o comportamenti che sfociano nella condizione patologica. In tal senso caratteristica fondamentale dell'individuo dipendente è la tendenza a perdere la capacità di un controllo sull'abitudine (Angres, D.H. 2008).

La concezione della relazione tra individuo e abitudine comportamentale assume una rilevanza particolare nell'analisi della tossicodipendenza ove l'assunzione volontaria di sostanze psicotrope, innesca alterazioni geniche e di specifiche reti neuronali, che a loro volta modificano il comportamento, reiterando l'abitudine disfunzionale (Wolkov, N.D. 2004).

Il comportamento quindi, assume una valenza di automantenimento, strutturato e definito da relazioni di tipo neurobiologico e di tipo cognitivo; in questo contesto, emblematico e rappresentativo è il fenomeno del *craving*, cioè l'irrefrenabile desiderio di ricerca e di uso di droga compulsivo (De Alba, I. 2004).

Il classico modello di tossicodipendenza fondava la propria validità nella relazione tra modificazioni comportamentali e alterazioni neurotrasmettitoriali indotte dalla sostanza d'abuso; le dipendenze comportamentali (*sine substantia*) e in particolare il Gioco d'Azzardo Patologico (GAP), caratterizzato da difficoltà di autoregolazione e di inibizione, hanno sottolineato la necessità di ampliare il panorama clinico e modellistico e in un certo qual modo, il concetto di dipendenza in sé.

Fig. 1 Schema dipendenze



Modello neuro-psico-biologico

Il primo approccio alle dipendenze comportamentali non può non considerare le basi neurofisiologiche strutturali il comportamento. La recente letteratura ha posto in evidenza come determinate aree corticali, circuiti e sistemi neurobiologici vengano ad essere coinvolti nella eziopatogenesi del fenomeno GAP.

Gli studi evidenziano un chiaro coinvolgimento di quattro specifiche aree che soggiacciono a funzioni determinate:

1) **Nucleo *accumbens* (Nac) e area tegmentale ventrale (VTA)**, deputati alla mediazione degli agenti gratificanti e degli aspetti motivazionali a essi correlati;

2) **Corteccia prefrontale ventromediale (VMPFC)**, coinvolta nel processo decisionale, nella previsione delle conseguenze di un comportamento, nel controllo inibitorio e nella consapevolezza di sé;

3) **Amigdala e ippocampo**, implicate nell'assegnazione di significato emotivo e nella codifica mnemonica;

4) **Insula**, permette l'allocazione di risorse attentive verso ciò che viene considerato rilevante ed è coinvolta nella percezione delle sensazioni interne (sensazione enterocettiva) associate ad eventi con valenza emotiva.

Fig. 2 Box riassuntivo delle aree cerebrali coinvolte

Le aree cerebrali coinvolte nel GAP:

- Nucleo *accumbens* e area tegmentale ventrale (VTA);
- Corteccia prefrontale ventromediale;
- Amigdala e ippocampo;
- *Insula*.

Sistemi complessi

Le aree descritte si strutturano in sistemi di relazione complessi (*network* corticali) che sottendono alla realizzazione di integrazione, cognizione e produzione comportamentale.

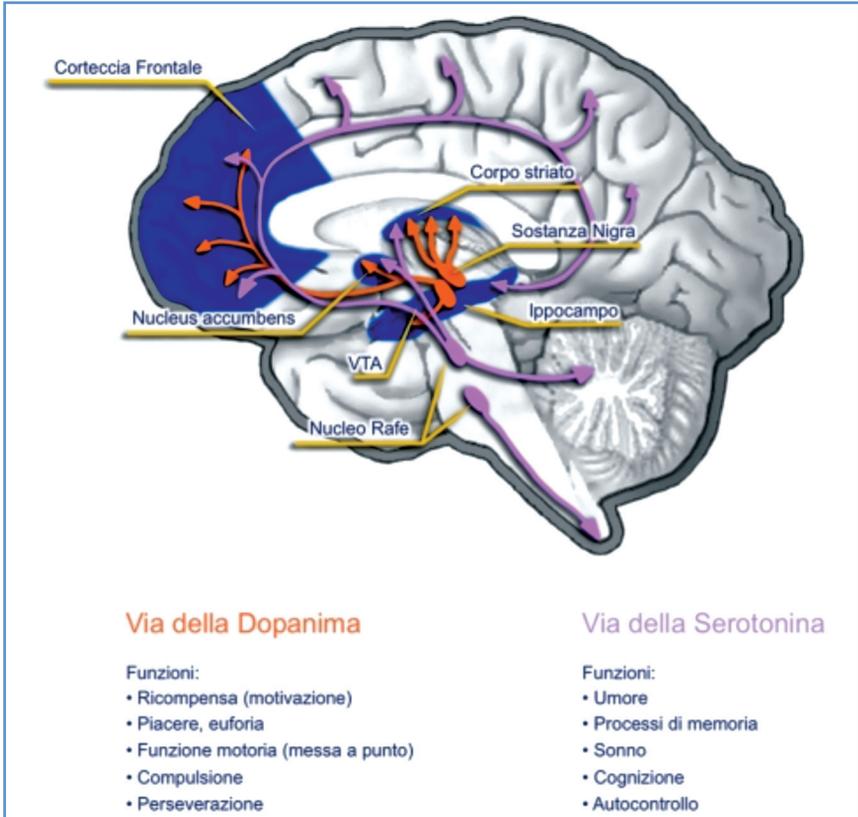
L'elaborazione delle informazioni segue percorsi decodificati che permettono da un lato l'analisi delle richieste soggettive e dall'altro l'integrazione di percetti ambientali che possono favorire la comparsa e il mantenimento di determinate azioni.

In particolare nel GAP si rileva come l'anomalia di questi circuiti possa spiegare alcune delle alterazioni fondamentali presentate dal soggetto dipendente.

- **Sistema di *reward* o sistema impulsivo.** Il nucleo *accumbens*, che si trova all'interno del corpo striato, gioca il ruolo centrale in questo sistema (definito anche circuito della ricompensa), e si basa principalmente sul neurotrasmettitore dopamina, che promuove il desiderio, l'eccitazione e la gratificazione. Il nucleo *accumbens* non funziona in isolamento, ma mantiene stretti rapporti con altri centri coinvolti nei meccanismi del piacere, in particolare ha una connessione con l'area tegmentale ventrale (VTA), situata nel mesencefalo, nella parte superiore del tronco encefalico. I neuroni di quest'area sintetizzano la dopamina, che viene successivamente trasmessa al nucleo *accumbens*. Questo sistema diviene particolarmente interessante nella comprensione della gratificazione legata al gioco d'azzardo, in associazione anche al vissuto tensivo emotivo correlato; infatti vengono descritte in letteratura evidenze di una alterazione neurotrasmissoriale relativa al processo di gratificazione nei soggetti GAP.

- **Sistema di controllo o sistema riflessivo.** La corteccia prefrontale ventromediale (VMPFC) e il sistema serotoninergico sono implicata nella pianificazione di azioni cognitivamente complesse, nell'espressione della personalità e nella modulazione dei comportamenti sociali "corretti". L'attività fondamentale di questa regione del cervello è considerata la pianificazione di pensieri e azioni, in conformità con gli obiettivi personali. Tale azione viene comunemente definita con il termine "funzione esecutiva"; in particolare descrive la capacità di distinguere tra pensieri contrastanti, considerare conseguenze future delle attività in corso, perseguire obiettivi definiti, prevedere risultati, considerare aspettative e attuare il cosiddetto "controllo" sociale (la capacità di sopprimere pensieri o comportamenti che, se non soppressi, potrebbero portare a risultati socialmente inaccettabili o illegali). Il corretto funzionamento di quest'area e delle funzioni a essa connesse, permette al soggetto giocatore di interrompere l'attività di gioco, dopo una forte perdita economica, oppure a seguito di una valutazione del tempo impiegato a scapito dello svolgimento normale di attività relazionali e lavorative; in altre parole il sistema permette, attraverso operazioni di *decision making*, il controllo volontario dei comportamenti inibendo le attività del *drive* emotivo.

Fig. 3 Sistema di reward e sistema di controllo

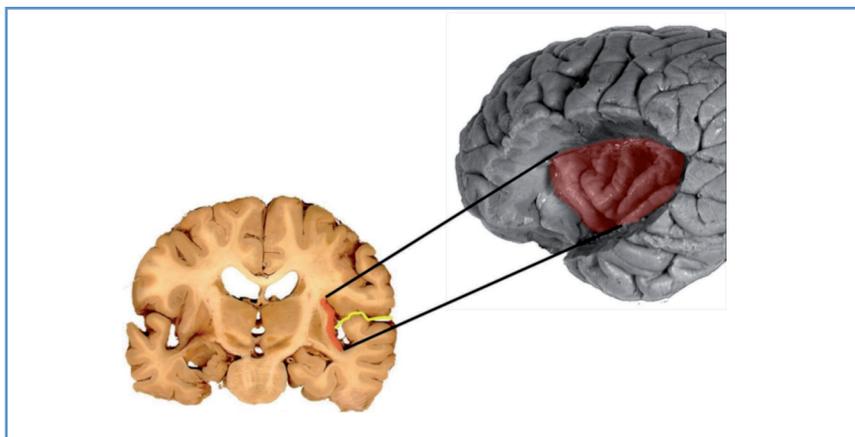


Fonte gambling.dronet.org

- **Sistema enterocettivo.** L'*insula*, che si trova sulla superficie laterale del cervello, all'interno del solco laterale e separa il lobo temporale dalla corteccia parietale inferiore, è l'area cerebrale di maggiore rilevanza per il sistema enterocettivo. Quest'area agisce da "scanner corporeo", mappa cioè gli stati viscerali associati a esperienze emozionali e partecipa alla valutazione della significatività di sensazioni enterocettive emozionali, così da instaurare un sistema di allarme in situazioni percepite come disfunzionali o pericolose. Durante le attività di gioco patologico si rileva una diretta correlazione tra stato emotivo e percepito del proprio comportamento fisiologico: frequenti, ad esempio, le descrizioni di

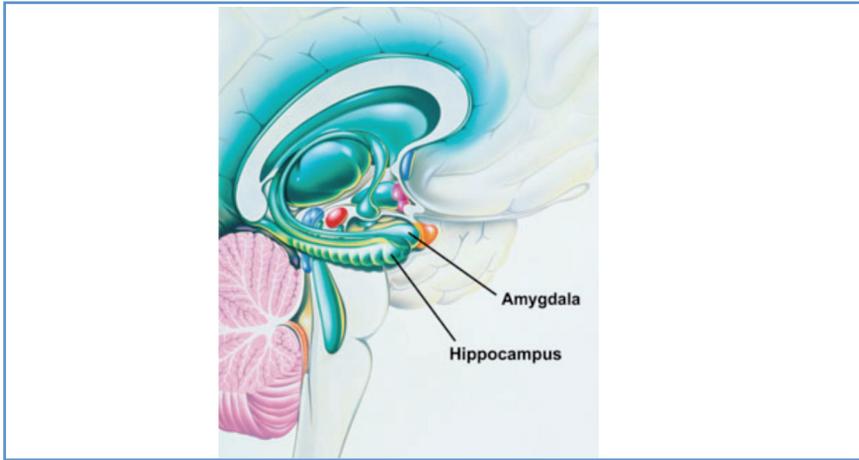
tensione piacevole durante una partita di poker o il senso del brivido in attesa del risultato di una scommessa. L'*insula* elabora questo "percepto" e invia informazioni a due aree ad essa strettamente correlate: l'ippocampo e l'amigdala. Il primo situato nella faccia mesiale del lobo temporale è deputato alla elaborazione delle informazioni mnesiche, e permette la rievocazioni e il confronto di attività emotive precedentemente esperite. L'amigdala fa parte del sistema limbico, ha una funzione nell'elaborazione dei vissuti emozionali, nei processi legati alla frustrazione e alla rabbia, ed è associata al colore emozionale nei ricordi (paura appresa). Durante le fasi di decodifica e di sedimentazione mnesica di un vissuto, la componente emotiva ed emozionale rappresentano un elemento cardine per la modulazione della traccia mnesica in sè. In altre parole, in una situazione di gioco, l'emozione legata ad una situazione di vincita o di perdita, rappresenta un elemento fondamentale per la possibilità della ripetizione dell'agito e della valutazione soggettiva dello stesso. Nei soggetti gambler appare evidente una distorsione sia nel ricordo di un avvenimento sia nella elaborazione del vissuto emozionale ad esso collegato; tale alterazione indica un erroneo funzionamento dell'*insula* che determina un'ulteriore inibizione della funzione del *controller*.

Fig. 4 *Insula*



Fonte galleryhip.com

Fig. 5 Amigdala e ippocampo



Fonte rsc.org

Fig. 6 Box riassuntivo sistemi e funzioni

Sistema	Area Cerebrale	Neurotrasmettitore	Funzione
Sistema di Reward	Nucleo Accumbens Area Tegmentale Ventrale	Dopamina	Ricerca del piacere
Sistema di Controllo	Corteccia Prefrontale	Serotonina Ventromediale	Presenza di decisioni e controllo comportamentale
Sistema Enterocettivo	Insula	Noradrenalina	Percezione sensazioni interne

Alterazioni cognitive

I dati descrivono come il gioco d'azzardo sia attivato da stimoli e impulsi di natura esogena (visivi, uditivi, tattili, olfattivi e gustativi) e di natura endogena (evocazioni mnesiche e/o sensazioni viscerali).

L'input esogeno o endogeno viene analizzato dal soggetto che attraverso una valutazione decisionale (*decision making*) valuta se iniziare,

mantenere o inibire il comportamento di gioco. Differenti possono essere i fattori che incidono nella produzione di una risposta, come ad esempio aspetti di ordine emotivo (impulsività, istintività, difficoltà a dilatare nel tempo il rinforzo e miopia per il futuro) o cognitivo (distorsioni cognitive).

Un'attività apparentemente semplice, come la decisione di iniziare o interrompere un'azione, pare al contrario molto complessa, se messa in atto da un giocatore patologico. Il soggetto con una dipendenza da gioco d'azzardo, infatti a differenza di un soggetto sano, mostra anomalie anatomiche e funzionali, che rendono la capacità di scegliere fallace.

Controllo del comportamento volontario

A seguito delle alterazioni evidenziate della corteccia prefrontale che determinano un'azione inefficace nella modulazione del controllo degli impulsi e del mantenimento di un controllo comportamentale funzionale, i GAP mostrano una carente capacità di autoregolamentazione anche in presenza di conseguenze negative che spesso l'attività di gioco determina.

Gli studi sperimentali di attivazione corticale, hanno mostrato come l'attività della corteccia prefrontale ventromediale risulti essere minore nei soggetti con dipendenza da gioco d'azzardo, rispetto ai soggetti non patologici; l'ipoattivazione determina una netta riduzione dei processi decisionali in situazioni sperimentali che valutano le decisioni del soggetto alla luce di diversi livelli di ricompensa e di perdita (Tanabe, J. 2007; Ruter, J. 2005; Balodis, I.M. 2012). I giocatori patologici infatti, offrono una incapacità di inibire volontariamente il desiderio di mettere in atto comportamenti di gioco d'azzardo alla luce dei risultati ottenuti, offrendo una inabilità nel passare da un atteggiamento disadattivo situazionale ad uno più adattivo, mostrando quindi una chiara tendenza ad assumere decisioni svantaggiose (Goudriaan, A.E. 2004).

Tale fenomeno viene descritto come "rigidità cognitiva", ovvero l'incapacità, a fronte di risultati comportamentali avversi, di cercare soluzioni alternative (Marazziti, D. 2008).

Habib e coll. mostrano come a queste disfunzioni si associ anche una

maggior resistenza a pensieri persistenti dovuti all'urgenza del gioco (Habib, R. 2010).

Le evidenze emerse testimoniano quindi come le alterazioni comportamentali derivino da una scarsa abilità di tipo pianificatorio attentiva-frontale, ovvero da una ridotta capacità strategica del comportamento non bilanciata da una analisi situazionale e prospettica; i soggetti appaiono quindi più sensibili all'impulsività e all'interferenza.

Simili valutazioni sono state osservate anche in soggetti con dipendenza da sostanze (Jentsch, J.D. 2009) che compromettono l'integrità funzionale dei sistemi preposti alle cosiddette "funzioni o capacità esecutive" (Goldstein, R.Z. 2002; Wiers, R.W. 1998b).

