

2.9.2 Ridotta attività frontostriatale durante il processo di elaborazione della ricompensa e della perdita nel gioco d'azzardo patologico

Iris M. Balodis¹, Hedy Kober¹, Patrick D. Worhunsky¹, Michael C. Stevens², Godfrey D. Pearlson^{1,2,3}, Marc N. Potenza^{1,3,4}

¹ Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

² Institute of Living/Hartford Hospital & Olin Neuropsychiatry Research Center, Hartford, Connecticut

³ Department of Neurobiology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

⁴ Child Study Center, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

[Abstract](#)

I circuiti neurali mesocorticolimbici e l'impulsività sono stati entrambi chiamati in causa in riferimento al gioco d'azzardo patologico (GAP) e ai processi di elaborazione della ricompensa. Tuttavia, le basi neurali delle singole fasi di elaborazione delle ricompense e delle perdite e la loro relazione con l'impulsività sono ancora poco comprese. Gli autori del presente studio di imaging mediante risonanza magnetica funzionale hanno analizzato le attività cerebrali associate a queste diverse fasi, nel contesto del gioco d'azzardo patologico. Dato che nella dipendenza da alcol esiste una correlazione inversa tra impulsività e reclutamento striato-ventrale, nella fase di attesa della ricompensa monetaria, gli autori si sono proposti di verificare se un'associazione analoga fosse presente anche nel gioco d'azzardo patologico.

Quattordici adulti giocatori patologici e 14 soggetti di controllo sono stati sottoposti al test Monetary Incentive Delay Task per individuare le variazioni dei livelli di attivazione associate alla previsione, all'attesa e alla notifica di vincita/perdita. Il livello di impulsività è stato valutato separatamente, mediante la scala di Barratt.

Nel raffronto con il gruppo di controllo, il gruppo di giocatori patologici ha evidenziato un'attività significativamente ridotta nella corteccia prefrontale ventro mediale, nell'insula, e nello striato ventrale, nel corso di diverse fasi, incluse quelle di previsione e attesa di vincita/perdita. L'attività dello striato ventrale è risultata inversamente correlata con i livelli di impulsività nei giocatori patologici, in linea con i risultati precedentemente ottenuti sui soggetti alcolodipendenti.

L'attività relativamente ridotta dei neurocircuiti corticostriatali durante molteplici fasi di elaborazione della ricompensa suggerisce alterazioni consistenti dei neurocircuiti sottesi alla valutazione degli incentivi e alla previsione di una perdita. Considerati contestualmente ai dati sull'alcolismo, questi risultati dimostrano che l'impulsività associata alla dipendenza da sostanze può corrispondere ad attivazioni ridotte dello striato ventrale durante l'attesa di una vincita e, di conseguenza, può rappresentare un bersaglio mirato ai fini della messa a punto di adeguate strategie terapeutiche.

1. Introduzione

Il gioco d'azzardo patologico (GAP) condivide con la dipendenza da sostanze una serie di specificità cliniche, ed entrambe le patologie sono caratterizzate da alterazioni dei neu-

rocircuiti legati alla motivazione e alla ricompensa (1–7). I giocatori patologici, al pari dei soggetti con dipendenza da sostanze, presentano differenze a livello delle risposte neurali a stimoli legati alla droga e alla ricompensa monetaria (2,6,8,9). Tuttavia si sa ancora relativamente poco in merito ai correlati neurali delle specifiche fasi temporali che caratterizzano l'elaborazione della ricompensa e della perdita nel GAP. Negli adulti non dipendenti, le analisi condotte sulle basi neurali del meccanismo di elaborazione della ricompensa hanno individuato fasi distinte per l'attesa e l'esito, in cui l'attesa della vincita appariva collegata all'attivazione dello striato ventrale (VS), mentre la notifica della vincita si dimostrava collegata alla corteccia prefrontale ventro mediale (vmPFC) (10–14). Le risposte neurali legate all'attesa sono di particolare rilevanza, in quanto la loro sequenza temporale è destinata a influire sul processo decisionale e sul comportamento (15). Nei pazienti con dipendenza da sostanze si osservano pattern di attivazione corticostriatale diversi da quelli degli adulti sani, durante le fasi anticipatorie dell'elaborazione della ricompensa. I soggetti alcolodipendenti, ad esempio, mostrano un'attivazione dello striato ventrale relativamente ridotta durante la fase anticipatoria della ricompensa (8). L'attivazione è inversamente correlata al livello di impulsività auto riferito (8), alla tendenza ad agire rapidamente, senza pianificare o considerare le possibili conseguenze negative (16,17), tendenza che è stata messa in relazione con la propensione a sviluppare dipendenza e con gli esiti dei trattamenti riabilitativi (8,18–20).

Studi di neuroimaging hanno evidenziato una ridotta attivazione dei circuiti corticostriatali nel gioco d'azzardo patologico. Una ridotta attivazione della vmPFC è stata osservata nei giocatori patologici durante: il controllo cognitivo (21); la presentazione di stimoli legati al gioco (2); la simulazione di sessioni di gioco (3) e, per i giocatori affetti da una concomitante dipendenza/uso di sostanze, durante le decisioni rischiose o quelle legate a una ricompensa (4). Una relativa riduzione dell'attivazione dello striato ventrale è stata osservata nei soggetti GAP anche durante il gioco simulato (3) e in risposta alla presentazione di stimoli legati al gioco (6). Nei soggetti affetti da morbo di Parkinson e da disturbi del controllo degli impulsi (incluso il GAP), comparati a soggetti affetti solo da Parkinson, l'attivazione ridotta di VS avveniva soltanto in corrispondenza dell'assunzione di rischi, durante la quale si osservavano anche differenze nella perfusione (22). Nei soggetti GAP ai quali venivano mostrati stimoli legati al gioco è stata riscontrata anche una ridotta attività dell'insula (6). Nei soggetti non dipendenti, l'attivazione dell'insula è legata alla previsione di una perdita e all'assunzione di rischi finanziari (23–25). L'alterazione dei meccanismi di elaborazione della ricompensa e della perdita può comportare per il giocatore patologico conseguenze rilevanti, generando valutazioni distorte in senso positivo o negativo, incoraggiando scelte azzardate e inducendo a proseguire il gioco (26,27). Alcuni dati neurofisiologici indicano, ad esempio, nei giocatori problematici una ipersensibilità nei confronti della ricompensa dopo una serie di perdite consecutive, (28). Ad ogni modo, sino ad oggi gli studi sul GAP che hanno preso in esame gli incentivi monetari hanno adottato paradigmi che non riuscivano a tracciare una distinzione netta tra variabili come la probabilità, la preparazione alla risposta, le certezze, le congetture, e le scelte, ognuna delle quali potrebbe contribuire in maniera differenziale ai processi legati alla ricompensa.