Come avviene fisiologicamente nel soggetto adolescente, il soggetto *gambler* basa le proprie scelte e convinzioni più su aspetti impulsivi e situazionali che non su valutazioni logico analitiche.

Bechara *et al.* (Bechara, A. 2000) hanno dimostrato la presenza di una "miopia per il futuro" in soggetti GAP con lesione a livello della corteccia frontale ventromediale, osservando sperimentalmente una insensibilità alle conseguenze future sia positive che negative delle proprie decisioni, mostrando un atteggiamento decisionale esclusivamente guidato da vantaggi immediati. Petry e coll. arricchiscono queste valutazioni descrivendo, come soggetti con lesioni bilaterali della VMPFC tendano a scegliere comunque ricompense immediate anche se causa di pesanti perdite a lungo termine; questi dati suggeriscono come le manifestazioni di impulsività non dipendano da stimolazioni ambientali esogene ma da una chiara alterazione delle capacità esecutive (Petry, N.M. 2001b) dato riscontrato anche in abusatori di cocaina, oppiacei o alcol (Rogers, RD 1999).

Il *drive* emozionale e il *reward*

L'amigdala, l'*insula* e il sistema noradrenergico svolgono un ruolo importante nell'impulsività e nell'istintività, e di conseguenza nella presa di decisioni. Questi due sistemi vengono influenzati dal sistema di *reward* (ricompensa), che fa riferimento al nucleo *accumbens* e area tegmentale ventromediale (sistema dopaminergico), oltre ad altri sistemi neurotrasmettitoriali (endocannabinoidi, oppioidi endogeni e il GABA), che si attivano in risposta allo stress, nella regolamentazione dell'ansia,

della depressione, della noia dell'aggressività e dell'euforia. Come è semplice intuire, questi sistemi sono di estrema importanza nella spiegazione del fenomeno della dipendenza comportamentale, perché coinvolti nelle risposte di gratificazione derivanti dal gioco d'azzardo, il quale risulta essere una perfetta combinazione fra gratificazione e tensione ansiosa.

Le evidenze scientifiche mostrano come i GAP, parimenti ai soggetti dipendenti da sostanze, siano particolarmente sensibili alla gratificazione a causa di un'anomala regolazione del sistema neurotrasmettitoriale (Goldstein, R.Z. 2002) che potrebbe co-determinare l'alterata gestione dei processi di vincita e di perdita.

Le alterazioni neurotrasmettitoriali riscontrate parlano di un eccessivo livello di dopamina (Blum, K. 2000), e di alterazioni serotoninergiche.

In uno studio del 2003 Fiorillo e coll. hanno mostrato come il livello di dopamina, misurato in primati in situazioni di simulazione d'azzardo, fosse direttamente collegato all'incertezza della ricompensa; il livello massimo dopaminergico raggiunto si otteneva quando all'animale veniva mostrato un segnale luminoso che indicava una ricompensa possibile al 50% (Fiorillo, C.D. 2003).

Da un punto di vista comportamentale, il risultato ottenuto, ci permette di comprendere che la sensazione di piacere non si ha solamente legata allo stato di vincita, ma anche in una fase di attesa del risultato del gioco, ottenendo quindi un rinforzo comportamentale elevatissimo, che probabilmente incide nel perpetrare il comportamento disadattivo nonostante le perdite di denaro (Redish, A.M. 2007).

Un concetto simile a quello esposto è il "*near miss effect*" (quasi vincite), situazione in cui il giocatore si è avvicinato alla vittoria di molto non ottenendola per poco. In questa condizione si sono osservate, in *gamblers* con elevati livelli di gravità comportamentale, elevati livelli di attivazione dello striato ventrale, che dimostra come in giocatori con un alto livello di dipendenza vi sia la percezione del "*near miss*" come una vittoria, base strutturante il mantenimento del gioco (Chase, H.W. 2010).

L'insula e le emozioni

Per diversi decenni le ricerche scientifiche indirizzate alla comprensione del fenomeno delle dipendenze e quindi del gioco d'azzardo patologico, si sono focalizzate prettamente sullo studio del sistema di controllo e di ricompensa. Negli ultimi anni, grazie anche all'influenza di ricercatori della scuola di Damasio, che unisce studi neuroscientifici a quelli neurologici e umanistici, si è ampliato il focus della ricerca e si è posta l'attenzione su aree cerebrali più arcaiche come l'*insula*, l'amigdala e il sistema limbico. Secondo questi autori il processo decisionale è strettamente legato alle emozioni, che, a loro volta, vengono determinate da una combinazione di stimoli esterni (ad esempio le luci e i suoni della *slot machine* o eventi personali) e interni (come emozioni e sensazioni viscerali; Damasio, A. 2000).

Un recente studio effettuato dal gruppo di ricerca di Cambridge (Clark, L. 2014) ha esaminato soggetti con lesioni all'*insula* confrontati con soggetti sani (gruppo di controllo); i due gruppi sono stati sottoposti ad una fase testistica con *slot machine* e *roulette* per valutare le tipologie comportamentali espresse. In tutti i soggetti emergevano le classiche distorsioni cognitive associate all'atteggiamento del giocatore d'azzardo; ad esempio mostravano sempre più interessati al gioco non solo in caso di vincita, ma anche in caso di "quasi vincita".

Diversi partecipanti hanno successivamente ammesso di essersi affidati al numero "ritardatario" la cui uscita, secondo le credenze, diventa sempre più probabile a ogni puntata.

Gli unici soggetti che al termine del test hanno dichiarato di non aver avuto un aumento del desiderio di giocare erano quelli con una lesione insulare. Ciò conferma l'influenza di quest'area cerebrale nel circuito della ricompensa.

Clark nel 2009 (Clark, L. 2009) ha riscontrato che l'*insula* può contribuire agli effetti gratificanti del gioco d'azzardo persino in assenza di una ricompensa, evidenza riscontrata anche nei giocatori occasionali (Miedi, S.F. 2010). Studi recenti di risonanza magnetica funzionale hanno mostrato che nei GAP la quasi vincita alle *slot machine* produce una attivazione dell'*insula* pressoché identica a quella della vincita (Billieux, J. 2012).

Questi effetti testimoniano come anche alterazioni dell'attività dell'*insula*, oltre a implicare malfunzionamenti del circuito di controllo e rinforzo integrato, amplino il fenomeno delle distorsioni a carico del giocatore d'azzardo ponendo un chiaro accento alle modificazioni delle percezioni emotive e viscerali connesse all'esperienza.

Fig. 7 *Principali alterazioni cognitive nel GAP*

ALTERAZIONI COGNITIVE	RICADUTE COMPORTAMENTALI
Alterazione del processamento della ricompensa e/o punizione	Condizionamento comportamentale verso il gioco d'azzardo patologico
Aumento della rilevanza soggettiva degli stimoli da GAP e diminuzione per altri stimoli	Craving selettivo verso il GAP
Maggiore impulsività	Minor capacità di controllo
Alterata capacità nel prendere decisioni	Mantenimento del comportamento di gioco, nonostante le ripercussioni
Minore percezione del rischio e delle possibilità reali di vincita	Credenze irrazionali

Generazione e mantenimento del comportamento di gioco

Giocare d'azzardo di per sé non è considerato problematico o causa certa di una patologia; al contrario può portare benefici in ambito cognitivo e sociale. Il gioco ricreativo, infatti, può essere un mezzo di intrattenimento per incrementare la socializzazione ed essere utilizzato per stimolare alcune funzioni cognitive. In base a una ricerca condotta da Shaffer, si è riscontrato che gioco d'azzardo può promuovere la salute mentale, agevolando l'integrazione sociale e riducendo le condizioni di ansia, di stress, di disforia; può inoltre migliorare la memoria, la capacità di *problem solving*, le competenze nel calcolo probabilistico, l'attenzione e il coordinamento mano-occhio (Shaffer, H.J. 2010).

Nonostante i possibili benefici descritti, non esiste un gioco d'azzardo senza rischi.

Ovviamente gli aspetti neuro-psicobiologici non possono essere l'unica spiegazione per giustificare una dipendenza da gioco. Una ricerca pubblicata nel 2011 ha mostrato che la dopamina nel corpo striato viene rilasciata durante il gioco indipendentemente dai suoi risultati, ciò suggerisce che la sola aspettativa di vincita porta all'aumento del livello di dopamina prodotta. Nonostante il rilascio di dopamina in fase

di gioco alle *slot machine* sia simile fra soggetti sani e i giocatori d'azzardo patologico, la maggior gravità dei sintomi è associata a una maggiore risposta dopaminergica. Ciò significa che la gratificazione nei GAP è sostenuta soprattutto dall'aspettativa della vincita, contrariamente ai soggetti sani, che traggono piacere dai risultati positivi. La relazione tra livello di gravità e attività dopaminergica introduce il concetto di vulnerabilità comportamentale, sottolineando come probabilmente i soggetti che diventano *gamblers* possiedono una sorta di sensibilità strutturale che li porta a trascorrere più tempo in condizione di gioco provando gratificazione nonostante le perdite (Joutsa, J. 2012).

Tale atteggiamento produce inevitabilmente una sorta di ritiro sociale e relazionale che accentua la ricerca di stimolazione attraverso il gioco. Le condizioni che rendono alcuni soggetti maggiormente vulnerabili possono essere di diversa natura:

- Sociale: elevata diffusione e bassa stigmatizzazione del gioco d'azzardo;
- Familiare: precoce avvicinamento, soggetti GAP in famiglia;
- Medico: presenza di un disturbo psichiatrico;
- Personale: situazioni di forte ansia, di solitudine e vuoto.

Un recente studio condotto da un gruppo di ricercatori di Chicago evidenzia che il circuito del *reward* si attiva molto di più in soggetti che hanno relazioni sociali appaganti ed è meno attivo in soggetti solitari (Cacioppo, J.D. 2009). Ciò sta a indicare che coloro che hanno una vita relazionale gratificante possiedono fattori di gratificazione più ampi e quindi sono meno vulnerabili a sviluppare una dipendenza comportamentale. Tali risultati suggeriscono l'importanza, nello studio e nel trattamento della patologia, dell'utilizzo di un approccio integrato, che approfondisca gli aspetti neuropsicobiologici, considerandoli all'interno di un contesto personale, relazionale e sociale.

Il gioco d'azzardo patologico è comunque da considerarsi una patologia progressiva. Il soggetto sperimenta l'effetto gratificante ed eccitante della vincita e tende successivamente a ricercarla per poter "oscurare" pensieri negativi. Due possono essere le modalità utilizzate per raggiungere tale obiettivo, l'azione o la fuga:

- *action gambler*, questo tipo di giocatore cerca solitamente attività in cui ha un ruolo attivo, in cui ha la percezione di mettere a frutto le proprie abilità, come nel poker. Vi è una evidente similarità comportamentale fra questa modalità e quella adottata dal cocainomane, entrambi infatti cercano sensazioni forti, per sentirsi onnipotenti;
- *escape gambler*, questi giocatori utilizzano il gioco come mezzo per “anestetizzarsi”, mettendo in atto azioni di evitamento dalla vita reale e dalle emozioni difficilmente gestibili; l'applicazione del azione motoria automatizzata, come avviene per le *slot machine*, ne è un esempio lampante. Queste caratteristiche sono molto simili a quelle riscontrabili nell'eroinomane.

Avvicinarsi al gioco per risolvere le proprie difficoltà crea una grande motivazione e può indurre il soggetto a mantenere il comportamento disadattivo; in particolare dopo aver vissuto il rinforzo dato dalle prime vincite il soggetto automatizza il comportamento gratificante passando quindi da un forma di gioco informale o ricreativo a una problematica.

Il mantenimento di un comportamento di gioco problematico produce due effetti fondamentali, un effetto strutturale neuro-plastico legato all'abituazione comportamentale (descritto in precedenza) e la creazione di distorsioni cognitive.

Le distorsioni cognitive

Diverse sono le teorie psicologiche che spiegano il fenomeno del GAP; una fra le più diffuse è quella che offre maggiori valutazioni di ordine scientifico è l'approccio cognitivo comportamentale. Secondo Ladouceur la valutazione dell'aspetto cognitivo è di fondamentale importanza, a causa delle sue ricadute sui comportamenti del gioco, attraverso le distorsioni cognitive; per dare luce a questi concetti dobbiamo introdurre una valutazione del significato cognitivo di presa di decisione: i processi decisionali prevedono notevole quantità di tempo e di energie richiedendo sforzo cognitivo, in quanto le informazioni non sono sempre completamente disponibili e la scelta dell'alternativa migliore risulta complessa.

Gli individui possono utilizzare le euristiche, ovvero strategie, tecni-

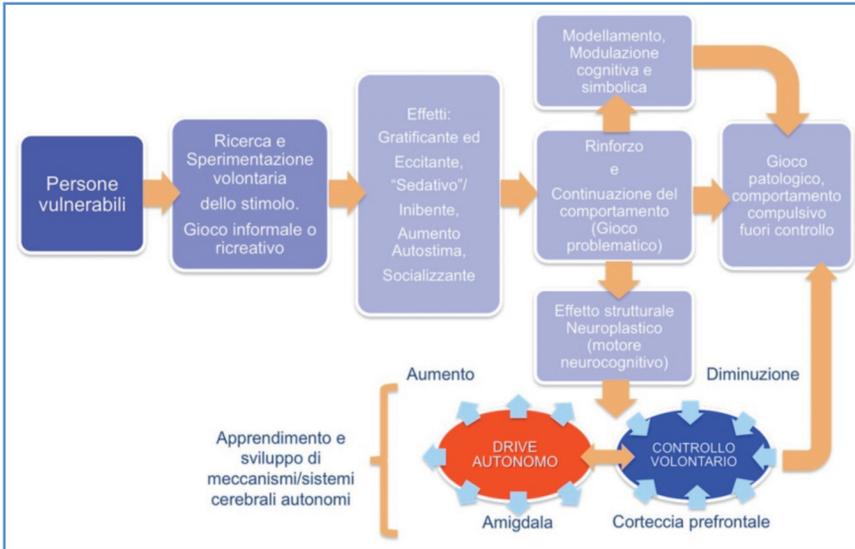
che e procedimenti utili a ricercare argomenti o teorie adeguati a risolvere il problema dato. Simon definisce le euristiche come scorciatoie mentali che derivano dall'esperienza personale e permettono di evitare le fasi del processo decisionale giungendo più velocemente ad un risultato.

Errori in queste scorciatoie vengono definite distorsioni cognitive che nel *gambler* sono rappresentate da:

- **Quasi vincita**, il giocatore che sfiora la vincita, si illude di essere prossimo alla vittoria, tale credenza porta il soggetto ad automotivarsi e quindi a continuare a giocare.
- **Fallacia di Montecarlo**, il giocatore tende a sopravvalutare la propria abilità di successo in seguito a una sequenza di previsioni inesatte o di scommesse perse. Egli pensa cioè che alla frequenza delle perdite, corrisponda un aumento delle probabilità di vincere. Nel gioco del lotto, ad esempio, quando un numero non è estratto da molto tempo, i giocatori pensano abbia maggiori probabilità di uscita, quando in realtà le probabilità sono sempre le stesse.
- **Credenze magiche**, il giocatore sviluppa facilmente credenze, rituali, superstizioni nella convinzione che portino fortuna o sfortuna.
- **Illusione del controllo**, il giocatore crede di poter controllare eventi fortuiti legati puramente al caso.
- **Ruolo attivo**, i giochi che implicano un coinvolgimento attivo del giocatore, come ad esempio il lancio del dado, tirare la leva della *slot machine*, la scelta dei numeri del lotto, rafforzano la percezione di poter influenzare in qualche modo il risultato.
- **Memoria selettiva**, il giocatore tende a ricordare più facilmente le vincite piuttosto che non le perdite, le quali al contrario vengono minimizzate.
- **Convinzioni di destrezza**, il giocatore teorizza veri o propri sistemi, metodi personali finalizzati alla vincita, azioni congruenti con giochi di abilità, ma non con quelli legati al caso.

Il processo di consolidamento del tratto patologico segue il seguente iter: dopo che il comportamento di gioco è stato innescato, aumenta la frequenza comportamentale, alimenta cambiamenti di natura cognitiva e neuro-plastica, diviene compulsivo e si giunge all'insorgenza del quadro patologico congruo.

Fig. 8 *Generazione e mantenimento del comportamento di gioco*



Fonte gambling.dronet.org

I profili del giocatore patologico

Delinare un profilo univoco del giocatore d'azzardo patologico porta con sé il rischio di dare un'immagine estremamente semplicistica o parziale. Questo tipo di dipendenza solitamente raccoglie una popolazione disomogenea ed eterogenea per fattori come ad esempio il genere, l'età, le motivazioni, la comorbilità psichiatrica, l'uso di alcool e altre sostanze, le preferenze dei giochi, i tratti temperamentali e la personalità.

Blaszczyński e Nower propongono una classificazione che integra elementi clinici, neurobiologici, cognitivi, psicopatologici e ambientali (Blaszczyński, A. 2000; Blaszczynski, A. 2002).

Precisamente gli autori descrivono tre differenti percorsi eziologici che potrebbero portare alla problematicità:

- **i giocatori patologici non patologici**, assenza di ogni specifica diagnosi di premorbidità, di concomitante abuso di sostanze e pertanto l'ansia e la depressione che manifestano possono essere interpretabili come risultato e non causa del gioco;
- **i giocatori emotivamente disturbati**, sembrano presentare fattori di vulnerabilità, in essi il gioco appare motivato dal desiderio di modulare gli stati affettivi;
- **i giocatori con correlati biologici**, distinguibili per la presenza di disfunzioni neurologiche o neurochimiche implicanti impulsività e deficit di attenzione.

Gli autori suggeriscono la costruzione di un intervento terapeutico calibrato sul diverso profilo diagnostico rilevato.

Criteri di valutazione

I criteri di classificazione presenti in letterature sono svariati.

I più utilizzati in ambito clinico e scientifico sono quelli indicati dal "Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali" (DSM), che nell'ultima edizione (DSM-5, 2013), per la prima volta presenta il disturbo da gioco d'azzardo, non più fra "Disturbi del controllo degli impulsi", ma all'interno della sezione dedicata alle dipendenze "Disturbi da dipendenze e correlati all'uso di sostanze". Tale cambiamento è una vera e propria rivoluzione in ambito clinico ed è perfettamente in linea con le evidenze scientifiche riscontrate in ambito di ricerca.

Fig. 9 *Criteri diagnostici DSM-5 per il GAP*

Criteri DSM-5

Comportamento da gioco d'azzardo problematico ricorrente e persistente che porta a stress o a un peggioramento clinicamente significativo, come indicato dalla presenza nell'individuo di 4 (o più) dei seguenti sintomi per un periodo di almeno 12 mesi:

1. Necessità di giocare una quantità crescente di denaro con lo scopo di raggiungere l'eccitazione desiderata
2. È irritabile o irrequieto quando tenta di ridurre o interrompere il gioco d'azzardo

3. Ha effettuato ripetuti sforzi infruttuosi per controllare, ridurre o interrompere il gioco d'azzardo
4. È spesso preoccupato per il gioco d'azzardo (per esempio, ha pensieri persistenti di rivivere esperienze passate del gioco d'azzardo, di problematiche o di pianificazioni future, pensando come ottenere danaro con cui giocare)
5. Spesso gioca quando si sente in difficoltà (per esempio, assenza di speranza, in colpa, ansioso, depresso)
6. Dopo aver perso soldi al gioco, spesso torna un altro giorno (perdite "inseguite")
7. Racconta bugie per nascondere il coinvolgimento nel gioco d'azzardo
8. Ha messo a repentaglio o ha perso una relazione significativa, il lavoro, lo studio o una opportunità di carriera a causa del gioco d'azzardo
9. Si basa su altri per cercare denaro per alleviare le disperate situazioni finanziarie causate dal gioco d'azzardo

Il comportamento di gioco d'azzardo non è meglio spiegato da un episodio maniacale.

...

Specificare se:

Episodico: soddisfa i criteri diagnostici almeno una volta nel tempo, con sintomi di cedimento tra i periodi di disturbo da gioco per diversi mesi.

Persistente: presenza di sintomi continui, che soddisfano i criteri diagnostici per molti anni.

Specificare se:

In remissione precoce: dopo che tutti i criteri diagnostici sono stati precedentemente soddisfatti, nessuno dei criteri è stato soddisfatto per almeno 3 mesi ma meno di 12 mesi.

In remissione continua: dopo che tutti i criteri diagnostici sono stati precedentemente soddisfatti, nessuno dei criteri è stato soddisfatto durante un periodo di 12 mesi o più.

Specificare gravità attuale:

Lieve: 4-5 criteri soddisfatti.

Moderato: criteri di 6-7 soddisfatti.

Grave: 8-9 criteri soddisfatti.

AA.VV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. American Psychiatric Publishing; 5th edition (31 May 2013)

Profilo dei soggetti a rischio

L'analisi del profilo del giocatore patologico permette di delineare il seguente quadro:

Fig. 10 *Principali fattori condizionanti la possibilità di espressione di gioco d'azzardo problematico e patologico*

FATTORI INDIVIDUALI	
Età	Giovane (% maggiore) Anziano (% minore)
Sesso	Maschile
Sistema dopaminergico della gratificazione	Alterato
Temperamento e carattere	Novelty seeker
Funzioni attentive e comportamenti	Deficit di attenzione e iperattività (disturbi comportamentali)
Attitudini, consapevolezza percezione del rischio	Alta attitudine, bassa consapevolezza e bassa percezione del rischio
Capacità di autocontrollo (efficacia della corteccia prefrontale) e livello di aggressività comportamentale	Scarsa capacità con impulsività e alta e precoce aggressività espressa
Autostima	Bassa o onnipotenza
Capacità e strategie di coping	Bassa e utilizzo di strategie legate alle emozioni
Capacità di comportamento adattivo	Basse
Estroversione	Alta
Credenze e distorsioni cognitive sul GAP	Presenza di credenze irrazionali sulla fortuna e le proprie capacità di condizionare elementi di gioco dovuti al caso e assenza di consapevolezza della bassa probabilità di vincita

Modalità relazionali e grado di assertività	Timidezza eccessiva, bassa assertività
Social conformity	Assente o ridotta
Patologie psichiatriche	Presenti
Uso di sostanze stupefacenti	Presente (occasionale o abitudinario) e precoce
Abuso di alcol	Presente e precoce
Tabagismo	Presente e precoce
Uso di farmaci incentivanti il gioco d'azzardo	Presente
Impegno e competenze scolastiche	Assente, insuccessi e non acquisizione di competenze scolastiche, uscita precoce dai circuiti scolastici
Capacità di gestire il proprio denaro	Bassa
FATTORI FAMIGLIARI	
Famigliarità per gioco d'azzardo patologico	Presente
Legami familiari di attaccamento	Deboli e negativi
Controllo educativo genitoriale, supervisione genitoriale dei comportamenti dei figli e delle attività che conducono con i pari	Assente o discontinuo e incapace
Regole di condotta in famiglia	Assenti, incoerenti o non fatte rispettare
Uso di sostanze, abuso alcolico o farmaci non prescritti da parte dei genitori	Presente
Atteggiamento dei genitori nei confronti del gioco d'azzardo	Tollerante, di approvazione anche implicita del gioco d'azzardo

GRUPPO DEI PARI

Gioco d'azzardo nel gruppo dei pari Alta prevalenza di gioco d'azzardo, atteggiamento di accettazione e promozione del gioco d'azzardo

Atteggiamento del gruppo verso obiettivi di competenza sociale positiva Assenti e/o orientati a modelli negativi

FATTORI AMBIENTALI

Disponibilità, accessibilità del gioco d'azzardo sul territorio Alta

Condizioni sociali Povertà diffusa, alto grado di disoccupazione, basso livello di scolarizzazione, appartenenza a minoranze etniche

Condizioni di legalità sociale Presenza di organizzazioni criminali (es. Mafia, ecc.) e microcriminalità diffusa

Rete dei servizi territoriali per famiglie e giovani Assente o mal funzionante e non nota

Politiche e cultura sociale Tolleranti e normalizzanti l'uso indiscriminato

Pubblicità sul gioco d'azzardo Presente, incentivata e tollerata

Agenzie "educative" virtuali non regolamentate (Internet, TV e altri media, mondo dello spettacolo, ecc.) Presenti, con messaggi promozionali, accessibili e non controllate

Controllo e repressione del gioco d'azzardo illegale Assente o poco attivo

Il trattamento

Alla luce dei diversi fattori che portano ad una dipendenza da gioco d'azzardo patologico, il trattamento più idoneo alla cura, dovrebbe essere altrettanto differenziato ed eterogeneo.

Da un punto di vista psicologico indicare l'approccio migliore non è cosa facile, dato che l'efficacia del trattamento dipende da variabili che spesso non possono essere controllate (eventi di vita, relazione paziente-terapeuta, reale motivazione al cambiamento, ecc.),

Tuttavia la ricerca scientifica individua nella terapia cognitivo comportamentale (abbreviazione dall'inglese CBT) l'approccio terapeutico con maggior livello di verificabilità e di efficacia.

La CBT è volta a modificare il comportamento dannoso di gioco e i pensieri disfunzionali ad esso legati. La ristrutturazione cognitiva è il processo tramite il quale i pensieri distorti vengono valutati, cambiati e sostituiti con altri funzionali al benessere della persona. Durante il percorso terapeutico il paziente impara a gestire l'impulso a giocare, affrontando le emozioni negative piuttosto che evitandole tramite il gioco. Inoltre viene pianificata la risoluzione dei problemi finanziari, lavorativi e relazionali conseguenti alla dipendenza. Il trattamento può coinvolgere anche la famiglia del giocatore nel sostenere e supportare il cammino verso la guarigione.

Un approccio molto importante, spesso associato alla CBT, è quello motivazionale.

Il colloquio motivazionale (CM) nel trattamento del gioco d'azzardo utilizza uno stile di approccio centrato-sulla-persona, volto a facilitare il cambiamento comportamentale disfunzionale nel soggetto, attraverso l'uso di modalità empatiche, non-giudicanti, collaborative. Il CM tiene conto della propensione al cambiamento del soggetto, e suggerisce un approccio diverso a seconda dello stadio terapeutico in cui la persona si trova.

I due approcci terapeutici correlano direttamente con i modelli di alterazione neuropsicologica e cognitiva, facendo leva sulle capacità di riformulazione del pensiero attraverso competenze cognitive ascrivibili al funzionamento dei lobi frontali e modulando di conseguenza le ri-

sposte automatiche e emotive con un processo di regolazione *top down*, tra stimolo e rinforzo.

Negli anni la teoria cognitivo comportamentale ha subito diversi sviluppi che hanno portato a numerose integrazioni teoriche, e che hanno dato sempre più risalto a concetti quali il corpo, le sensazioni viscerali e le emozioni. La tecnica della *Mindfulness* ad esempio viene utilizzata nella cura del GAP e ha come obiettivo quello di sviluppare la consapevolezza e quindi il controllo dei propri impulsi di gioco, attraverso la meditazione. Mantenere l'attenzione sul proprio corpo permette di sviluppare una maggiore comprensione delle tensioni legate al desiderio del gioco e quindi riuscire a gestirle.

Conclusione

Ancora oggi l'ambito neuroscientifico e quello del trattamento clinico paiono lontani tra loro, come se gli argomenti di interesse fossero di competenze e modelli distanti. In realtà un dialogo aperto e bidirezionale permetterebbe la creazione di proficue contaminazioni e correlazioni, sinergiche ad un intervento sempre più efficace e validato.

Non può dirsi strutturato un modello di intervento clinico che non abbia la possibilità di verificare la propria azione attraverso dati verificabili e riproducibili; la valutazione scientifica dell'*outcome*, inteso come livello di autonomia e salute raggiunto dal paziente, rappresenta un obiettivo costante e fondamentale nello spettro clinico.

Contemporaneamente la ricerca rischia a volte di diventare autoreferenziale e "sterile" se non collabora attivamente con la visione clinica.

Il GAP rappresenta un ambito interessante per la realizzazione di sistemi di cura integrati e multidisciplinari, in quanto rappresenta un modello multicomponenziale che non può essere affrontato se non nella sua complessità.

Glossario

Termini	Descrizione
Craving	Crescente stato di tensione presente prima di fare uso di una sostanza o mettere in atto un comportamento additivo
Nucleo accumbens	È un sistema di neuroni situato nella porzione ventrale dello striato. Si pensa che giochi un ruolo importante nei meccanismi di rinforzo.
Area tegmentale ventrale	È un gruppo di neuroni localizzato in vicinanza della linea mediana sul pavimento del mesencefalo. Nella VTA sono contenuti i pironofori di neuroni dopaminergici appartenenti al sistema mesorticolimbico dopaminergico ed è ampiamente implicata nel sistema di ricompensa del cervello, sia per via fisiologica che sotto stimoli di sostanze stupefacenti.
Corteccia prefrontale ventromediale	È una regione della corteccia prefrontale del cervello. Si localizza nel lobo frontale nella parte bassa degli emisferi cerebrali ed è coinvolta nell'elaborazione del rischio e della paura. Gioca anche un ruolo nell'inibizione delle risposte emotive e nel prendere decisioni.
Amigdala	Ha una struttura ovoidale, è situata nel punto più basso della parete superiore del corno inferiore di ogni ventricolo laterale. È sede delle emozioni.
Ippocampo	È situato nel lobo temporale. Fa parte della formazione dell'ippocampo, inserito nel sistema limbico, e svolge un ruolo importante nella memoria a lungo termine e nella navigazione spaziale.
Insula	È una porzione della corteccia cerebrale che si trova profondamente all'interno della scissura di Silvio tra il lobo temporale e il lobo frontale. Quest'area gioca un ruolo in diverse funzioni spesso legate all'emotività oppure alla regolazione dell'omeostasi corporea. Queste funzioni includono la percezione, il controllo motorio,

	l'auto-consapevolezza, le funzioni cognitive, e l'esperienza interpersonale.
Enterocezione	L'enterocezione è il processo fondamentale che ci permette di valutare gli stati corporei, esso consiste nella capacità di percepire i segnali somatici collegati alle emozioni.
Funzioni esecutive	Sono un complesso sistema di moduli funzionali della mente, che regola i processi di pianificazione, controllo e coordinazione del sistema cognitivo, e che governa l'attivazione e la modulazione di schemi e processi cognitivi.
Sistema enterocettivo	Segnala eventi corporei interni
Distorsioni cognitive	Euristiche del pensiero che nutrono credenze patogene e disadattive alla base di vari disturbi e disagi psicologici.
Terapia cognitivo comportamentale	È una delle più diffuse psicoterapie per la terapia di diversi disturbi psicopatologici. È stata sviluppata originariamente negli anni Sessanta del XX secolo, principalmente a partire dal lavoro di Aaron Beck.
Colloquio motivazionale	Metodo terapeutico

Bibliografia

- Angres, D. H., Bettinardi-Angres, K. (2008). The disease of addiction: origins, treatment, and recovery. *Dis Mon*, 10, 696–721.
- Balodis, I. M., Kober, H., Worhunsky, P. D., Stevens, M. C, Pearlson, G. D., Potenza, M. N. (2012). Diminished frontostriatal activity during processing of monetary rewards and losses in pathological gambling. *Biol Psychiatry*, 71(8), 749-57.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H. (2000). Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*, 123, 2189-202.
- Billieux, J., Van der Linden, M., Khazaal, Y., Zullino, D., Clark, L. (2012). Trait gambling cognitions predict near-miss experiences and persistence in laboratory slot machine gambling. *Br J Psychol*, 103(3), 412-27.
- Blaszczynski, A. (2000). Pathways to pathological gamblers: identifying typologies, e-gambling. *The Electronic Journal of Gambling Issues*.
- Blaszczynski, A., & Nower, L. (2002). A pathways model of problem and pathological gambling. *Addiction*, 97, 487–499.
- Blum, K., Braverman, E. R., Holder, J. M., Lubar, J. F., Monastera, V. J., Miller, D., Lubar, J. O., Chen, T. J., Comings, D. E. (200). Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs*, 32(i-iv), 1-112.
- Cacioppo, J. T., Norris, C. J., Decety, J., Monteleone, G., Nussbaum, H. (2009). In the eye of the beholder: individual differences in perceived social isolation predict regional brain activation to social stimuli. *J. Cogn. Neurosci.*, 21, 83–92.
- Chase, H. W., & Clark, L. (2010). Gambling severity predicts midbrain response to near-miss outcomes. *The Journal of Neuroscience*, 30, 6180–6187.

Clark, L., Lawrence, A. J., Astley-Jones, F., & Gray, N. (2009). Gambling near-misses enhance motivation to gamble and recruit win-related brain circuitry. *Neuron*, 61, 481–490.