Nessuno studio di imaging funzionale (fMRI) sul GAP ha finora analizzato i correlati neurali delle diverse fasi di elaborazione della vincita e della perdita, e ciò ha limitato la nostra capacità di comprendere le fluttuazioni temporali attribuibili ad alcuni aspetti dell'elaborazione dell'incentivo nel gioco d'azzardo patologico. Un test fMRI ampiamente utilizzato per indagare sulla ricompensa monetaria è il Monetary Incentive Delay Task (MIDT), che consente di analizzare sintatticamente le fasi anticipatoria e dell'outcome (8,11,12,15,29,30). Il test

è stato recentemente modificato per riuscire a modellizzare due fasi anticipatorie diverse, legate rispettivamente alla prospettiva (A1) e all'attesa della notifica (A2) di una ricompensa o di una perdita (18). Questa versione del compito MIDT consente una efficace distinzione tra processi anticipatori e processi di scelta e analizza in maniera più puntuale l'attività neurale associata alle richieste e preparazione motorie. In questo senso, il compito modificato fornisce uno schema ordinato per analizzare i substrati neurobiologici sottesi a taluni aspetti specifici dell'elaborazione della ricompensa e della perdita nel GAP. Sulla scorta di quanto già noto in merito al reclutamento dello striato ventrale e della vmPFC durante, rispettivamente, le fasi di anticipazione della ricompensa e di risposta agli esiti, e tenendo conto della diminuita attivazione di queste regioni nei giocatori patologici durante il gioco simulato, abbiamo postulato che il gruppo dei soggetti GAP avrebbe mostrato al test MIDT un'attivazione relativamente ridotta durante le fasi A1 e A2 e una relativa diminuzione dell'attivazione della vmPFC durante l'esito finale. Alla luce del ruolo svolto dall'insula nell'assunzione di rischi finanziari e nella previsione delle perdite (23), abbiamo ipotizzato un'attività insulare relativamente ridotta durante l'elaborazione della perdita nei giocatori patologici. Infine, tenuto conto dell'analogo contributo neurologico nella dipendenza da sostanze e non (1-7), nonché dei risultati nell'alcolismo (8), abbiamo formulato l'ipotesi che l'attività dello striato ventrale nel corso della fase anticipatoria potesse evidenziare una correlazione inversa con il livello di impulsività auto riferito dai giocatori patologici.

Tabella 1 - Caratteristiche dei soggetti giocatori patologici (PG) e dei soggetti di controllo (CC).

	PG (n=14)	CC (n=14)	Test statistici
Maschi/Femmine	10/4	10/4	
Attualmente fumatori	6	2	$X^2=4,76$, $df=1$, $p<0,05$
Età (DS)	35,8 (11,7)	37,1(11,3)	NS
IQ – Shipley (DS)	102,8 (12,4)	106,5 (13,2)	NS
SOGS (DS)	12,6 (3,5)	0,3 (0,6)	$F(1,26)= 169,28$, $p<0,001$
BIS-11 Punteggio Totale (DS)	68,07 (12,26)	59,13 (12,08)	$F(1,25)=3,64$, $p=0,1$
Componente Attenzione (DS)	16,36 (4,47)	13,92 (3,889)	$F(1,25)=2,27$, $p=0,1$
Componente motoria (DS)	25,14 (4,54)	22,52 (4,24)	$F(1,25)=2,41$, $p=0,1$
Componente Assenza di Pianificazione (DS)	26,57 (5,45)	22,69 (5,19)	$F(1,25)=3,58$, $p=0,1$

BIS-11, Barratt Impulsivity Scale, versione 11; CC, soggetti di controllo; IQ, quoziente di intelligenza; GAP giocatore patologico; SD, deviazione standard; SOGS, South Oaks Gambling Screen.

2. Materiali e metodi

Allo studio hanno partecipato 14 soggetti che rispondevano ai criteri di GAP e 14 soggetti di controllo (CC) (i dati demografici e le valutazioni auto-riferite sono indicati nella Tabella 1). Le caratteristiche del campione sono descritte in maggiore dettaglio nel Supplemento 1. Tutti i partecipanti salvo un soggetto di controllo sono stati valutati in base alla scala dell'impulsività di Barrett, versione 11 (BIS-11) (31). La BIS-11 rappresenta una misura affidabile dell'impulsività, che include una serie di sottoscale relative alla componente motoria, all'attenzione e all'assenza di pianificazione (31). L'esame tossicologico delle urine,

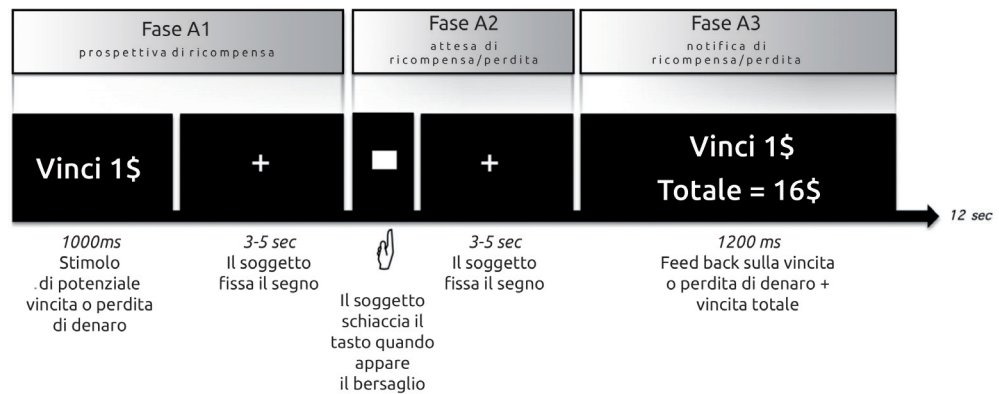
Soggetti
partecipanti

eseguito al momento della scansione, ha confermato che tutti i soggetti non avevano fatto uso di sostanze illecite. Tutti i partecipanti hanno sottoscritto un modulo di consenso informato, e lo studio è stato approvato dal Comitato etico di Yale (Yale Human Investigations Committee).

Monetary Incentive Delay Task

Tutti i partecipanti hanno completato il test MIDT (Figura 1). Il compito e i metodi sperimentali utilizzati sono stati descritti in altra sede (18) e nel Supplemento 1.

Figura 1 - Test di incentivo monetario (MIDT-Monetary Incentive Delay Task) nella versione modificata di Knutson (11), descritta in Andrews (18). Il partecipante visualizza innanzitutto uno stimolo che segnala la potenziale vincita o perdita di denaro e successivamente fissa lo sguardo sul segno + (fase di prospettiva di ricompensa; A1). Successivamente, nella fase (A2) di anticipazione della ricompensa/perdita, appare un bersaglio. Il partecipante vince (o evita di perdere) denaro schiacciando un tasto prima che il bersaglio scompaia. A questo punto il partecipante aspetta il feedback del sistema che gli notificherà se ha superato o fallito la prova (A2) e l'ammontare totale della vincita. Il grado di difficoltà del compito (lunghezza del tempo di visualizzazione del bersaglio) dipende dai tempi di reazione registrati durante una sessione pratica preliminare alla scansione, ed è calcolato in modo tale che il partecipante possa superare il ~ 66% delle prove.



Acquisizione e analisi dei dati fMRI

Per l'acquisizione delle immagini è stato utilizzato uno scanner Siemens da 3 Tesla (Trio; Siemens AG, Erlangen, Germania), presso il Centro di Risonanza Magnetica della School of Medicine dell'Università di Yale. Ulteriori dettagli sulle tecniche di acquisizione e analisi delle immagini sono reperibili nel Supplemento 1. Le immagini funzionali sono state preelaborate mediante SPM5 (Wellcome Functional Imaging Laboratory, Londra, Regno Unito), normalizzate in base al template del Neurological Institute di Montreal e sottoposte a smoothing con filtro FWHM da 6mm. La modellazione di primo livello è stata eseguita mediante regressione robusta (32) per ridurre al minimo l'influenza di valori devianti. Come regressori supplementari non d'interesse sono stati inclusi i parametri di movimento e del filtro high-pass. Per l'analisi degli effetti di secondo livello casuali è stato usato il pacchetto analitico Neuroelf. La correzione per confronti multipli è stata eseguita con simulazione Monte-Carlo (AlphaSim), con sogliatura combinata voxelwise e cluster, per arrivare a una soglia di errore familywise del 5%. Per esaminare gli effetti del compito sull'attivazione cerebrale, è stata eseguita un'analisi a contrasto su: 1) l'anticipazione di un guadagno monetario vs l'anticipazione di nessun outcome monetario, per le fasi A1 e A2 (rispettivamente A1Win e A2Win); 2) l'anticipazione di una perdita monetaria vs nessun outcome monetario, per le fasi A1 e A2 (rispettivamente A1Loss and A2Loss); 3) vincita vs outcome neutro (OCWin); e 4) perdita vs outcome neutro (OCLoss). Per valutare le differenze di gruppo,

abbiamo confrontato l'attività nei soggetti giocatori patologici e nei soggetti di controllo, durante A1Win, A2Win, OCWin, A1Loss, A2Loss, e OCLoss, in una serie di t-test.

Considerato il volume limitato dello striato ventrale e i dati già disponibili sul coinvolgimento di quest'area cerebrale nell'elaborazione della ricompensa e sulla patofisiologia del GAP, e valutati i risultati dell'MIDT, si è scelto lo striato ventrale (VS) come regione di interesse (ROI) a priori. Il ROI è stato definito e localizzato in base ai dati sull'elaborazione della ricompensa di Breiter (34). Per ciascun soggetto è stata estratta l'attività da una regione (ROI) sferica di 3mm di raggio (123 voxel strutturali da 1 x 1 x 1 mm) per calcolare la variazione percentuale media del segnale BOLD (Mean Blood Oxygen Level-Dependent).

Successivamente, in entrambi i gruppi sperimentali è stata esaminata l'attività durante le fasi anticipatorie, mediante analisi di varianza ANOVA in SPSS, versione 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois). Mediante correlazioni di Pearson, infine, è stata analizzata la relazione tra impulsività e attività nella regione di interesse striatale, durante le fasi di anticipazione di una vincita e di una perdita [(stimoli legati alla vincita (win cues) > stimoli neutri (neutral cues); stimoli legati alla perdita (loss cues) > stimoli neutri (neutral cues)] durante A1 e A2.

3. Risultati

Dalle ripetute analisi ANOVA ad una via sulle risposte comportamentali durante la scansione non sono emerse significative differenze di gruppo relativamente a guadagni, tempi di reazione, percentuali di vincita in base alle diverse condizioni di incentivazione (tutti $p > 0,05$; cfr Supplemento 1).

Comportamento
durante la
scansione

A1Win. I confronti rispetto all'attività neurale durante la fase A1Win hanno indicato una significativa riduzione dell'attività nei giocatori patologici rispetto al gruppo di controllo, nella corteccia prefrontale media (mPFC), con estensione nella ventro mediale (vmPFC) e nella cingolata anteriore, fino all'interno dello striato ventrale (Tabella 2, Figura 2A) e un altro cluster nel giro frontale inferiore sinistro. Viceversa, l'attività nel precuneo medio risultava relativamente aumentata nel gruppo dei giocatori rispetto ai controlli.

Differenze di
gruppo

A1Loss. Differenze di gruppo analoghe sono state osservate durante la fase A1Loss, associata alla prospettiva di perdere del denaro. Rispetto al gruppo dei controlli, i giocatori patologici hanno mostrato un'attività ridotta nella mPFC sinistra e nel giro frontale inferiore sinistro, estesa ventralmente fino al cingolo anteriore, nonché nel giro frontale anteriore sinistro, estesa fino all'insula (Tabella 2). Lo stesso pattern si manifestava nello striato ventrale sinistro, esteso fino alla vmPFC (Figura 2B).

A2Win. Durante la fase A2Win, le differenze di gruppo riguardavano la vmPFC sinistra, estendendosi fino allo striato (Tabella 2, Figura 2C). La differenza consisteva in una relativa riduzione dell'attività nel gruppo dei giocatori patologici.

A2Loss. Durante la fase A2Loss non si registravano differenze significative tra i due gruppi.

OCWin. Durante la fase OCWin, si osservava una riduzione dell'attività nel gruppo dei giocatori patologici, a livello della vmPFC destra, estesa dorsalmente attraverso il cingolo anteriore e medialmente fino alla mPFC (Figura 2D). Un'altra differenza tra i gruppi riguardava il cingolo posteriore sinistro, con estensione ventrale verso la circonvoluzione ippocampale (Tabella 2).