Damasio, A. (2000). *The Feeling of What Happens: Body, Emotion and the Making of Consciousness*. MIT Press.

De Alba, I., Samet, J. H., Saitz, R. (2004). Burden of Medical Illness in Drug and Alcohol Dependent Persons without Primary Care. *American Journal of Addiction*, 13, pp. 33-45.

Fiorillo, C. D., Tobler, P. N., & Schultz, W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science*, 299, 1898–1902.

Goldstein, R. Z., Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*, 159, 1642–1652.

Goldstein, R. Z., Volkow, N. D. (2002). Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*, 159, 1642–1652.

Goudriaan, A. E., Oosterlaan, J., de Beurs, E., Van den Brink, W. (2004). Pathological gambling: a comprehensive review of biobehavioral findings. *Neurosci Biobehav Rev*, 28(2), 123-41.

Habib, R., Dixon, M. R. (2010). Neurobehavioral evidence for the “Near-Miss” effect in pathological gamblers. *J Exp Anal Behav*, 93(3), 313-28.

Jentsch, J. D., Taylor, J. R. (1999). Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl)*, 146, 373–390.

Joutsa, J., Johansson, J., Niemelä, S., Ollikainen, A., Hirvonen, M. M., Piepponen, P., Arponen, E., Alho, H., Voon, V., Rinne, J. O., Hietala, J., Kaasinen, V. (2012). Mesolimbic dopamine release is linked to symptom severity in pathological gambling. *Neuroimage*, 60(4), 1992-9.

Clark, L., Studer, B., Bruss, J., Tranel, D., Bechara, A. (2014). Damage to insula abolishes cognitive distortions during simulated gambling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111, 6098–6103.

Ladouceur, R., Walker, M. (1996). A cognitive perspective on gambling. In: Salkovskis PM, editor. Trends in cognitive and behavioral therapies. Wiley; New York: pp. 89–120.

Marazziti, D., Catena Dell'osso, M., Conversano, C., Consoli, G., Vivarelli, L., Mungai, F., Di Nasso, E., & Golia, F. (2008). Executive function abnormalities in pathological gamblers. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 4, 7.

Miedl, S. F., Fehr, T., Meyer, G., Herrmann, M. (2010). Neurobiological correlates of problem gambling in a quasi-realistic blackjack scenario as revealed by fMRI. *Psychiat Res-Neuroim*, 181, 165–173.

Petry, N. M. (2001) Substance abuse, pathological gambling, and impulsiveness. *Drug Alcohol Depend*, 63, 29–38.

Redish, A. D., Jensen, S., Johnson, A., & Kurth-Nelson, Z. (2007). Reconciling reinforcement learning models with behavioral extinction and renewal: Implications for addiction, relapse, and problem gambling. *Psychological Review*, 114, 784–805.

Reuter, J., Raedler, T., Rose, M., Hand, I., Glascher, J., Buchel, C. (2005). Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci*, 8(2), 147-8.

Rogers, R. D., Everitt, B. J., Baldacchino, A. et al. (1999). Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to pre- frontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 20, 322-39.

Shaffer, H. J., Peller, A. J., LaPlante, D. A., Nelson, S. E., LaBrie, R. A. (2010). Toward a paradigm shift in Internet gambling research: From opinion and self-report to actual behavior. *Addiction Research & Theory*, 18(3), 270-283.

Tanabe, J., Thompson, L., Claus, E., Dalwani, M., Hutchison, K., Banich, M. T. (2007). Prefrontal cortex activity is reduced in gambling and nongambling substance users during decision-making. *Hum Brain Mapp*, 28(12), 1276-86.

Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Swanson, J. M. (2004). Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol. Psychiatry*, 9, 557-569.

Wiers, R. W., Gunning, W. B., Sergeant, J. A. (1998). Do young children of Alcoholics hold more positive or negative alcohol-related expectancies than controls? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22, 1855-1863.

La ricerca preclinica sul GAP: lo studio della propensione all'azzardo in laboratorio

Francesca Zoratto, Giovanni Laviola, Walter Adriani

INTRODUZIONE

I disturbi neuropsichiatrici in ambito pre-clinico

I disturbi neuropsichiatrici rappresentano un gruppo di patologie molto eterogeneo. Essi si manifestano con delle alterazioni comportamentali, che possono interessare la sfera cognitiva, affettiva o emozionale. Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, una persona su quattro soffre di una patologia neuropsichiatrica almeno una volta nel corso della vita e la loro incidenza è in continuo aumento. Le attività personali, gli affetti famigliari e le relazioni professionali delle persone che ne soffrono possono risultare pesantemente compromesse; anche i costi sociali ed economici sono molto ingenti.

Nel caso specifico del gioco d'azzardo patologico (GAP), le persone colpite vanno spesso incontro a gravi problemi finanziari, sociali e legali, tra cui facilmente si osserva perdita del lavoro, fallimento, divorzio, grave indebitamento e richiesta continua di denaro, accettazione di prestiti a tassi usurari, fino ai tentativi di suicidio.

Alcune caratteristiche del GAP sono molto simili a quelle delle tossicodipendenze, anche se in questo caso non vi è una sostanza d'abuso: la necessità di scommettere somme di denaro sempre maggiori al fine di raggiungere lo stato d'animo desiderato (tolleranza); l'irritabilità che accompagna l'astensione dal gioco (astinenza); l'impossibilità di sapersi limitare o riuscire a interrompere il gioco (perdita di controllo).

In generale, la diagnosi di questo tipo di disturbi si basa comunemente sulla valutazione clinica della sintomatologia. Sulla base di criteri di natura descrittiva, diversi quadri sintomatologici sono stati riconosciuti e classificati come appartenenti a una determinata sottoclasse di disturbo neuropsichiatrico.

La classificazione di questi disturbi è riportata nel “Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali”, oggi alla sua quinta edizione (DSM-5). Per quanto riguarda il GAP, in passato (e cioè nel DSM-III e in seguito nel DSM-IV) era classificato tra i “disturbi nel controllo degli impulsi non altrimenti classificati”.

Nel recentissimo DSM-5, attualmente in uso, è stato invece ridefinito e classificato tra le dipendenze, come una “dipendenza senza sostanza”, vale a dire una “dipendenza comportamentale”. La diagnosi e il trattamento di questo tipo di disturbi sono fortemente influenzati dalla scarsità di informazioni relative alle cause - l'eziopatogenesi - e ai meccanismi neurobiologici - la patofisiologia - che li caratterizzano. Per esempio, il fatto che non siano stati ancora identificati dei “*marker* biologici”, cioè delle alterazioni di parametri specifici che siano facilmente misurabili (nella saliva, nel sangue, ecc.) per mezzo di analisi di laboratorio, può causare un ritardo nella diagnosi e di conseguenza nell'inizio del trattamento.

Una migliore comprensione delle alterazioni che determinano la comparsa dei disturbi neuropsichiatrici, è fondamentale anche per lo sviluppo di nuovi farmaci. Per molti di questi disturbi sono oggi disponibili degli interventi, di tipo farmacologico e/o psicosociale, la cui efficacia è stata comprovata per mezzo di studi randomizzati e controllati. I trattamenti farmacologici oggi disponibili prevedono l'utilizzo di psicofarmaci, detti anche farmaci “psicoattivi” per gli effetti comportamentali che producono agendo sul funzionamento del sistema nervoso centrale.

Tuttavia, nel caso di altri disturbi, tra cui il GAP, non è stata ancora raggiunta una piena comprensione dei meccanismi e dei fattori coinvolti nella patologia, per questo gli interventi a disposizione del medico o dello psicoterapeuta appaiono ancora insufficienti. Uno degli obiettivi della ricerca scientifica (pre-clinica e clinica) in questo campo è quindi quello di migliorare la qualità di vita delle persone che soffrono di questi disturbi, mediante lo sviluppo di approcci terapeutici innovativi, che presentino maggiore efficacia e minori effetti collaterali.

L'acquisizione di nuove conoscenze sulla complessa relazione, esistente tra il cervello e il comportamento in condizioni normali e patologiche, è dunque un obiettivo scientifico di grande rilevanza sociale. Ciò richiede necessariamente un approccio di tipo “traslazionale”: in

termini tecnici, si parla di “valore traslazionale” in riferimento a quelle conoscenze, acquisite nell'ambito della ricerca di base (o ricerca pre-clinica), che presentano una elevata trasferibilità, che sono cioè in grado di orientare in modo efficace la ricerca clinica, al fine di ottenere un miglioramento delle possibilità di prevenzione, diagnosi e cura.

Disturbi neuropsichiatrici e modelli animali

La ricerca nel campo delle neuroscienze traslazionali si occupa dell'identificazione di fattori di vulnerabilità, di *marker* diagnostici e di target farmacologici, che possano poi essere sfruttati in maniera innovativa per lo sviluppo di approcci preventivi e di nuove strategie terapeutiche.

Questo tipo di ricerca può essere condotta ricorrendo a diversi approcci. Ad esempio, si possono condurre degli studi sugli esseri umani, sia volontari sani sia persone che soffrono di un disturbo neuropsichiatrico. Questi studi possono fornire informazioni importanti ma presentano anche degli svantaggi, poiché possono contribuire in misura limitata alla comprensione dei meccanismi neurobiologici sottostanti.

Alla base della maggior parte dei disturbi neuropsichiatrici si può infatti rintracciare un contributo “multifattoriale”, cioè dato dalla predisposizione individuale e da una serie di fattori ambientali. Questa complessità, generata dall'interazione di così tanti fattori, comporta molte volte una difficile identificazione di quelle che sono le variabili causali salienti. Inoltre, negli studi condotti sugli esseri umani, è possibile attuare un numero molto limitato di manipolazioni sperimentali, che invece sono essenziali per comprendere le relazioni di causa-effetto.

D'altro canto non è nemmeno possibile riprodurre “in provetta”, cioè per mezzo di colture di cellule, la complessità della relazione esistente tra il cervello e il comportamento. Nessuna piastra piena di neuroni potrà mai mettersi a giocare d'azzardo per poi essere curata! Di conseguenza, lo studio del comportamento, normale e patologico, implica necessariamente l'utilizzo di organismi viventi abbastanza complessi.

Da ciò emerge la necessità di avvalersi dei “modelli animali” (principalmente usati sono i roditori e i primati non umani). Gli animali utilizzati in laboratorio hanno un ruolo centrale nello studio del comportamento, normale e patologico, e dei processi (cerebrali ed endocrinologici) che lo controllano. Gli studi psicobiologici su modelli ani-

mali sono basati sull'omologia/analogia esistente tra il comportamento dell'animale e quello dell'essere umano. La loro potenzialità risiede nella possibilità di isolare il contributo di ogni potenziale fattore, mantenendo costante l'interferenza di fattori esterni non facilmente controllabili negli studi clinici. Nello caso specifico del GAP, gli esperimenti pre-clinici condotti in laboratorio su modelli animali sono essenziali per studiare, in condizioni controllate, i sintomi di questo disturbo così come li osserva un neuropsichiatra, le loro basi neurobiologiche e la loro modulazione per mezzo di trattamenti farmacologici.

Nel dettaglio, gli studi condotti utilizzando i roditori danno l'opportunità di porre delle domande semplici cui è possibile rispondere in un lasso di tempo relativamente breve e permettono un'analisi diretta dei substrati neurobiologici (p. es. geni, proteine, ecc.). Invece, quelli condotti utilizzando i primati non umani, che da un punto di vista genetico sono le specie animali più vicine alla nostra, consentono di ottenere informazioni sulle origini evolutive e sulle basi cognitive del comportamento umano.

Nell'ambito della ricerca pre-clinica sui disturbi neuropsichiatrici, esistono tre principali categorie di modelli animali:

- (1) animali "intatti", cioè senza alcuna alterazione comportamentale osservabile;
- (2) animali in cui le alterazioni comportamentali si presentano spontaneamente;
- (3) animali che presentano delle alterazioni comportamentali indotte mediante una manipolazione sperimentale.

Gli animali "intatti" (1) vengono ad esempio utilizzati per valutare nuovi farmaci. Si somministrano cioè composti con presunta azione terapeutica e si valuta la specificità neurobiologica e il meccanismo d'azione a livello molecolare e cellulare. Inoltre, lo studio del comportamento degli animali "intatti" è essenziale per la descrizione dell'etogramma, cioè per l'identificazione dei comportamenti che un individuo di una certa specie mostra spontaneamente, "normalmente", in un dato contesto. Ciò fornisce il termine di paragone per la identificazione successiva del comportamento patologico.

Gli animali che presentano alterazioni comportamentali e/o neurologiche spontanee (2) possono ad esempio essere portatori di mutazioni genetiche casuali. Li si può altrimenti derivare dall'incrocio artificiale di animali che esprimono un particolare tratto comportamentale, al fine di farlo emergere all'interno della popolazione dopo un certo numero di generazioni. Esistono infine diverse modalità per indurre sperimentalmente delle alterazioni comportamentali (3): manipolazioni genetiche, manipolazioni ambientali in senso stretto (esposizione a stress cronico, separazione materna, ecc.), somministrazione di diete con specifica composizione arricchita o impoverita, somministrazione di composti farmacologici e lesioni localizzate del sistema nervoso centrale.

Da un punto di vista traslazionale, il valore aggiunto dei modelli animali risiede nella possibilità di fare ricorso a manipolazioni sperimentali virtualmente impossibili in soggetti umani. È questo il caso degli approcci transgenici che permettono, mediante tecniche di ingegneria genetica, di raggiungere e modulare direttamente l'espressione di taluni geni in specifiche aree cerebrali. In sostanza, alcuni geni vengono selezionati come bersaglio nell'animale se sono noti per il loro coinvolgimento in patologie neuropsichiatriche dell'uomo. Ciò è possibile grazie alla grande omologia esistente fra il genoma umano e quello murino.

Nel caso specifico del GAP, studi di psicogenetica hanno rivelato che i geni maggiormente implicati sono quelli coinvolti nella neurotrasmissione dopaminergica e serotonergica. Sono diventati "famosi", ad esempio, i geni che codificano per i trasportatori della dopamina e della serotonina, due importanti proteine di trasporto che contribuiscono a determinare l'efficacia della trasmissione stessa. Come vedremo meglio in seguito, la dopamina e la serotonina svolgono un ruolo centrale nel controllo psicomotorio, essendo coinvolte, rispettivamente, nell'elaborazione subcorticale dei pattern comportamentali e nell'elaborazione corticale dell'autocontrollo e dell'inibizione.

La distinzione tra modello animale e test

Prima di procedere oltre, è opportuno introdurre una distinzione molto importante, quella tra modello animale e test. Questa distinzione non è sempre chiara e talvolta ci si riferisce ai test chiamandoli modelli. Un modello comprende sempre una variabile indipendente, che consiste nelle manipolazioni (p. es. una manipolazione genetica, l'esposizione

a fattori ambientali, tra cui quelli nutrizionali, ormonali, ecc.), suscettibili di produrre un "danno". Esistono poi una o più variabili dipendenti, consistenti nei cambiamenti comportamentali e/o neuroendocrini indotti dalla manipolazione stessa (compromissione delle prestazioni cognitive, alterazioni della sfera affettiva e/o emozionale, ecc.).

Un test (o paradigma sperimentale) comprende invece semplicemente le modalità per misurare quest'ultima variabile e viene utilizzato per "quantificare" un certo profilo comportamentale.

Vediamo come si applica questa distinzione tra modello animale e test al caso specifico dello studio del GAP in ambito pre-clinico. Da un lato abbiamo i modelli animali della patologia, cioè degli animali che, attraverso manipolazioni (ad esempio del sistema serotoninergico e/o dopaminergico), mostrino una marcata propensione all'azzardo indotta sperimentalmente, dall'altro i test che ci consentano la caratterizzazione di sintomi riconducibili al GAP (cioè, dei metodi per valutare, nell'animale, il livello di propensione all'azzardo).

Parlando di esperimenti pre-clinici condotti in laboratorio, non si può prescindere dall'affrontare gli aspetti etici connessi all'utilizzo dei modelli animali. In Europa, la sperimentazione animale è attualmente regolata dalla Direttiva 2010/63 sulla protezione degli animali impiegati per scopi scientifici, emanata dal Parlamento Europeo l'8 novembre 2010.