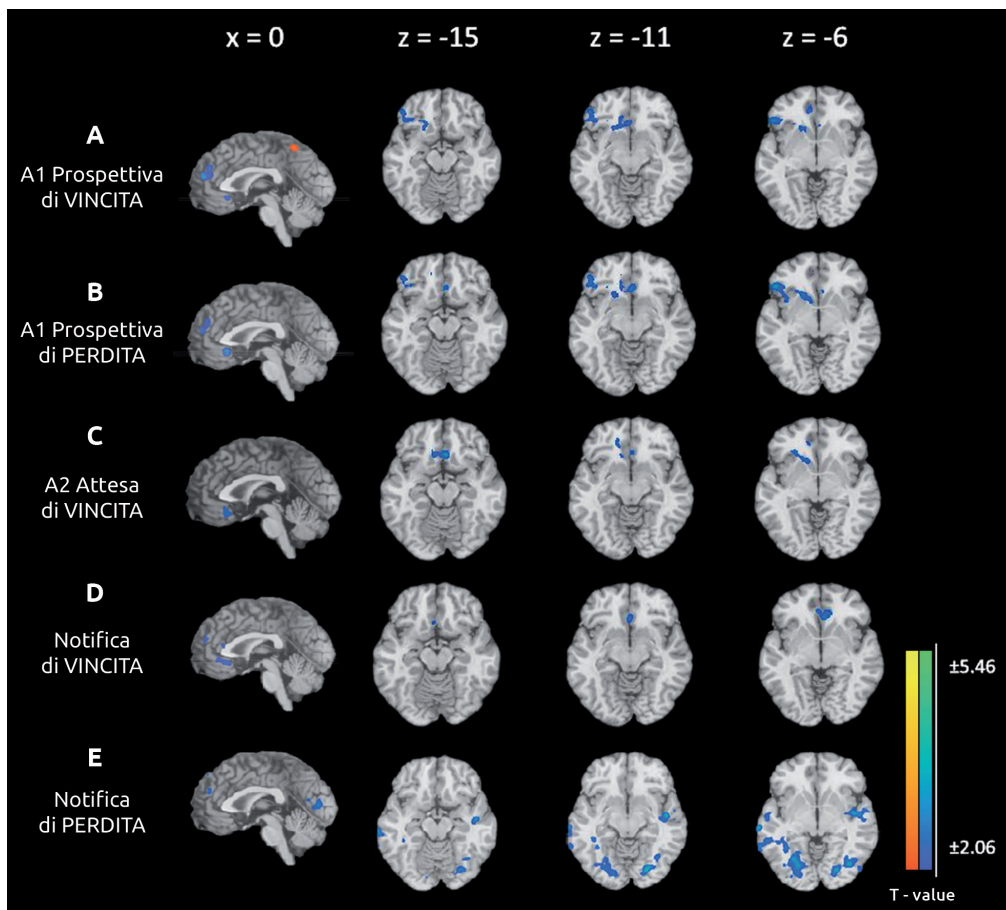
Tabella 2 - Differenze di gruppo durante le prove MIDT.

Fase MIDT	Struttura	BA	S/D	Coordinate MNI				Valore F/t
				X	Y	Z	K	
A1 Vincita	mPFC/vmPFC/ACC/ striato ventrale	9/10/24	S	-9	45	24	348	-4,92
	Giro frontale inferiore	45	S	-51	27	6	110	-3,70
	Precuneo	7	S	3	-54	54	47	3,22
A1 Perdita	mPFC/ACC	9	S	-12	45	21	142	-4,48
	Giro frontale inferiore/ insula	45/47	S	-51	30	-6	107	-4,05
	Striato ventrale/ vmPFC	10/11/25	S	-18	18	-6	103	-3,84
	ROI: Striato ventrale	-	D	10	12	-11	123	$F(1,26)=4,91$
A2 Vincita	vmPFC/Striato ventrale	11	D/S	3	24	-15	99	-4,10
	ROI: Striato ventrale	-	D	10	12	-11	123	$F(1,26)=4,72$
A2 Perdita	ROI: Striato ventrale	-	S	-10	12	-11	123	$F(1,26)=4,57$
Outcome di vincita	mPFC/ACC/vmPFC	9/32/24/10	S/D	9	33	-3	238	-4,03
	Cingolo posteriore/ ippocampo	30	S	-18	-51	9	119	-3,83
Outcome di perdita	Giro temporale superiore/insula	22	D	48	-9	-9	116	-4,65
	Giro occipitale medio/ cingolo posteriore/ cuneo	18	D	24	-81	54	806	-4,39
	Lobo parietale superiore	7	D	27	-57	39	230	-4,29
	Giro precentrale	6	S	-60	0	3	110	-4,24
	Giro temporale medio/ superiore/ insula	37	S	-42	-60	45	367	-4,16
	Giro frontale superiore	8	S	-18	18	48	353	-3,49
	Giro frontale superiore	8	S	-6	48	12	148	-3,39
	Giro frontale medio	10	D	21	60	-11	120	-3,19
ROI: Striato ventrale	-	S	-10	12		123	$F(1,26)=4,35$	

A1 prospettiva di ricompensa; A2 attesa di ricompensa/perdita; ACC corteccia cingolata anteriore; BA area di Brodmann; S sinistra; MIDT Monetary Incentive Delay Task; MNI Montreal Neurological Institute; mPFC corteccia prefrontale media; D destra; ROI regione di interesse; vmPFC corteccia prefrontale ventro mediale.

OCLoss. Le prove di perdita, rispetto all'esito neutro, erano caratterizzate da una ridotta attivazione nel gruppo GAP, in numerose regioni (Tabella 2, Figura 2, Figura S2 del Supplemento 1), tra le quali il giro temporale superiore con estensione nell'insula, il giro occipitale destro con estensione nel giro linguale, il cuneo e il cingolo posteriore, il lobo parietale superiore destro, il giro precentrale sinistro e, all'interno di un ampio cluster, nel giro temporale medio sinistro con estensione nelle aree temporale e insulare superiori. Riduzioni più marcate dell'attività venivano osservate nel gruppo dei giocatori patologici nel giro medio e superiore sinistro e nella mPFC bilaterale.

Figura 2 - Differenze di gruppo misurate nell'area frontostriale ventrale in base al test MIDT (PG e CC). Le mappe di attivazione delle aree cerebrali indicano le differenze rilevate nel gruppo dei giocatori patologici rispetto al gruppo dei soggetti di controllo durante: (A) la fase di prospettiva di ricompensa (A1), associata alla prospettiva di vincita monetaria. Le mappe evidenziano differenze significative nella corteccia prefrontale ventro mediale (vmPFC), nella corteccia prefrontale media (mPFC) e nel precuneo ($x=0$), nella corteccia prefrontale ventrale e laterale (PFC) ($z=-15, -11, -6$), e nello striato ventrale ($z=-11, -6$); (B) la fase di perdita A1, associata alla prospettiva di perdita monetaria. Le mappe evidenziano differenze significative nella vmPFC e nella mPFC ($x=0$), nella PFC ventrale e laterale ($z=-15, -11, -6$), nello striato ventrale ($z=-11, -6$), e nell'insula sinistra ($z=-6$); (C) la fase di vincita A2, associata all'attesa di una vincita di denaro. Le mappe evidenziano differenze significative nella vmPFC ($x=0; z=-15, -11, -6$) e nello striato ventrale ($z=-11, -6$); (D) la fase di outcome (OC) di vincita, associata all'ottenimento di una ricompensa monetaria. Le mappe evidenziano differenze significative nella mPFC e nella vmPFC ($x=0$), vmPFC ($z=-15, -11, -6$), e nello striato ventrale ($z=-11, -6$); (E) la fase di outcome (OC) di perdita, associata al conseguimento di una perdita monetaria. Le mappe evidenziano differenze significative nella PFC mediale e nel giro occipitale medio ($x=0, z=-15, -11$), nel giro temporale superiore ($z=-15, -11, -6$), nel giro temporale medio ($z=-11, -6$), e nell'insula ($z=-11, -6$). Per tutte le mappe di contrasto è stata adottata una soglia a un livello non corretto di $p = 0,05$, corretta (metodo two-tailed) per errore familywise a $p=0,05$ con una soglia di cluster pari a 91. In blu sono indicate le aree in cui i giocatori patologici mostrano un'attivazione relativamente ridotta, in rosso le aree in cui i soggetti PG evidenziano un aumento relativo dell'attivazione. Per le sezioni assiali, il lato destro del cervello è localizzato a destra.



Ripetute analisi ANOVA ad una via, dirette a valutare le differenze di gruppo nello striato ventrale destro, hanno rivelato differenze significative durante le fasi A1Loss [$F(1,26) = 4,91, p < 0,05$], A2Win [$F(1,26)=4,72, < 0,05$], e A2Loss [$F(1,26) = 5,12, p < 0,05$]. Differenze di gruppo sono state osservate anche nello striato ventrale destro durante le fasi A2Loss [$F(1,26) = 4,57, p < 0,005$] e OCLoss [$F(1,26)=4,35, p = 0,05$]. La verifica delle varianze ha evidenziato in tutti i casi una diminuzione relativa di attivazione nel gruppo dei giocatori patologici.

Analisi delle regioni di interesse

Correlazioni tra impulsività e attesa della ricompensa

Nella Tabella 1 sono elencati i punteggi totali dell'impulsività secondo la scala e le sottoscale di Barratt, versione 11. Al fine di testare la nostra ipotesi in merito ad impulsività e attività nello striato ventrale, ipotesi che si fondava sui precedenti risultati degli studi sull'alcoldipendenza, sono state calcolate le correlazioni di Pearson tra l'attività nelle ROI durante le fasi di attesa e i punteggi della BIS-11. Nel gruppo GAP, durante la fase A2Win, l'attivazione dello striato ventrale sinistro si correlava inversamente con i punteggi ottenuti nella sottoscala motoria di Barratt ($r=-0,55$, $p<0,05$), mentre lo striato ventrale destro presentava una correlazione inversa con i punteggi totali della BIS-11 ($r=-0,63$, $p<0,05$) e i livelli di attenzione ($r=-0,76$, $p<0,01$) durante la fase A2Loss. Non sono state registrate altre correlazioni significative tra VS e punteggi BIS-11 nelle altre fasi anticipatorie per entrambi i gruppi (cfr. Tabella S2 e Figura S1 nel Supplemento 1).

4. Discussione

Coerentemente con le ipotesi di partenza dello studio i soggetti GAP, confrontati con i soggetti di controllo, esprimevano una ridotta attivazione dello striato ventrale durante la fase di attesa della ricompensa, una ridotta attivazione della vmPFC durante la fase di ottenimento della ricompensa, e una ridotta attivazione dell'insula durante il conseguimento di una perdita. Tuttavia, quando questi pattern si estendevano alle vincite e alle perdite di gioco, risultavano essere meno fase-specifici di quanto gli autori dello studio avessero ipotizzato, dimostrando di coinvolgere altre regioni cerebrali. Come ipotizzato, l'attività striato ventrale è risultata inversamente correlata alle misure di impulsività durante la fase A2Win nel gruppo dei giocatori patologici.

Nei paragrafi che seguono vengono analizzate le possibili implicazioni clinico-biologiche di queste osservazioni, in riferimento a ciascuna area cerebrale coinvolta.

Differenze di gruppo nell'attivazione della corteccia prefrontale ventrale mediale (vmPFC)

Il gruppo dei giocatori patologici ha evidenziato un'attività relativamente ridotta nelle aree sovrapposte della vmPFC, durante la fase di previsione iniziale corrispondente alla imminente possibilità di vincere (A1Win) o di perdere (A1Loss) del denaro, e nella fase di attesa corrispondente alla possibilità di vincere (A2Win; Figura 2A-C). Analoghe differenze sono state osservate nel corso delle prove di vincita e perdita nella fase A1, coinvolgendo aree sovrapposte della mPFC (compresa la vmPFC), dello striato ventrale e del giro frontale inferiore sinistro. Questi risultati dimostrano la presenza di una significativa riduzione del reclutamento delle aree cerebrali implicate nella codifica dei valori, dell'anticipazione della ricompensa e del controllo degli impulsi (11,12,29,35-37) nel gruppo dei giocatori patologici. Una minore attività durante le fasi di attesa nel gruppo GAP è indicativa di alterazioni nella capacità di segnalare e integrare il valore a breve termine di uno stimolo incentivante. Questi risultati hanno implicazioni significative, in quanto l'integrazione dei valori può influenzare la scelta; infatti, nella popolazione sana, il reclutamento della vmPFC durante il giudizio affettivo è associato al processo decisionale adattivo (38,39). Ne consegue che un reclutamento ridotto della vmPFC può contribuire a decisioni meno adattive in campo monetario.