Nella Direttiva viene reso obbligatorio a tutti i ricercatori di considerare il fondamentale concetto delle "3R" (*Replacement, Reduction, Refinement*). I principi delle "3R" prevedono, ogni qual volta sia possibile, di sostituire i test condotti sugli animali con dei metodi alternativi o di utilizzare specie a sviluppo neurologico ridotto ("*Replace*"), di ridurre il numero di animali utilizzati ("*Reduce*") e infine di implementare metodi e approcci che impediscano o riducano all'animale qualsiasi condizione avversa, aumentandone il benessere ("*Refine*"). Per un approfondimento degli aspetti etici, attraverso tematiche quali l'impiego dei primati non-umani, l'istituzione degli "*Animal Welfare Bodies*" e il punto di vista delle associazioni animaliste, si può fare riferimento al testo della Direttiva stessa, disponibile anche in italiano, o ai Rapporti ISTISAN 11/39, pubblicati dall'Istituto Superiore di Sanità.

I modelli animali e il contributo dell'etologia

In generale, è un preciso dovere del ricercatore assicurarsi che gli animali siano sempre mantenuti nello stato fisiologico appropriato. Questo è vero in qualunque ambito (studi su malattie neurodegenerative, metaboliche, neuropsichiatriche, tumorali, ecc.), non solo durante gli esperimenti ma anche nei periodi di stabulazione che li precedono e li seguono. Il benessere degli animali deve essere la prima preoccupazione del ricercatore, non soltanto per imprescindibili ragioni etiche, ma anche perché animali in condizioni non ottimali possono mostrare risposte anomale, generando risultati che non rispondono ai criteri di validità.

Queste ultime considerazioni sono particolarmente rilevanti nella ricerca pre-clinica sui disturbi neuropsichiatrici, che prevede la valutazione di sintomi di tipo comportamentale. Infatti, per misurare in laboratorio un'alterazione comportamentale, è essenziale un "approccio etologico" (che tenga conto della biologia e della storia evolutiva della specie).

Per meglio comprendere questo concetto si consideri il seguente esempio. È possibile misurare taluni parametri fisiologici (come la temperatura corporea o i livelli di glucosio nel sangue) anche se l'animale non è perfettamente a suo agio, senza che ciò incida in maniera significativa sulla misura. Al contrario, per misurare una alterazione del comportamento (livelli di ansia, di impulsività, di socialità, ecc.), è fondamentale evitare di alterare lo stato "psicologico" in cui si trova l'animale. Sono quindi necessari specifici accorgimenti e particolari attenzioni nei confronti degli animali. Per esempio, l'esecuzione della misura deve essere preceduta da una familiarizzazione con la persona che esegue il test, da una abitudine alla stanza in cui il test viene eseguito e talvolta da una fase di pre-test. Questi fattori possono infatti influenzare pesantemente sia i livelli "basali" di espressione di un certo comportamento, sia la risposta a eventuali trattamenti farmacologici.

Nell'ambito della ricerca pre-clinica sui disturbi neuropsichiatrici, l'etologia può fornire un contesto per l'integrazione di una prospettiva funzionale (cioè la funzione adattativa di un comportamento, il suo valore di sopravvivenza) nello studio dei meccanismi prossimi (causali) alla base di questi disturbi. Un approccio etologico, che consideri sia le

spiegazioni prossime sia quelle evolutive, può infatti aiutare a comprendere meglio le differenze, dovute ad esempio al genere o all'età, nella vulnerabilità e nell'eziologia di queste patologie.

Il ricorso a concetti e metodi propri di questa disciplina è particolarmente utile anche per la messa a punto di test (o paradigmi) che abbiano una "rilevanza etologica" e che tengano conto della storia evolutiva della specie.

Per meglio comprendere questo concetto si consideri il seguente esempio. I ratti sono animali notturni che per orientarsi (p. es. nella ricerca di cibo) utilizzano principalmente stimoli di tipo olfattivo. Tenendo conto di ciò, se si propone a un ratto di compiere una scelta tra due ricompense di cibo (come vedremo parlando dei paradigmi per misurare la propensione nei confronti dell'azzardo), è più appropriato utilizzare una camera operante semibuia in cui la scelta avviene inserendo il muso in un apposito foro. Sarebbe invece piuttosto innaturale porre il ratto in una camera operante illuminata in cui la scelta avviene esercitando una pressione con la zampa su una apposita leva. In natura, i ratti facilmente infilano il muso nei fori e difficilmente premono le leve! In termini tecnici, potremmo dire che il foro ha una maggiore rilevanza etologica rispetto alla leva).

Un ulteriore raffinamento di questo tipo di paradigmi consiste nel predisporre un pannello operante direttamente nell'alloggio dell'animale. In questo modo si può evitare all'animale il potenziale "stress" dovuto all'allontanamento dal suo alloggio e al trasporto nella camera operante.

Un altro vantaggio di questo approccio consiste nella disponibilità continua del pannello operante, sempre a disposizione dell'animale all'interno del suo alloggio. Invece, quando si utilizzano le camere operanti, gli animali vengono lasciati a interagire con i pannelli operanti per un ristretto lasso di tempo (solitamente meno di un'ora ogni giorno).

In questo modo, è possibile studiare anche eventuali ripercussioni, prodotte dall'esperienza dell'azzardo, sulle normali attività che svolge l'animale durante la sua giornata e sull'alternanza fisiologica sonno-veglia. L'accesso illimitato a un pannello operante, nell'ambiente stesso di residenza dell'animale, presenta un'elevata analogia rispetto al fenomeno, recente anche per l'uomo, del gioco on-line. Gli squilibri prodotti da quest'ultimo fenomeno sulla vita delle persone sono caratterizzati

proprio dalla possibilità di giocare d'azzardo in qualsiasi momento del giorno e della notte, per un periodo di tempo virtualmente illimitato e direttamente dalla propria abitazione.

TEST PER LA VALUTAZIONE DELL'AZZARDO NEI MODELLI ANIMALI

In un successivo paragrafo parleremo dello sviluppo di modelli animali di comportamenti di propensione all'azzardo e vedremo come le informazioni ottenute, con un approccio comparato, da animali non umani possano essere cruciali per l'acquisizione di nuove conoscenze sui disturbi neuropsichiatrici nell'uomo.

Vediamo ora come si può valutare, anche negli animali, un concetto come la propensione all'azzardo.

Negli ultimi anni sono stati messi a punto diversi metodi per valutare nei roditori di laboratorio, soprattutto ratti, la propensione verso l'azzardo, definita come attrazione oppure tolleranza nei confronti dell'incertezza. In tutti i casi si tratta di "paradigmi di comportamento operante", vale a dire test in cui si richiede all'animale di "operare", cioè di compiere un'azione per manifestare la propria scelta.

Nel caso dei paradigmi automatizzati, l'azione consiste solitamente nel premere una leva con le zampe o nell'inserire il muso in un apposito foro (**figura 1**). In generale, questi paradigmi di comportamento operante implicano una serie discreta di scelte tra due ricompense alternative, che differiscono tra loro per quantità e probabilità del rilascio. In sostanza, essendo incerto l'esito della propria scelta, il soggetto può essere "fortunato" oppure no.

In caso di "vincita", la ricompensa è generalmente costituita da un certo numero di palline (*pellet*) di un cibo molto gradito (zucchero o farine aromatizzate al formaggio). In caso di "perdita", la conseguenza varia secondo vari livelli di punizione a seconda del paradigma: in alcuni casi ci sarà la semplice omissione della ricompensa (quindi, una mancata vincita); in altri, avviene il rilascio sì di *pellet* ma molto amari (p. es. al chinino), che vengono assaggiati ma poi non vengono consumati; in altri ancora, consiste in un evento apertamente fastidioso, come un lieve shock elettrico alle zampe, tramite il pavimento metallico.

Vediamo qui di seguito alcuni esempi di questi paradigmi di comportamento operante.

L'*Iowa Gambling Task* valuta se gli animali si lasciano attrarre dalla grandezza di ciascun premio piuttosto che ragionare sulla sommatoria di tanti piccoli premi. Quindi, si hanno una opzione attraente ma svantaggiosa a lungo termine e una opzione noiosa ma vantaggiosa a lungo termine.

La prima consiste in una bassa probabilità (30%) di ottenere ricompense grandi (4 *pellet* di zucchero) con una alta probabilità (70%) di subire una punizione al posto del premio (4 *pellet*, ma al chinino).

La seconda consistente in una alta probabilità (80%) di ottenere ricompense piccole (2 *pellet* di zucchero) con una bassa probabilità (20%) di punizione (2 *pellet* al chinino). Scegliere per la seconda implica una qualità cognitiva: saper prescindere dal fatto che ogni volta sono "solo 2" ma ragionare sul loro accumulo nel tempo.

Il *Probabilistic-Delivery Task*, che descriveremo un po' più nel dettaglio nel prossimo paragrafo, è basato sulla scelta tra una ricompensa piccola, rilasciata sempre e con certezza e una ricompensa grande, più attraente, che può essere rilasciata davvero oppure omessa, secondo un livello di probabilità che diminuisce progressivamente. Ciò significa che talvolta, all'inizio raramente ma poi sempre più spesso, la ricompensa grande non viene consegnata.

Questo test valuta anche la tolleranza nei confronti della frustrazione, provocata dal mancato ottenimento delle ricompense. Infatti inizialmente i soggetti si sono creati un'aspettativa, ma che poi non viene soddisfatta. Quindi si misura la propensione verso l'azzardo, intesa come preferenza sub-ottimale per ricompense grandi ma estremamente incerte. Il *Probabilistic-Delivery Task*, generalmente utilizzato con ratti di laboratorio, è stato recentemente adattato a primati non umani di piccole dimensioni come la scimmia uistiti (*Callithrix jacchus*). In questo caso il foro è stato modificato in un foro da attivare inserendo la mano invece che inserendo il muso.

Fig. 1 Un esempio di pannello operante automatizzato per eseguire test di propensione all'azzardo, collocato nell'alloggiamento utilizzato tipicamente per i roditori in laboratorio



Il *Risky Decision-Making Task* implica la scelta tra una ricompensa piccola, rilasciata sempre e con la certezza di non correre rischi, e una ricompensa grande, più attraente ma associata alla “probabilità di incorrere in un evento avverso” (“rischio”).

Il *Rodent Slot Machine Task* permette invece di valutare se il soggetto sperimentale discrimina un segnale indicativo di vincita (ad esempio, tre luci accese) da uno simile ma non del tutto completo (ad esempio, due luci accese su tre, indicativo di perdita). Mediante questo test, è stato recentemente dimostrato che i ratti sono sensibili a farsi ingannare da dei segnali di “quasi vincita”. Tale fenomeno potrebbe essere ricondotto al cosiddetto “*near-miss effect*”, una delle distorsioni cognitive che spesso accompagnano il GAP nell’uomo.

Alcuni di questi paradigmi ricalcano quelli che vengono ampiamente utilizzati in soggetti umani. Com’è ovvio, quando vengono implementati

in animali di laboratorio, questi paradigmi devono necessariamente perdere alcune caratteristiche tipiche della situazione umana. Per esempio, si devono prevedere ricompense reali, che abbiano una rilevanza etologica (solitamente cibo), e non si può usare un premio astratto (come il denaro). Inoltre, il confronto tra le due alternative (premio piccolo vs. grande) non può essere eccessivamente marcato: se l'animale è completamente sazio, il semplice non ottenere cibo non ha alcun effetto (nell'uomo, invece, il denaro non genera mai sazietà).

Osservazioni metodologiche sul *Probabilistic-Delivery Task*

È stato recentemente dimostrato che i roditori di laboratorio non solo possono tollerare il rilascio casuale (a volte sì, a volte no) della ricompensa, ma sono anche attratti in maniera subottimale dall'incertezza intrinseca in questo tipo di test. Inoltre, il mancato rilascio della ricompensa di cibo può venire "nascosto" o "mascherato" se è accompagnato dalla presenza dello stesso segnale (ad esempio, l'accensione di una luce) che in genere ne segnala il rilascio.

Questo segnale luminoso può diventare un rinforzo secondario, ovvero uno stimolo condizionato la cui presenza può continuare a guidare verso la scelta della ricompensa grande e incerta. Difatti, il soggetto si lascia "ingannare" dalla sola luce e non si rende conto che ciò implica una riduzione del guadagno complessivo ottenibile sul lungo periodo. La propensione all'azzardo può quindi essere sostenuta nel ratto per mezzo di specifici segnali che divengono rinforzi secondari e che rinnovano nei soggetti l'aspettativa del rilascio, la volta successiva, di una ricompensa grande. Similmente, tutto suggerisce che possa essere l'eccitazione - associata agli stimoli psicofisici che accompagnano le esperienze di gioco - a sostenere nell'uomo l'attrazione per l'azzardo, a dispetto delle scarse probabilità di vincere e delle precedenti esperienze negative (perdite).

Ad esempio, osservare una pallina che gira sulla *roulette* o aspettare che una carta venga scoperta, sperimentando allo stesso tempo la speranza di vincere e la paura di perdere, genera di per sé la percezione di una gratificazione. È proprio a causa di tale gratificazione (di tipo condizionato, ma sicuramente presente) che le persone si divertono quando iniziano a giocare d'azzardo. Per coloro che riescono a mantenere un sano controllo sulle proprie tentazioni, il gioco d'azzardo può rappresentare un'attività ricreativa innocua. Tuttavia, nelle persone vulnera-

bili, può verificarsi una perdita di controllo su questa attività: i giocatori d'azzardo patologici continuano imperterriti a giocare, a dispetto di tutte le conseguenze avverse. Da un lato, l'attesa illusoria di una gratificazione determina un'attrazione fatale; dall'altro il "bisogno" compulsivo di giocare diventa un'abitudine ritualizzata e fortemente consolidata, non dissimile da altri tipi di dipendenza.

Ma quali sono i fattori che possono indurre i soggetti a orientarsi, perseverando, verso l'opzione subottimale che porta a un guadagno inferiore alle attese e alle possibilità? In altre parole, cosa rende così attraente la ricompensa grande e incerta quando la probabilità di successo è davvero molto bassa, quasi nulla?

Un primo fattore è l'insensibilità al rischio. (1) I soggetti potrebbero essere incapaci di crearsi l'anticipazione circa l'incertezza del risultato (insomma, credere che la vincita è certa). Concepire la non sicurezza di una vittoria dovrebbe causare avversione e orientare il soggetto nella scelta successiva. (2) Essi potrebbero essere incapaci di percepire come tale la punizione, trascurando di soffrire per la frustrazione rappresentata dal mancato rilascio della ricompensa grande.

Un secondo fattore è la rigidità indotta dall'abitudine: i soggetti si comporterebbero in modo semiautomatico, secondo una strategia ormai ben consolidata. Questa inflessibilità può essere causata da funzionamento alterato dei processi di rinforzo negativo. Normalmente, infatti, dovrebbe verificarsi una reazione di "feedback negativo" indotta dall'avversione, generata prima dall'incertezza del risultato e/o poi dal fatto di percepire una punizione (il mancato rilascio della ricompensa grande).

Un terzo fattore è la tentazione generata dall'azzardo: la dimensione della ricompensa grande potrebbe avere un impatto eccessivo e monopolizzare l'attenzione dei soggetti, a prescindere da ogni altra caratteristica della ricompensa stessa (cioè, l'incertezza ovvero la probabilità pressoché nulla di vincere davvero).

C'è anche la possibilità che il rischio di subire una punizione possa addirittura attrarre i soggetti. In questo caso, la paura di perdere collegata alla percezione del rischio stesso diventa "ebbrezza", un rinforzo secondario (o stimolo condizionato); ciò accade perché la ricompensa grande (che prima o poi viene rilasciata) può causare un picco talmente

alto di rinforzo positivo da rendere “positivi” tutti gli stimoli anche negativi che hanno accompagnato le precedenti “sconfitte”. Allo stesso modo, tutti i segnali circostanti che predicono appunto caratteristiche di incertezza (ad esempio l'accensione delle luci nelle *slot machine*) potrebbero paradossalmente diventare degli stimoli secondari gratificanti.

A prescindere da quale di questi fattori prevalga, la preferenza subottimale per ricompense grandi e incerte è considerata un indicatore di propensione all'azzardo nel *Probabilistic-Delivery Task* e negli altri paradigmi analoghi.

Concetti a confronto: “rischio di perdita” vs. “mancata vincita”

Una componente cruciale del gioco d'azzardo, nell'uomo, è il “rischio di perdita”, ovvero il rischio concreto che le risorse puntate su un certo evento o risultato (ritenuto favorevole) siano perdute nel caso in cui la scommessa non abbia successo: questo aspetto è particolarmente difficile da implementare sperimentalmente nel modello animale.