Si ritiene che la vmPFC svolga un ruolo nell'integrare e tenere aggiornate le informazioni sui processi esecutivi, provenienti dalle aree della corteccia prefrontale dorsolaterale, mediante le informazioni di natura affettiva derivanti dalle regioni dell'insula e del cingolo, registrando in tal modo l'emergere di contingenze di stimolo che potrebbero essere utiliz-

zate per prevedere le conseguenze future (35,40). Nel test MIDT un aumento dell'attività della vmPFC, così come di quella del cingolo posteriore, registrato in corrispondenza di un'attesa di ricompensa, suffraga l'ipotesi che queste aree svolgano un ruolo nel monitoraggio degli esiti monetari (12). Nel presente studio, una diminuita attività della vmPFC e del cingolo posteriore durante la fase di esito di un trial vincente, nel gruppo dei giocatori patologici, suggerisce possibili deficit legati alla capacità di segnalazione delle contingenze di rinforzo. Un'attività relativamente ridotta della vmPFC nel gruppo dei giocatori patologici, in concomitanza con l'attesa e il conseguimento di vincite e perdite, sembrerebbe pertanto indicare una ridotta capacità di integrare quelle informazioni incentivanti che potrebbero essere utilizzate per indirizzare il comportamento successivo. Tale conclusione è coerente con i risultati ottenuti nel GAP in riferimento agli stili di risposta perseveranti, ai deficit decisionali dipendenti dalla funzionalità e dalla ridotta attivazione della vmPFC (41–43) durante le simulazioni di gioco (3), il controllo cognitivo (21), l'esposizione agli stimoli legati al gioco (2) e il processo decisionale (4).

Nel loro complesso, questi risultati fanno ritenere che una ridotta attività della vmPFC costituisca un'importante caratteristica neurale del gioco d'azzardo patologico in un'ampia gamma di processi cognitivi.

La vmPFC si collega in modo diretto con lo striato ventrale, prevalentemente con il nucleo accumbens, una regione fortemente coinvolta nell'elaborazione della ricompensa, in particolar modo per quel che concerne i cambiamenti dello stato affettivo e i comportamenti diretti ad uno scopo (44–46). L'aver osservato risposte striatali relativamente ridotte nei soggetti GAP, durante le fasi anticipatorie e di outcome, conferma il riscontro di una ridotta attività striatale negli stessi soggetti durante una sessione di gioco simulato o un compito congetturale (3). Una diminuita attività striatale è stata osservata in tutte le fasi anticipatorie (A1Win, A1Loss, A2Win, e A2Loss) (Figura 2A–C, Tabella 2). L'elaborazione delle anticipazioni potrebbe riguardare alcuni aspetti legati alla prospettiva e alle relative motivazioni, come l'aspettativa di lavorare per vincere o per evitare una perdita e la previsione di una perdita o vincita potenziale. Nel tentativo di riuscire a modellizzare queste fasi in modo più accurato di quanto abbiano fatto studi precedenti, il disegno sperimentale del nostro studio ha previsto un modello di entrambe le fasi anticipatorie A1 e A2, in cui quest'ultima segue la risposta motoria. I dati comportamentali non indicano differenze di gruppo nei tempi di risposta o nel numero di congetture corrette, e questo fa ritenere che le differenze di gruppo riscontrate a livello di attivazione striatale possano rispecchiare le differenze nell'elaborazione dell'anticipazione, piuttosto che richieste o prestazioni di tipo motorio.

La ridotta attività striatale nei soggetti GAP, durante le fasi di attesa sia di vincita che di perdita, suggerisce la presenza di un sistema di ricompensa ipoattivo in risposta ad incentivi di natura monetaria e di possibili difficoltà nel soddisfare le aspettative di ricompensa. Lo striato ventrale contribuisce anche all'apprendimento delle differenze temporali durante l'elaborazione di tipo avversivo, in base a cui risultati diversi da quelli attesi sono segnalati attraverso l'attività striatale (47). Nel presente studio, una ridotta risposta dello striato ventrale alla perdita nei giocatori patologici potrebbe implicare un risultato inatteso. Unitamente al dato sulla ridotta attività della vmPFC, queste osservazioni contribuiscono a confermare l'idea che la presenza di un sistema frontostriale ipo-responsivo costituisca una circostanza di grande rilevanza per il GAP.

Differenze di gruppo nell'attivazione dello striato ventrale

Differenze di gruppo nell'attivazione dell'insula

Rispetto al gruppo di controllo, i soggetti GAP hanno evidenziato un'attività ridotta dell'insula anteriore, durante la fase A1Loss (associata alla prospettiva di perdere del denaro) e durante la fase di perdita (OCLoss). Nella popolazione sana, la rappresentazione di valori avversivi comporta il reclutamento dell'insula anteriore, al pari dell'elaborazione dell'incertezza e delle scelte azzardate (48–50). L'insula anteriore contribuisce alla previsione di perdita, in quanto l'attivazione di questa regione è predittiva del passaggio da scelte più azzardate a scelte più prudenti, durante l'assunzione del rischio finanziario (23,49). I soggetti con lesioni insulari tendono a scommettere di più durante i compiti di gioco, puntando somme più elevate e dimostrandosi incapaci di modificare il comportamento di gioco quando crescono le probabilità di perdita (51).

In questo studio il riscontro di una ridotta attività insulare nei giocatori patologici, in una fase in cui si prospetta una perdita di denaro, potrebbe essere correlato a un'alterazione del meccanismo di segnalazione della prospettiva di perdita. Nei soggetti sani, l'aumento dell'attività insulare in corrispondenza di un'anticipazione di perdita al test MIDT, potrebbe indicare che il soggetto sta imparando a evitare perdite future, suggerendo così che il segnale di previsione di perdita possa rappresentare un marker importante per il comportamento di evitamento adattativo (52). Una più intensa attività dell'insula, associata alla funzione corticale prefrontale ventro laterale, sembrerebbe segnalare una modifica nel contesto di ricompense di vario genere (53), coerentemente con l'idea che l'insula contribuisca ad integrare i segnali omeostatici con le esperienze precedenti, promuovendo scelte e processi decisionali di tipo adattativo (24,25,54). Ne consegue che l'attività insulare ridotta, osservata nel gruppo dei giocatori patologici durante la prospettiva di perdita, potrebbe indicare una riduzione del segnale informativo legato alla previsione e al monitoraggio delle perdite, e potrebbe sfociare nell'incapacità di adeguare il comportamento di gioco o di evitare i rischi.

L'alterata consapevolezza enterocettiva dovuta ad un ottundimento dell'attività insulare, in particolare durante l'elaborazione delle perdite, potrebbe correlarsi nei giocatori patologici a processi cognitivi e comportamentali clinicamente rilevanti, quali l'inseguimento della perdita e distorsioni cognitive che inducono una eccessiva sicurezza o l'illusione del controllo (55,56). I risultati del nostro studio confermano l'importanza e il ruolo di un'attività insulare alterata nella popolazione GAP durante l'elaborazione della perdita, e suggeriscono meccanismi neurali che potrebbero sottendere a una scarsa capacità di valutazione del rischio. Nella comparazione con il gruppo di controllo, un'attività insulare ridotta era già stata notata in precedenza nei soggetti GAP, durante l'esposizione iniziale a stimoli legati al gioco e in un'area di sovrapposizione nei cocainomani, di fronte a stimoli legati alla cocaina (6). Una ridotta attività insulare ha anche rilevanza clinica, in quanto l'attivazione di questa regione durante un compito decisionale è predittiva dell'intervallo di tempo che potrebbe intercorrere tra la prossima recidiva nei soggetti con dipendenza da sostanze (57). Nel complesso, la rilevanza dell'insula ai fini della segnalazione di stimoli avversivi ha fatto avanzare l'ipotesi che quest'area costituisca un importante bersaglio terapeutico, sia per i giocatori patologici che per i soggetti affetti da dipendenza da sostanze (54,58).

Attivazione cerebrale e impulsività

In linea con i risultati degli studi sull'alcolismo, gli autori hanno osservato una relazione inversa tra l'attività dello striato e le misure dell'impulsività nel gruppo dei soggetti GAP, mentre l'analisi del cervello in toto chiamava in causa una gamma più ampia di aree corticostriatali. Come nel caso dei soggetti alcolodipendenti, punteggi più elevati sulla sottoscala motoria della BIS-11 risultavano inversamente correlati con l'attività dello striato ventrale nei giocatori patologici, durante l'anticipazione della ricompensa (8). Tuttavia, contraria-

mente a quanto avvenuto per lo studio sull'alcolismo, in questo studio si è scelto di modellizzare separatamente la fase della prospettiva (A1) e dell'attesa della notifica (A2), collegando in tal modo il dato sull'impulsività in modo più specifico con la fase A2 dell'elaborazione. Anche un altro studio MIDT, che aveva modellizzato separatamente le fasi A1 e A2, aveva trovato una correlazione negativa tra l'attività dello striato ventrale e l'impulsività durante la fase A2, in soggetti con un'anamnesi familiare positiva per alcolismo (18). I nostri risultati pertanto prestano ulteriore sostegno all'ipotesi che la prospettiva e l'attesa di ricompensa/perdita siano associate a specifiche fasi neurali, ed evidenziano una volta di più le somiglianze esistenti tra i soggetti a rischio e quelli che già hanno sviluppato una dipendenza, sotto il profilo del rapporto tra impulsività e attività dello striato ventrale durante la fase di anticipazione della ricompensa.

Lo studio ha anche confermato la presenza di correlazioni inverse, durante la fase A2Loss, tra l'attività ventro striatale e i punteggi espressi sia sulla scala totale BIS-11 che sulla sottoscala BIS-11 per la valutazione dell'attenzione, suggestive di una ridotta responsività VS-correlata all'anticipazione di una perdita, in concorrenza con una elevata impulsività. È da notare che tutte le correlazioni VS sono emerse durante la fase A2 (anziché A1), evidenziando così l'esistenza nel GAP di una relazione specifica tra impulsività e attività VS durante l'attesa della notifica, anziché durante la fase della prospettiva, del processo di elaborazione di ricompensa e perdita. Evidenze riferite a soggetti esenti da dipendenze suggeriscono non soltanto che la sensibilità individuale nei confronti dell'entità della futura ricompensa si riflette in maniera proporzionale nell'attivazione dello striato ventrale, ma anche che un aumento del livello di impulsività è inversamente legato alla diminuita risposta del VS (11,59). Nel loro insieme, i dati indicano che una minore responsività dello striato ventrale durante l'elaborazione della ricompensa e della perdita nei giocatori patologici possa riflettersi in una maggiore impulsività e possa influire sul processo decisionale e/o sui comportamenti di ricerca della ricompensa legati al GAP.

Le correlazioni del cervello in toto collegavano l'impulsività alle altre regioni corticostriatali, compresa la vmPFC e l'insula, durante le fasi anticipatorie. È da rilevare che l'impulsività si correla negativamente con l'attività del cingolo anteriore nelle fasi A2Win e A2Loss. Considerato che il cingolo anteriore contribuisce ad evitare la perdita durante il gioco (26), il dato suggerisce che l'impulsività possa influire sul gioco eccessivo, attraverso meccanismi del cingolo legati all'elaborazione della ricompensa e della perdita. In futuro, la ricerca dovrebbe cercare di approfondire ulteriormente queste correlazioni, essendo l'impulsività già stata collegata ad aspetti clinicamente rilevanti del GAP e di un suo possibile trattamento. In uno studio clinico randomizzato sulla paroxetina, i livelli di impulsività auto riferiti si correlavano con la gravità del problema del gioco all'inizio della terapia, e le modifiche del livello di impulsività si correlavano con le modifiche della gravità del GAP durante il trattamento (60). In uno studio open-label sulla memantina, i soggetti GAP differivano dai controlli all'inizio, ma non alla fine della terapia, relativamente alla misura comportamentale dell'impulsività motoria, valutata con il compito stop-signal task (61). Dunque, l'impulsività potrebbe rappresentare un importante bersaglio terapeutico per il GAP. Alla luce del rapporto esistente tra impulsività e attivazione dello striato ventrale durante l'elaborazione della ricompensa e della perdita, i farmaci che agiscono sulla funzione striatale e la cui efficacia sul GAP sia suffragata da dati affidabili (es. gli antagonisti degli oppioidi come il naltrexone, il nalmeffene e gli agenti glutamatergici come la n-acetilcisteina, [62–64]) potrebbero esercitare la loro azione attraverso una riduzione dell'impulsività e una normalizzazione della funzione striatale. Si tratta di un'ipotesi che esige una verifica diretta, in modo particolare se si considera l'ampia varietà di associazioni corticostriatali con l'impul-

sività che caratterizza una patologia come il GAP.

5. Punti di forza, Limiti e Direzioni Future

Gli studi che in precedenza si sono occupati della ricompensa monetaria nel GAP non hanno analizzato le fasi specifiche del processo di elaborazione, che possono contribuire in maniera differenziale allo sviluppo della patologia, e i relativi aspetti di rilevanza clinica. Il presente studio rappresenta il primo tentativo di indagare nel GAP le diverse fasi di elaborazione della perdita e della ricompensa legate alla prospettiva, all'attesa e alla notifica. Inoltre, rispetto alla ricerca sulla dipendenza da sostanze, in cui le modifiche cerebrali possono essere attribuite agli effetti di un farmaco, l'utilizzo di una popolazione di giocatori patologici fornisce interessanti informazioni complementari.