Ciò che viene comunemente riprodotto, nei paradigmi di propensione all'azzardo utilizzati in laboratorio è il concetto di “mancata vincita”, vale a dire l'assenza eventuale di un guadagno aggiuntivo. Questa condizione può causare una frustrazione psicologica ma non economica (uno smacco delle proprie aspettative ma non un calo di risorse effettive). Quindi, l'attrazione per una ricompensa grande e incerta può rappresentare un indicatore di “propensione all'azzardo”, anche se non è detto che rispecchi il costrutto di “propensione al rischio”.

Si dovrebbe poi notare che “incertezza” e “rischio” non sono sinonimi. I paradigmi di propensione all'azzardo comunemente utilizzati in laboratorio prevedono sì un'incertezza, un susseguirsi stocastico di eventi di “insuccesso” (rappresentati dalla “mancata vincita”). Tuttavia, non è necessariamente presente nel soggetto sperimentale la percezione di un “rischio”, che richiederebbe il prefigurarsi - mentalmente - di potenziali conseguenze avverse. Tali conseguenze avverse sono ovviamente ben presenti nel caso della nostra specie (p. es. l'indebitamento, il fallimento economico, la necessità di ipotecare la casa, ecc.); nell'animale esse possono essere rappresentate, al massimo, da una lieve scossa elettrica (che provoca un fastidio alle zampe) o da altra conseguenza negativa a livello psicofisico.

Recentemente, è stato sviluppato un paradigma (per lo studio della propensione all'azzardo) in cui la ricompensa grande era associata al verificarsi, secondo una certa probabilità, di un evento decisamente avverso ("rischio", rappresentato appunto da una lieve scossa elettrica). Questo potrebbe essere considerato un miglioramento metodologico del paradigma, anche se le implicazioni etiche (in particolare nel caso di primati non umani) dovrebbero essere valutate accuratamente.

Un altro tentativo di incorporare, in questi paradigmi, il concetto del "rischio di perdita" è rappresentato dal *Rodent Gambling Task*. In questo test, i soggetti hanno a disposizione una quantità di tempo limitata per tentare di massimizzare il proprio guadagno (rappresentato dal numero di *pellet* ottenuti in totale alla fine della sessione sperimentale). La "perdita" è rappresentata qui da un "time-out" punitivo, cioè un intervallo di tempo durante il quale non è possibile ottenere ulteriori ricompense. Gli animali devono scegliere, durante il test, tra quattro opzioni, ciascuna associata a una ricompensa di dimensione diversa (in termini di numero di *pellet*). Ogni scelta operata dal soggetto determina, in modo casuale, la consegna della ricompensa o un *time-out* punitivo. Le ricompense più grandi sono ovviamente più attraenti ma sono associate a una probabilità più alta di incorrere - invece - in *time-out* più lunghi: questo si traduce in un numero inferiore di *pellet* guadagnati in totale alla fine di ciascuna sessione.

Per tentare di massimizzare il guadagno, i soggetti devono riuscire ad elaborare la strategia di evitare lo scegliere di queste opzioni "rischiose", preferendo invece quelle che permettono di accumulare con certezza premi che, presi singolarmente, sono più piccoli. In questo tipo di test, rispetto al *Probabilistic-Delivery Task*, la frustrazione è data dalla temporanea mancanza di occasioni in cui scegliere (i *time-out*) invece che dalla mancata ricompensa in seguito a una scelta "sfortunata".

Il ruolo delle differenze individuali

Il *Probabilistic-Delivery Task* può essere utilizzato anche per lo studio delle differenze individuali. A tale scopo si può sottoporre una popolazione di ratti sufficientemente numerosa a questo test, in modo da quantificare la propensione all'azzardo di ciascun ratto. Così facendo si ottiene una curva di distribuzione dei profili comportamentali, con una porzione centrale in cui si situeranno tutti gli animali caratterizzati da

un profilo intermedio e, alle estremità, due “code” in cui si situeranno gli animali che spontaneamente presentano una forte attrazione o una forte avversione nei confronti dell'azzardo. In questo modo, è possibile isolare due sottopopolazioni, che possono poi essere studiate con diversi approcci (indagini neurochimiche, neurobiologiche, epigenetiche, ecc.) mirati a mettere in luce quali meccanismi, e in quali aree cerebrali, sottendono tali differenze individuali.

SVILUPPO E VALIDAZIONE DI MODELLI ANIMALI

Lo sviluppo dei modelli animali di disturbi neuropsichiatrici

Per quanto riguarda lo sviluppo del modello animale, la scelta delle variabili indipendenti, tramite le quali produrre il “danno”, può essere problematica quando la patofisiologia di un dato disturbo è scarsamente compresa (come nel caso del GAP). Inoltre, negli ultimi anni è stata posta molta enfasi sullo sviluppo di modelli animali “complessi”, vale a dire modelli che incorporano un certo numero di variabili indipendenti (un certo numero di “fattori di danno”). Queste possono essere manipolate in vario modo dallo sperimentatore. Tuttavia, l'aumento delle evidenze cliniche verificatosi negli ultimi anni, fornisce ai ricercatori coinvolti nella ricerca pre-clinica un maggior numero di informazioni per designare opportunamente la variabile indipendente.

Inoltre, si è recentemente verificato un allontanamento dai modelli animali “tradizionali”, che ambivano a riprodurre in uno stesso modello tutti i sintomi di una certa patologia, ed è stato adottato un approccio più mirato, che considera la patologia da una prospettiva monosintomatica. Questo approccio si propone quindi di semplificare una patologia complessa, scomponendola in un certo numero di “cluster sintomatici”, tecnicamente definiti “endofenotipi”. Queste semplici alterazioni comportamentali sono misurabili più facilmente, sia nei pazienti sia negli animali di laboratorio, e possono essere riprodotte nel modello animale le une indipendentemente dalle altre.

Questo approccio può anche facilitare l'indagine delle basi genetiche del disturbo. Infatti, dal momento che ogni endofenotipo corrisponde a un singolo “cluster sintomatico”, è probabile che coinvolga un numero relativamente limitato di geni. Un limite di questo approccio è invece rappresentato dal fatto che gli endofenotipi, anche quelli che rispecchiano i cosiddetti “sintomi chiave” di un disturbo, possono in realtà es-

sere presenti in altre patologie. Sono stati perciò proposti un certo numero di criteri per valutare la rilevanza dei vari endofenotipi nei confronti della patologia d'interesse, quali la specificità, l'ereditabilità e la rilevanza biologica.

Il GAP è caratterizzato da un quadro sintomatologico complesso. Di conseguenza, nell'ambito dei modelli animali, ci sono vari aspetti che possono essere presi in considerazione:

- alterazione dei processi decisionali relativi alla valutazione dei rischi/benefici;
- anomala sensibilità a ricompense e/o punizioni;
- presenza di comportamenti impulsivi e/o compulsivi e di perseverazione comportamentale;
- scarsa flessibilità cognitiva;
- propensione al rischio (temperamento di tipo “*novelty seeking*”).

Questi tratti possono rappresentare importanti endofenotipi da usarsi come target per le strategie di prevenzione e trattamento (Serpelloni, 2013).

La validità dei modelli animali di disturbi neuropsichiatrici

A questo punto è opportuno accennare a un concetto che ha una grande importanza, quello della validità dei modelli animali di disturbi neuropsichiatrici. Un tempo, la validità di questi modelli veniva valutata attraverso dei criteri molto generali proposti da McKinney e Bunney nel 1969. Secondo questi criteri un modello animale doveva somigliare alla patologia d'interesse in quattro aspetti: eziologia, basi biochimiche, sintomatologia e terapia.

Nel corso degli anni molti ricercatori hanno contribuito alla definizione di concetti di validità più rigorosi. La distinzione tra differenti forme di validità è utile al fine di identificare le debolezze e le limitazioni di un modello animale. Attualmente esiste una distinzione tra cinque differenti forme di validità: (1) la validità interna (cioè l'affidabilità e la riproducibilità), (2) la validità esterna (cioè la generalizzabilità), (3) la validità apparente (o di facciata), (4) la validità strutturale (o di costruito) e (5) la validità predittiva.

È interessante passarli brevemente in rassegna.

La validità interna (1) si riferisce alla misura in cui si può essere certi che i cambiamenti, osservati nell'espressione del comportamento (variabile dipendente) siano dovuti alla manipolazione sperimentale usata per "produrre il danno" (variabile indipendente) e non a dei fattori confondenti. In altre parole essa fa riferimento all'affidabilità e alla riproducibilità dei risultati ottenuti usando un particolare modello animale.

La validità esterna (2) fa riferimento alla misura in cui i risultati ottenuti usando un particolare animale (p. es. il topo) possono essere generalizzati ad altre specie e ad altre condizioni ambientali. Un gran numero di fattori, come le modalità di stabulazione degli animali, il genere, l'età degli animali al momento del test, le condizioni sperimentali durante il test, possono avere un impatto notevole sulla validità esterna dei risultati ottenuti in quel particolare modello.

La validità apparente (3), o di facciata, indica la similarità fenomenologica tra il modello e la patologia d'interesse (ovvero una somiglianza nell'animale alla condizione umana alla quale il modello si riferisce). Un modello è dotato di validità apparente (A) se presenta delle alterazioni comportamentali assimilabili alla sintomatologia della patologia d'interesse, (B) se la somiglianza è specifica per quella patologia, (C) se non presenta caratteristiche ulteriori che non siano in relazione alcuna con la patologia d'interesse.

La validità strutturale (4), o di costruito, fa riferimento al grado di similarità tra i meccanismi alla base del comportamento nel modello animale e quelli alla base del comportamento nella condizione umana a cui il modello si riferisce. L'elaborazione di un modello animale adeguato non deve infatti essere limitata all'aspetto esteriore di un comportamento. Questo potrebbe presentare, in due specie diverse, soltanto una somiglianza superficiale ma nessuna omologia né funzionale né a livello dei sistemi biologici che lo controllano.

Infine, la validità predittiva (5) implica che i trattamenti farmacologici, se in grado di produrre effetti sulla patologia umana debbano produrre effetti simili anche sul modello. Per esempio, un trattamento efficace nella sintomatologia del GAP dovrebbe ridurre nell'animale quei comportamenti che sono modello di tale sintomatologia.

Nell'ambito del processo di sviluppo e validazione dei modelli animali, è necessario definire anche l'importanza relativa delle diverse forme di validità; tuttavia non è stato ancora raggiunto un consenso a tal riguardo, con la conseguenza che i vari ricercatori propongono differenti ordini gerarchici. In generale, una scarsa validità determina un aumento del numero di falsi positivi e di falsi negativi, limitando in tal modo la possibilità di traslare i risultati dalla ricerca di base alla pratica clinica.

La sfida per la ricerca pre-clinica è fare uso di un approccio comparativo, per beneficiare al meglio di ciò che ogni modello, nonostante i suoi limiti, può dirci circa (1) i sintomi dei disturbi come il GAP, (2) le loro basi neurobiologiche e (3) la loro modulazione per mezzo di trattamenti farmacologici.

ESEMPI DI MODELLI PER LA PROPENSIONE ALL'AZZARDO

Vedremo ora come la comprensione delle basi neurobiologiche e psicosociali del GAP nell'uomo possa trarre grande beneficio da indagini su fenomeni correlati anche al di fuori della nostra specie. In particolare, ci focalizzeremo sulle modalità con cui viene studiata la propensione all'azzardo in roditori e primati non umani e sull'utilità di questi studi.

L'eziopatogenesi del GAP è multifattoriale. Ciò significa che la predisposizione nei confronti di questa patologia è generata da una complessa interazione tra fattori genetici e fattori socio-ambientali, anche precoci.

Per meglio capire il significato dell'interazione tra geni e ambiente, partiamo da un altro concetto molto usato quando si parla delle possibili cause del GAP, e cioè quello della "familiarità". Nella familiarità giocano un ruolo importante sia gli aspetti genetici veri e propri (cioè i fattori ereditari, il cosiddetto "assetto allelico" di ciascun individuo, già determinato alla nascita), sia i modelli educativi e i comportamenti dei genitori.

L'assetto allelico varia da individuo a individuo e certe mutazioni a carico di specifici geni, specialmente in particolari combinazioni, possono determinare delle vere e proprie anomalie neurochimiche (ad esempio, presenza di livelli anomali di alcuni importanti neurotrasmettitori, in particolare dopamina, serotonina e noradrenalina). Ciò può comportare delle alterazioni nel funzionamento dei corrispondenti si-

stemi neurobiologici cerebrali (dopaminergico, serotoninergico, noradrenergico).

Tuttavia, in aggiunta all'assetto allelico di ciascun individuo, già determinato alla nascita, anche vari fattori ambientali possono giocare un ruolo chiave. Tra questi, l'ambiente di vita precoce (cioè l'ambiente a cui un individuo è esposto durante la gravidanza e l'allattamento) è implicato nella strutturazione di alcuni importanti sistemi neurobiologici (dopaminergico e serotoninergico), contribuendo così all'eventuale instaurarsi di una vulnerabilità. Ciò avviene per mezzo di regolazioni di tipo epigenetico, che hanno a che fare con l'accensione e lo spegnimento (in termini tecnici si parla di "acetilazione" e/o "metilazione") di specifici geni, che possono modulare ulteriormente il fenotipo comportamentale nel corso di tutta la vita.

Se un soggetto predisposto viene in contatto con il mondo dell'azzardo, e sperimenta questo tipo di comportamenti, può sviluppare più facilmente una dipendenza. Prima di attivare delle campagne di prevenzione del GAP e di riduzione dei rischi, affinché siano efficaci, è prima necessario comprendere esattamente quali sono i fattori individuali di vulnerabilità e di resilienza, così da agire con interventi preventivi di tipo specifici e selettivo. Allo stesso modo, per incrementare le possibilità di diagnosi e cura del GAP è necessario approfondire la comprensione dei meccanismi psicobiologici e neurochimici che sostengono questo tipo di comportamenti.

Comportamenti di propensione all'azzardo e adolescenza

Uno dei fattori di vulnerabilità noti è l'età adolescenziale. Studi epidemiologici mostrano che la prevalenza del GAP è dalle due alle quattro volte più alta tra gli adolescenti rispetto agli adulti: ben il 3.5-8.0% degli adolescenti che rispondono ai criteri diagnostici di questa patologia. Adolescenti e giovani adulti sono infatti particolarmente vulnerabili allo sviluppo di problematiche conseguenti al gioco d'azzardo. Cerchiamo di capire il perché.

Durante il periodo dell'adolescenza, sia nella nostra specie sia in molti altri mammiferi, si manifestano tipicamente forme spontanee di impulsività, propensione verso l'azzardo e ricerca del rischio. Questi comportamenti sono dovuti alle modificazioni che, durante lo sviluppo puberale, interessano i circuiti neurali responsabili della gratificazione

e l'auto-controllo. In particolare, si manifesta in maniera prepotente la ricerca di sensazioni forti (o "*sensation-seeking*"), che si presenta come attrazione verso stimoli intensi e sempre nuovi (incluso naturalmente l'approccio e l'uso di sostanze psico-attive), propensione al rischio e impulsività. Questa manifestazione può essere dovuta a una maturazione progressiva e temporalmente diversificata dei sistemi neurochimici, presenti nelle aree subcorticali e nella corteccia prefrontale del cervello degli adolescenti.

Vediamo che cosa accade al sistema della gratificazione durante l'adolescenza. Consideriamo dunque i sistemi subcorticali meso-limbici e dorso-striatali, responsabili rispettivamente delle pulsioni e delle abitudini, e i sistemi meso-corticali inibitori e di controllo. Questi circuiti non sono maturi fin dalla nascita, anzi.

Lo sviluppo del sistema meso-limbico (costituito dalle proiezioni dopaminergiche, che vanno a stimolare il nucleo *accumbens* promuovendo la motivazione incentivante) e del sistema dorso-striatale avviene durante la pre-adolescenza e l'adolescenza (nella nostra specie, entro i 15 anni); ciò comporta una preponderante affermazione sia delle pulsioni e delle tentazioni sia delle abitudini e delle strategie dirette verso l'ottenimento di una gratificazione.

Lo sviluppo del sistema meso-corticale (costituito dalle proiezioni dopaminergiche, che innervano parte della corteccia prefrontale e che promuovono il controllo inibitorio) avviene soltanto successivamente (nella nostra specie, dopo i 20 anni).

Abbiamo quindi una "finestra di vulnerabilità", tra i 15 e i 20 anni di età, in cui le pulsioni e le tentazioni, di tipo motivazionale, sono preminenti mentre il controllo inibitorio, di tipo cognitivo, non è ancora sufficientemente sviluppato. Durante questo periodo, gli adolescenti sono potenzialmente vulnerabili, essendo più tentati da pulsioni forti e meno in grado di inibirle in maniera appropriata. Questo tipo di disinibizione può portare, quantomeno nei soggetti vulnerabili, allo sviluppo di problemi di dipendenza comportamentale (incluso il GAP) e/o da sostanze d'abuso. Il picco di vulnerabilità si ha durante l'adolescenza, ma permane anche in età adulta per coloro il cui controllo inibitorio sia scarso o immaturo.

Passando ora ai modelli animali, è necessario anzitutto definire qual

è il corrispettivo dell'adolescenza nel modello animale. Il punto di riferimento è la pubertà, cioè il raggiungimento della maturità sessuale, un fenomeno neuroendocrinologico (definibile in maniera oggettiva) che si verifica in tutti i mammiferi. La pubertà nella nostra specie si colloca mediamente intorno ai 12-14 anni; analogamente, nei roditori di laboratorio, essa avviene intorno ai 40 giorni di vita.

Di conseguenza, in base a questa e ad altre considerazioni, l'adolescenza in topi e ratti di laboratorio viene definita come quel periodo compreso tra i 25-30 e i 45-50 giorni di vita. In questa fase si riscontra una notevole plasticità a livello neurale, che rispecchia quanto avviene anche nel cervello umano.

Ora che abbiamo definito il nostro soggetto di studio, possiamo andare a vedere qual è il comportamento dei ratti adolescenti, rispetto ai ratti adulti, nei test utilizzabili per la valutazione dell'impulsività e della propensione all'azzardo.

L'impulsività può essere misurata mediante l'*Intolerance-to-Delay Task*. In questo test, il ratto interagisce con il solito pannello operante automatizzato, dotato di due fori. L'inserimento del muso in un foro determina il rilascio immediato, in una apposita mangiatoia, di un premio piccolo (p. es. 1 *pellet* di cibo aromatizzato al formaggio) mentre l'inserimento del muso nell'altro foro determina il rilascio di un premio più grande (p. es. 5 *pellet*) ma in seguito a un certo intervallo di attesa, via via crescente.

Nella parte finale del test, è necessario attendere fino a 90 s tra la richiesta del premio grande e il suo ottenimento, una attesa molto lunga per un ratto. La dimensione delle due ricompense alternative (piccola vs. grande) e la durata degli intervalli di attesa vengono accuratamente calibrati, in modo da rendere sempre e comunque conveniente (dal punto di vista del guadagno totale) la scelta del premio grande. In tal modo, solo soggetti che "soffrono" il fatto di dover attendere iniziano a preferire il premio piccolo solo perché "almeno" arriva subito. In questo test sono state osservate delle interessanti differenze tra adolescenti e adulti.

È stato visto che, quando l'attesa (per l'ottenimento della ricompensa grande) è breve, topi e ratti adolescenti preferiscono il premio grande, al pari degli adulti. Quando l'attesa diventa più lunga, gli adulti conti-

nuano a preferire il premio grande mentre topi e ratti adolescenti mostrano una marcata intolleranza nei confronti del ritardo: essi spostano la loro preferenza dalla ricompensa grande ma ritardata a quella piccola ma immediata. Possiamo dunque affermare che i roditori adolescenti sono più impulsivi degli adulti.

Il comportamento di ratti adolescenti e adulti è stato valutato anche nel *Probabilistic-Delivery Task*, uno dei paradigmi di comportamento operante già descritto in precedenza (Zoratto *et al.*, 2013). Ricordiamo brevemente che, in questo caso, il possibile rilascio di un premio più grande (p. es. 5 *pellet* di cibo aromatizzato al formaggio) è subordinato a un valore di probabilità via via decrescente.

I pannelli operanti sono dotati anche di una serie di stimoli luminosi, che si accedono contestualmente al paradigma in corso e che agiscono da rinforzi secondari. In un certo modo, questi apparati possono essere considerati un analogo di laboratorio delle *slot machine*, sempre più diffuse in bar, centri scommesse e pub.

È stato visto che, quando la probabilità (con cui è possibile ottenere la ricompensa grande) è alta, sia gli adolescenti sia gli adulti preferiscono il premio grande.

Quando la probabilità diventa molto bassa e non sarebbe più conveniente “puntare” sul premio grande, i ratti adulti mostrano una marcata intolleranza nei confronti dell'omissione della ricompensa; di conseguenza, essi spostano la loro preferenza dalla ricompensa grande ed estremamente incerta a quella piccola e certa.

Al contrario, i ratti adolescenti non mostrano una analoga frustrazione: essi tendono comunque a preferire il premio grande, il che a probabilità così basse rappresenta un vero e proprio azzardo. Possiamo dunque affermare che i ratti adolescenti mostrano, rispetto agli adulti, una maggiore propensione all'azzardo.

Il fatto che negli adolescenti non si verifichi una reazione di frustrazione, di fronte alla mancata consegna della ricompensa, può essere messo in relazione con i meccanismi di rinforzo secondario. Per capire meglio questo concetto bisogna ricordare che, in questo test, le luci del pannello operante (normalmente associate alla consegna della ricompensa) si accendono lo stesso anche quando il premio non viene conse-

gnato. Similmente, le *slot machine* producono luci e suoni anche, e soprattutto, quando si perde).

Si può ipotizzare che, per i ratti adolescenti, la sola accensione delle luci sia molto più rinforzante del dovuto, in quanto "solletica" in loro il ricordo del premio grande e ne genera l'aspettativa al tentativo successivo.

Comportamenti di propensione all'azzardo indotti da manipolazioni sperimentali

La complessa eziopatogenesi del GAP, generata dall'interazione di molti fattori (sia genetici sia ambientali), comporta una difficile identificazione delle variabili causali salienti. Un contributo fondamentale in tal senso può essere fornito dalla disponibilità di modelli animali di disturbi nel controllo degli impulsi e propensione nei confronti dell'azzardo. Rispetto agli studi condotti negli esseri umani, il vantaggio dei modelli animali è infatti quello di poter isolare il contributo di ogni potenziale fattore mantenendo costante l'interferenza di fattori esterni non facilmente controllabili in uno studio clinico.

La potenzialità di questo tipo di indagini neuroetologica/psicobiologica risiede anche nella possibilità di studiare i processi e i meccanismi sottostanti questi comportamenti. E' ad esempio possibile indagare le singole regioni cerebrali coinvolte (come la corteccia prefrontale, lo striato, l'amigdala estesa, l'insula), oppure manipolare farmacologicamente i sistemi dopaminergico e serotoninergico, o ancora modulare direttamente l'espressione di geni bersaglio in specifiche aree cerebrali, mediante tecniche di ingegneria genetica (approcci transgenici).

Sofferamoci anzitutto sul ruolo dei neurotrasmettitori dopamina e serotonina nel GAP e analizziamo brevemente quali sono le funzioni delle tre aree cerebrali maggiormente coinvolte in questo disturbo: corteccia prefrontale, striato dorsale (nucleo caudato e *putamen*) e striato ventrale (nucleo *accumbens*). A tal proposito è importante ricordare che le aree cerebrali, implicate in fenomeni quali la propensione nei confronti dell'azzardo e l'impulsività, sono le stesse in tutte le specie di mammiferi, tra cui gli esseri umani, gli altri primati non umani, e le varie specie di roditori utilizzati in laboratorio.

Serotonina, dopamina e controllo psicomotorio

Abbiamo già accennato in precedenza al fatto che i geni maggiormente implicati nel GAP sono quelli coinvolti nella neurotrasmissione dopaminergica e serotoninergica, come emerso da studi psicogenetici. Questi risultati sono in linea con quanto si conosce circa il ruolo centrale svolto dai neurotrasmettitori dopamina e serotonina nel controllo psicomotorio, che risulta severamente compresso nel caso del GAP. La dopamina è infatti coinvolta nell'elaborazione subcorticale dei pattern comportamentali mentre la serotonina è implicata nell'elaborazione corticale dell'autocontrollo e dell'inibizione.

Vediamo meglio che cosa questo significhi nel caso specifico del GAP. Nelle persone che soffrono di questa patologia, si osserva una elevata frequenza di azioni o di scelte particolarmente azzardate, dovute da un lato ad una elevata propensione al rischio e dall'altro a uno scarso o mancato intervento di un controllo inibitorio appropriato.

Per propensione al rischio si intende un temperamento in cui l'esperienza o la previsione di una conseguenza avversa sono incapaci di esercitare un rinforzo negativo. Anzi, sono suscettibili di fungere da rinforzo positivo, in quanto la percezione stessa del potenziale rischio può risultare estremamente stimolante (inebriante) per la persona stessa.

Per controllo inibitorio si intende, invece, la capacità di trattenere l'azione o la scelta per tutto il tempo necessario a valutare i costi e i benefici, le possibili conseguenze e le opportunità alternative a disposizione, permettendo infine di compiere l'azione o la scelta in maniera consapevole e razionale.

Aree subcorticali: motivazione e abitudini

Lo striato ventrale (nucleo *accumbens*) è coinvolto nella valutazione affettiva delle conseguenze (attese prevedibilmente o vissute esperienzialmente) di una azione o di una scelta. È un passo essenziale nella modulazione del rinforzo ("*feedback reinforcement*") che consente di effettuare degli "aggiustamenti" di strategia in vista delle azioni o scelte successive.

In caso di lesione delle proiezioni tra corteccia prefrontale e striato ventrale (nucleo *accumbens*), si osservano delle "rigidità comporta-

mentali" (quali preferenze rigide per scelte subottimali, azioni perseveranti e compulsive). Inoltre, lo striato ventrale (nucleo *accumbens*) ha un ruolo preminente nel sostenere le pulsioni verso degli obiettivi, determinando il soggetto a compiere il massimo sforzo possibile.

Si ritiene comunemente che lo striato dorsale (nucleo caudato e *putamen*) promuova, nell'uomo e negli altri mammiferi, l'espressione di strategie comportamentali strutturate e prefissate, che possono essere di due tipi: il comportamento innato ("istintivo", che fa parte del patrimonio evolutivo di ogni specie), e quello basato sull'abitudine (elaborata individualmente, in seguito al succedersi di eventi di rinforzo positivo e negativo).

In particolare, lo striato dorso-mediale è coinvolto nell'acquisizione e nell'espressione di nuove strategie comportamentali e, permettendo ulteriori aggiustamenti nelle abitudini già acquisite, supporta in modo continuativo la flessibilità comportamentale. Lo striato dorso-laterale è coinvolto nella formazione e nella successiva espressione semi-automatica dell'abitudine, in base alla quale gli individui si comportano in modo ritualizzato e non rispondono a eventuali cambiamenti nelle conseguenze delle loro azioni o scelte.

In quest'ultimo decennio si è capito che la flessibilità svolge un ruolo cruciale nel consentire a un individuo di correggere abitudini che si dimostrino inefficaci o deleterie. In prima istanza, gli individui tenderebbero spontaneamente a non esprimere preferenza bensì evitamento per quelle azioni o scelte il cui esito è incerto; l'insicurezza circa gli effettivi esiti di una azione o di una scelta (auspicabilmente gratificanti ma più probabilmente avversi) può essere infatti percepita come avversiva (p. es. ansiogena, da rifuggire).

Tuttavia, continuando a elaborare le proprie strategie comportamentali, i singoli individui possono arrivare a esprimere in modalità abitudinaria una preferenza per azioni o scelte che, anche se ciascuna di esito incerto, permettono di totalizzare ricompense maggiori nel medio e lungo termine. Se però una data abitudine dà prova di determinare guadagni via via minori o danni via via maggiori nel medio e lungo termine, essa normalmente verrebbe rinforzata negativamente e tenderebbe a scomparire. Quando è presente un disturbo dei processi di rinforzo, una simile abitudine può invece conservarsi, a dispetto della sua perni-

ciosità. Una eccessiva propensione all'azzardo può emergere perciò come risultante di strategie comportamentali che si sono consolidate e che, a causa della mancanza di flessibilità comportamentale, si sono notevolmente irrigidite.

Aree corticali: controllo inibitorio

Alcuni individui, sotto la spinta della tentazione generata dalla possibilità (solitamente remota) di forti gratificazioni, adottano comportamenti eccessivamente rischiosi e contraddistinti da un forte azzardo, per via del rischio molto concreto del verificarsi di eventi avversi. La risoluzione delle situazioni conflittuali, in cui entra in gioco un potenziale azzardo, pone l'accento sulla necessità di un controllo cognitivo (che dovrebbe inibire una tentazione contingente) sui processi legati alla gratificazione e al rinforzo.

Questi processi di autocontrollo avvengono in regioni specifiche della corteccia prefrontale, quali la corteccia prefrontale mediale, la corteccia cingolata anteriore e la corteccia orbito-ventrale. Tutte queste aree permettono all'individuo di "trattenersi" dal compiere d'istinto (o d'abitudine), azioni o scelte di tipo impulsivo; ciò fa sì che i processi di rinforzo generino strategie comportamentali maggiormente adattative, le quali si cristallizzano poi in abitudini virtuose.

Negli individui che adottano comportamenti troppo rischiosi/azzardati molto di frequente, queste strutture presenti nella corteccia prefrontale risultano meno attivamente coinvolte nel processo decisionale. L'ipoattività nelle regioni prefrontali della corteccia farebbe sì che questi soggetti siano meno capaci di "trattenersi" dall'agire d'impulso dopo una tentazione contingente, e meno inclini a sviluppare delle virtù come abitudine consolidata. Queste regioni del cervello non riescono cioè a svolgere la loro funzioni di "freni inibitori", e loro pertanto possono essere più inclini ad assumere su di sé dei rischi eccessivi.

Approcci transgenici per la modulazione della disponibilità di dopamina

Una maniera di modulare direttamente l'espressione di geni bersaglio in specifiche aree cerebrali consiste nell'inoculo di vettori lentivirali.

Vediamo ad esempio un nostro esperimento in cui abbiamo scelto,

come bersaglio, il gene che codifica per il trasportatore della dopamina e come area cerebrale lo striato ventrale (nucleo *accumbens*; Adriani *et al.*, 2010). Si ricorda che il trasportatore della dopamina (DAT) è una importante proteina che ha la funzione di rimuovere il neurotrasmettitore dopamina dal vallo sinaptico, riportandolo nel neurone presinaptico e interrompendo in questo modo la trasmissione dopaminergica. Ad esempio, gli effetti euforizzanti degli psicostimolanti (quali la cocaina e le anfetamine) sono prodotti proprio dalla stimolazione che avviene grazie alla maggior presenza di dopamina nel vallo sinaptico).

Abbiamo valutato gli effetti, sulla propensione all'azzardo, sia di una sovraespressione sia di un silenziamento di questo gene; a tal fine, sono stati utilizzati due diversi vettori lentivirali, DAT+ e DAT- rispettivamente. Il vettore lentivirale DAT+ determinava un aumento della trascrizione del gene, quindi una maggiore disponibilità di trasportatori della dopamina, e di conseguenza una minore quantità di dopamina libera e attiva. Al contrario, il vettore lentivirale DAT- determinava una riduzione della trascrizione, quindi una minore disponibilità di trasportatori della dopamina, e di conseguenza una maggiore quantità di dopamina libera e attiva. Inoltre, il vettore lentivirale DAT+ era posto sotto il controllo di un farmaco, somministrabile agli animali nell'acqua da bere, la cui somministrazione "spegneva" il vettore lentivirale DAT+, riportando la trascrizione del gene a livelli normali.

Il comportamento dei ratti DAT+ e DAT- è stato quindi valutato nel *Probabilistic-Delivery Task*. Fintanto che la probabilità (di ottenere la ricompensa grande) era alta, tutti gli animali preferivano ovviamente il premio grande. Quando la probabilità diventava molto bassa, e non era più conveniente "puntare" sul premio grande, i ratti DAT- (caratterizzati da maggiori quantitativi di dopamina libera e attiva) spostavano la loro preferenza dalla ricompensa grande ed estremamente incerta a quella piccola e certa. Ciò è indicativo di una minore propensione all'azzardo.

Al contrario, i ratti DAT+ (caratterizzati da minori quantitativi di dopamina libera e attiva, tendevano a preferire maggiormente il premio grande, sebbene rarefatto. Rispetto ai ratti DAT-, ciò significa che erano più propensi ad azzardare. Infine, nei ratti DAT+ (come abbiamo visto, maggiormente propensi all'azzardo), a seguito della somministrazione del farmaco (che interrompeva la sovraespressione del gene

DAT) si ripristinavano livelli “normali”, fisiologici di propensione all'azzardo. Questi risultati rappresentano una elegante dimostrazione pre-clinica del fatto che la modulazione della disponibilità di dopamina nel nucleo *accumbens* influenza in maniera quasi diretta il comportamento di propensione all'azzardo.

La modulazione della disponibilità di serotonina attraverso la dieta

Il neurotrasmettitore serotonina viene sintetizzato nell'organismo dei mammiferi unicamente a partire dall'amminoacido essenziale triptofano. In termini tecnici, possiamo dire che il triptofano è l'unico “precursore” della serotonina. Questo amminoacido deve essere necessariamente ricavato dagli alimenti perché l'organismo non è in grado di sintetizzarlo (per questo motivo viene definito “essenziale”).

L'eliminazione totale del triptofano dalla dieta è quindi un metodo semplice ed efficace per ridurre in modo sostanziale la disponibilità di serotonina nell'organismo. Vediamo ora quali sono gli effetti di questo tipo di manipolazione sul comportamento di propensione all'azzardo.

Questo esperimento (Koot, Zoratto *et al.*, 2012) ha visto il coinvolgimento di due gruppi di ratti: un gruppo ha ricevuto cibo privo di triptofano (TRP-), l'altro ha ricevuto cibo con un contenuto standard di triptofano (TRP+). Il comportamento dei ratti TRP+ e TRP- è stato valutato in due paradigmi operanti che sfruttano l'incertezza della ricompensa: l'*Iowa Gambling Task* (IGT, test per la valutazione dei processi decisori quando l'incertezza è bassa) e il *Probabilistic-Delivery Task* (PDT, test per la valutazione della propensione all'azzardo quando l'incertezza è alta).

Come atteso, e come ovvio in individui “normali”, i ratti TRP+ hanno mostrato di preferire l'opzione con ricompensa sì più piccola, ma più vantaggiosa a lungo termine (nell'IGT) e hanno spostato la loro preferenza dalla ricompensa grande e incerta a quella piccola e certa (nel PDT).

Al contrario, i ratti TRP- non hanno sviluppato una chiara preferenza per l'opzione vantaggiosa (lasciandosi distrarre da una ricompensa grande ma trascurando il beneficio a lungo termine) e hanno mantenuto una significativa attrazione per la ricompensa grande anche quando, a probabilità molto basse, era divenuta davvero rara.

Riassumendo, una ridotta funzionalità del sistema serotoninergico compromette la performance in un test per la valutazione dei processi decisorie e influisce fortemente sulla propensione all'azzardo. I risultati di questi due test sono stati poi correlati tra loro ed è emersa un'interessante dissociazione tra processi decisorie e propensione all'azzardo nei ratti esposti alla deplezione di serotonina. Questi due comportamenti erano invece correlati negli animali di controllo.

La deplezione di serotonina potrebbe aver influenzato, sebbene in modo indipendente, i circuiti della motivazione e dell'autocontrollo cognitivo. Ciò potrebbe aver quindi impedito lo spostamento della preferenza verso l'opzione più "sicura" e "ragionevole", rappresentata in entrambi i test dalla ricompensa più piccola.

In conclusione, si può ipotizzare che, in condizioni normali, ci sia un equilibrio reciproco tra questi due circuiti mediato dalla serotonina: processi decisorie appropriati e avversione all'azzardo sarebbero entrambi associati a una corretta funzionalità dei due circuiti. Al contrario, in mancanza di serotonina, i due circuiti sembrerebbero compromessi, e forse disaccoppiati, per cui il fenotipo osservato dipenderebbe da quale circuito è influenzato maggiormente.

PRIMATI NON UMANI COME MODELLI PER LA PROPENSIONE ALL'AZZARDO

Vediamo ora brevemente qual è il contributo fornito dagli studi di laboratorio condotti su primati non umani. Questo tipo di studi hanno infatti importanti implicazioni per la comprensione dei meccanismi psicologici e cognitivi alla base del gioco d'azzardo (patologico) nell'uomo.

I primati non umani sono, da un punto di vista filogenetico, le specie animali più vicine all'uomo. Le loro scelte, in test come quelli descritti sinora, non sono tuttavia influenzate dalle convinzioni, dalle superstizioni e dagli atteggiamenti socio-culturali e religiosi, che caratterizzano invece la nostra specie. La comparazione della propensione all'azzardo in primati filogeneticamente vicini ma con ecologie differenti può fornire importanti informazioni sulle pressioni selettive che hanno influenzato lo sviluppo di una certa attitudine al rischio e generato, come sotto-prodotto, il comportamento di gioco d'azzardo osservato nell'uomo.

Nei primati non umani sono state osservate marcate differenze interspecifiche nella propensione all'azzardo. Ciò significa che questo tratto differisce in specie diverse. Ma come interpretare questi risultati? È stato ipotizzato che la propensione all'azzardo possa riflettere l'ambiente in cui una specie si è evoluta e, in particolare, la sua ecologia alimentare (di quali cibi una certa specie si nutre). Da questo punto di vista, il fatto che gli individui appartenenti a una certa specie, nei test condotti in laboratorio, tendano a preferire l'opzione "rischiosa" (o l'opzione "sicura") potrebbe riflettere il fatto che stanno prendendo delle decisioni "ecologicamente razionali", cioè le più adatte a foraggiarsi con successo.

Per testare questa ipotesi "ecologica", è stato comparato il comportamento in condizioni di rischio tra specie di primati filogeneticamente vicine ma con ecologie differenti utilizzando due paradigmi sperimentali.

Nel paradigma più semplice, il soggetto sperimentale riceve una serie di scelte tra due opzioni: l'opzione "sicura" garantisce sempre la stessa quantità di cibo, mentre l'opzione "rischiosa" offre, con una probabilità del 50%, o una quantità di cibo inferiore o una quantità di cibo superiore rispetto a quella offerta dall'opzione sicura. Pertanto, le due opzioni forniscono in media la stessa quantità di cibo. In base alle preferenze che i soggetti mostrano per una delle due opzioni si parla di avversione al rischio (se mostrano una preferenza per l'opzione stabile e sicura), propensione al rischio (se mostrano una preferenza per l'opzione rischiosa, attratti dal miraggio di avere più cibo) o indifferenza al rischio (se non mostrano preferenza per alcuna delle due opzioni).

Bonobo (*Pan paniscus*) e scimpanzé (*Pan troglodytes*) sono due specie filogeneticamente molto vicine tra loro ma che hanno evoluto una serie di differenze comportamentali, probabilmente come risultato della loro differente ecologia alimentare. Esse hanno mostrato un comportamento opposto in un compito volto a misurare la loro propensione al rischio. Entrambe le specie sono state testate con lo stesso paradigma, in cui venivano loro presentate una serie di scelte tra due ciotole diverse per forma e colore: una ciotola copriva l'opzione sicura (sempre quattro unità di cibo) ed una l'opzione rischiosa (o una o sette unità di cibo, con la stessa probabilità).

Mentre gli scimpanzé hanno preferito l'opzione rischiosa, i bonobo

hanno preferito l'opzione sicura. È stato ipotizzato che questa differenza sia dovuta al fatto che gli scimpanzé si nutrono principalmente di frutta, una fonte di cibo maggiormente soggetta a fluttuazioni temporali e pertanto piuttosto imprevedibile. A causa di questa pressione evolutiva, di generazione in generazione si sono selezionati individui resi tolleranti al rischio o persino attratti da ricompense rischiose. Al contrario, i bonobo si nutrono prevalentemente di vegetazione erbacea terrestre, una risorsa abbondante e sempre disponibile. Pertanto nel corso di millenni sono stati mantenuti temperamenti meno propensi al rischio rispetto agli scimpanzé.

Uno studio metodologicamente simile condotto su individui appartenenti a diverse specie di lemuri (*Lemur catta*, *Eulemur mongoz* e *Varecia rubra*), ha mostrato che, come i bonobo, i lemuri sono avversi al rischio. In questo caso, ciascun soggetto poteva scegliere una di due immagini presentate su uno schermo tattile, associate rispettivamente ad un'opzione sicura e ad un'opzione rischiosa. L'opzione sicura offriva sempre un'unità di cibo, mentre l'opzione rischiosa offriva una quantità variabile di cibo.

In un primo esperimento, l'opzione rischiosa forniva, con la stessa probabilità, due unità di cibo o nessuna ricompensa (portando ad un guadagno medio di un'unità di cibo, proprio come l'opzione sicura). In un secondo esperimento, il guadagno associato all'opzione rischiosa veniva aumentato gradualmente fino a quando il suo valore diveniva pari a 7,5 volte il valore dell'opzione sicura.

Nel primo esperimento, i lemuri preferivano l'opzione sicura; nel secondo esperimento, metà dei soggetti preferiva l'opzione rischiosa quando il guadagno offerto da quest'ultima era pari almeno a cinque volte il guadagno offerto dall'opzione sicura. Questi risultati possono sembrare in contrasto con quelli ottenuti sugli scimpanzé, dato che i lemuri - che vivono in ambienti altamente imprevedibili - sono generalmente avversi al rischio.

Tuttavia, si può ipotizzare che animali che vivono in un ambiente con cibo relativamente abbondante, come gli scimpanzé rispetto ai lemuri, possano permettersi di sfruttare anche risorse imprevedibili senza correre il rischio di soffrire la fame e abbiano perciò potuto evolvere un certo grado di propensione al rischio.

Al contrario, per animali che vivono in ambienti molto ostili come i lemuri (che hanno anche evoluto numerosi tratti anatomici e comportamenti per adattarsi meglio al loro habitat), correre dei rischi è davvero controproducente ed è meglio sfruttare sistematicamente risorse più stabili anche se di bassa qualità.

In generale, gli studi condotti su primati non umani possono quindi contribuire alla comprensione delle origini evolutive della propensione all'azzardo e dei fattori che, anche nell'uomo, potrebbero influenzarla.

In Italia questo tipo di studi comportamentali vengono per esempio condotti, sui cebi ospitati presso il Bioparco di Roma, dai ricercatori dell'Istituto di Scienze e Tecnologie della Cognizione (Consiglio Nazionale delle Ricerche). Per scoprire quali sono i fattori ambientali e sociali che influenzano la propensione all'azzardo nei primati non umani, e per approfondire il concetto di "razionalità ecologica" della propensione all'azzardo si raccomanda la lettura di un articolo scritto da Elsa Addessi e colleghi, intitolato "Basi neurobiologiche del gioco d'azzardo: il contributo integrato di psicobiologia, etologia cognitiva e robotica evuzionistica", che sarà disponibile in libreria, su uno dei prossimi numeri della rivista "Sistemi Intelligenti".

CONCLUSIONI

Concludiamo questo capitolo con un breve accenno a una nuova frontiera nella ricerca di base sui comportamenti di propensione all'azzardo. Essa è rappresentata dai modelli neurocomputazionali e di robotica evuzionistica, che possono offrire nuovi metodi per rendere più completo lo studio dei processi decisionali condotto sui modelli animali.

Ad esempio, i modelli neurocomputazionali possono essere utilizzati per la verifica delle ipotesi (formulate basandosi su dati raccolti in organismi biologici) relative ai processi neurali coinvolti nella propensione all'azzardo. Inoltre, la robotica può essere utilizzata per la verifica delle ipotesi evuzionistiche (altrimenti difficilmente verificabili) relative, ad esempio, alle pressioni ecologiche che possono aver contribuito, nelle varie specie di scimmie fino all'uomo, alla comparsa e al mantenimento, nel corso di centinaia di migliaia di anni, della propensione all'azzardo.

Per lo studio dei comportamenti di propensione all'azzardo in ambito pre-clinico si dovrà fare ricorso sempre più a un approccio integrato e

multidisciplinare (che abbracci discipline quali le neuroscienze computazionali, la psicobiologia, la neuroetologia, l'etologia cognitiva, la neuropsichiatria e la robotica evolutivista); in tal modo, sarà più facile capire che cosa rende noi umani tanto vulnerabili a dei comportamenti così autodistruttivi.

Bibliografia

Addressi, E., Albano, M., De Petrillo, F., Laviola, G., Mirolli, M., Paglieri, F., Parisi, D., Petrosino, G., Ventricelli, M., Zoratto, F., Adriani, W. Basi neurobiologiche del gioco d'azzardo: il contributo integrato di psicobiologia, etologia cognitiva e robotica evolutivista. *Sistemi Intelligenti* (in corso di stampa).

Adriani, W., Boyer, F., Leo, D., Canese, R., Podo, F., Perrone-Capano, C., Dreyer, J. L., Laviola, G. (2010). Social withdrawal and gambling-like profile after lentiviral manipulation of DAT expression in the rat accumbens. *Int J Neuropsychopharmacol*, 13(10), 1329-42. doi: 10.1017/S1461145709991210.

Koot, S., Zoratto, F., Cassano, T., Colangeli, R., Laviola, G., van den Bos, R., Adriani, W. (2012). Compromised decision-making and increased gambling proneness following dietary serotonin depletion in rats. *Neuropharmacology*, 62(4), 1640-50. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.11.002.

Manciocco, A., Romano, E., Zoratto, F., Branchi, I., Berry, A. (Eds.). 2011. *Sperimentazione animale: aspetti teorici, normativi e applicativi della nuova Direttiva europea 2010/63*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011, 97 p. (Rapporti ISTISAN 11/39).

Serpelloni, G. 2013. *Gambling - Gioco d'azzardo problematico e patologico: inquadramento generale, meccanismi fisio-patologici, vulnerabilità, evidenze scientifiche per la prevenzione, cura e riabilitazione*. Manuale per i Dipartimenti delle Dipendenze, 170 p.

Zoratto, F., Laviola, G., Adriani, W. (2013). Gambling proneness in rats during the transition from adolescence to young adulthood: a home-cage method. *Neuropharmacology*, 67, 444-54. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.11.024.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano il Dipartimento per le Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri per il finanziamento del progetto “**NeuroGAP** - Progetto per la creazione di una rete nazionale e istituzionale di ricerca sul gioco d’azzardo patologico e per l’attivazione e la promozione di studi sul gioco d’azzardo nell’ambito delle neuroscienze, delle scienze del comportamento e sociali” (Responsabile Operativo: Giovanni Biggio) e del progetto “**GAMBLING** - Fattori psicobiologici alla base di comportamenti di ricerca del rischio, disturbi nel controllo degli impulsi e gioco d’azzardo patologico” (Responsabili Operativi: Giovanni Laviola e Walter Adriani)

Gruppo di lavoro interdisciplinare del progetto NeuroGAP

Giovanni Biggio

Coordinatore del Progetto
Consiglio Nazionale delle Ricerche
Istituto di Neuroscienze, Cagliari

Eugenio Aguglia

Università di Catania
Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare

Walter Adriani

Istituto Superiore di Sanità
Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Roma

Roberto Ciccocioppo

Università degli Studi di Camerino
Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute

Giovanni Laviola

Istituto Superiore di Sanità
Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Roma

Matteo Temporin

Università Cattolica del Sacro Cuore - Sede di Brescia

Gabriele Zanardi

Università degli Studi di Pavia
Dipartimento di Sanità Pubblica, Neuroscienze, Medicina Sperimentale e Forense

Contributi presenti nel volume

**Esi Domi,
Roberto Ciccocioppo**

La farmacoterapia del gioco d'azzardo patologico

Maria Salvina Signorelli

Il gioco d'azzardo patologico e le comorbidità psichiatriche

**Greta Zanetti,
Gabriele Zanardi**

Le alterazioni psicologiche e cognitive nel giocatore d'azzardo patologico

**Francesca Zoratto,
Giovanni Laviola,
Walter Adriani**

La ricerca pre-clinica sul GAP: lo studio della propensione all'azzardo in laboratorio

Stampato da De Vittoria Srl - Roma 20 febbraio 2015

In copertina Petr Dosek "How to Find an Advantage" © Creative Common

Publicazione prodotta
nell'ambito del progetto
NeuroGAP finanziato da



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Dipartimento Politiche Antidroga