Tuttavia il presente studio, malgrado comprenda soggetti partecipanti di entrambi i sessi, resta limitato dalle dimensioni del campione, che non sono tali da consentire un'analisi delle differenze di genere. Un altro punto di debolezza è rappresentato dal numero lievemente superiore di fumatori, nel campione di soggetti GAP e dall'inclusione di soggetti con pregresse malattie psichiatriche. Data la frequenza di comorbidità psichiatriche nel GAP, e in particolar modo del tabagismo (65), il campione selezionato risulta comunque rappresentativo della popolazione GAP generale. Tuttavia, ulteriori studi dovranno occuparsi di esaminare in modo diretto le influenze delle specifiche comorbidità.

Per quanto i risultati ottenuti si siano rivelati meno fase-specifici di quanto ipotizzato inizialmente, le aree cerebrali in cui sono state osservate delle differenze rappresentano le principali aree di proiezione del sistema dopaminergico mesocorticolimbico, in linea con il ruolo della dopamina nel processo di elaborazione della ricompensa (66,67). Malgrado la risonanza magnetica funzionale non consenta di correlare le modifiche dell'attività con neurotrasmettitori specifici, recenti studi congiunti di fMRI e PET sono riusciti a individuare un livello superiore di attività dopaminergica nelle aree corticali prefrontali, quando il soggetto in esame prevede e poi riceve una ricompensa monetaria (68). Ne consegue che il nostro riscontro di una ridotta attività nelle aree corticostriatali-limbiche potrebbe riflettere le differenze esistenti a livello della funzione dopaminergica, in quanto alterazioni funzionali del sistema striatale della dopamina sono state indicate anche dagli studi PET su giocatori patologici e su soggetti con dipendenza da sostanze (69–72). Il segnale della previsione di una ricompensa o di un errore all'interno dello striato ventrale e nella corteccia orbitofrontale è attenuato dalle alterazioni nella trasmissione della dopamina (73); di conseguenza, questo effetto del neurotrasmettitore sull'elaborazione neuronale potrebbe incidere sulla capacità dell'individuo di attribuire un valore agli stimoli, di anticipare gli eventi, e di imparare dal feedback negativo. In futuro sarà necessaria un'analisi diretta dei rapporti esistenti tra i correlati neurali della ricompensa e della perdita, nella loro relazione con la dopamina, e la funzione degli altri neurotrasmettitori, in riferimento ai problemi specifici del gioco d'azzardo patologico.

Comprendere in che modo il cervello stima il valore dell'incentivo ci fornirà un parametro aggiuntivo per l'analisi dei processi decisionali. L'idea che un processo decisionale adattivo sia promosso tramite l'attivazione di stati somatici e viscerali precedentemente associati ad una scelta vantaggiosa ha stimolato i ricercatori a cercare di individuare i substrati neurali dei segnali affettivi(15,74,75). Per citare un esempio, alla vmPFC e all'insula è stato attribuito un ruolo nella rappresentazione degli stati somatici e viscerali, soprattutto in

quanto tali aree risultano correlate con ad uno stato negativo di eccitazione, intensificando la propria attività in presenza di incentivi negativi o incerti (15,75,76). Collegando lo status organico del momento con i precedenti outcome esperienziali, queste aree cerebrali potrebbero inviare dei segnali anticipatori per indirizzare la presa di decisioni in situazioni di rischio (24,25,54,75). Ad ogni modo, il test MIDT non consente di analizzare in dettaglio tali meccanismi decisionali e saranno necessari ulteriori studi per approfondire la materia con particolare riferimento al GAP. Esperimenti futuri potrebbero, ad esempio, esaminare in maniera più approfondita le correlazioni esistenti tra attività dello striato ventrale e livello di impulsività, nei giocatori patologici che non presentano differenze significative rispetto ai controlli dal punto di vista del livello auto riferito di impulsività o dal punto di vista delle performance ottenute nell'esecuzione dei compiti sperimentali (magari attraverso l'adozione di campioni di maggiori dimensioni e/o misure comportamentali dell'impulsività). Per meglio comprendere gli stati enterocettivi associati al gioco d'azzardo, le future ricerche dovrebbero adottare approcci integrativi, che includano misure di tipo soggettivo, fisiologico, neurale e comportamentale, per calibrare le modifiche omeostatiche nel GAP. Inoltre, tali misure dovrebbero essere valutate in relazione all'outcome terapeutico e comprendere sia dati auto riferiti che dati comportamentali, che potrebbero presentare correlazioni differenziali con i comportamenti di dipendenza e con le strategie terapeutiche poste in atto (20,77).

6. Conclusioni

Nello studio qui presentato è stato utilizzato un test MIDT che consente l'analisi delle fasi di prospettiva, attesa ed esito, al fine di confrontare le risposte neurali in vista di ricompense o perdite monetarie. Sebbene i risultati ottenuti siano stati meno fase-specifici di quanto ipotizzato in origine, essi dimostrano che durante le fasi di prospettiva e di attesa che comportano vincite e perdite, i soggetti affetti da GAP evidenziano ipoattività a livello dei neurocircuiti deputati alla codifica del valore incentivante degli stimoli. In linea con i risultati degli studi sull'alcolismo, gli autori hanno osservato nei giocatori patologici una correlazione inversa durante la fase di attesa della ricompensa, tra livello di impulsività e attività dello striato ventrale. Questi dati confermano le analoghe alterazioni già rilevate nei neurocircuiti che mediano l'elaborazione anticipatoria sia nei soggetti affetti da GAP che in quelli con dipendenza da sostanze, e suggeriscono la presenza di un ruolo analogo dell'impulsività in queste correlazioni. Di conseguenza, la messa a punto di strategie terapeutiche per il GAP potrebbe puntare a normalizzare l'attività dei neurocircuiti mesocorticolimbici correlati al pensiero e al comportamento impulsivo.

Tradotto e riprodotto ad opera della redazione dall'originale versione in inglese pubblicata in *Biol Psychiatry*. 2012 Apr 15;71(8):749-57, con il permesso dell'Editore. Titolo originale: Diminished frontostriatal activity during processing of monetary rewards and losses in pathological gambling.

Bibliografia

1. Holden C (2010): Psychiatry. Behavioral addictions debut in proposed DSM-V. *Science* 327:935.
2. Potenza MN, Steinberg MA, Skudlarski P, Fulbright RK, Lacadie CM, Wilber MK, et al. (2003): Gambling urges in pathological gambling: A functional magnetic resonance imaging study. *ArchGenPsychiatry* 60:828–836.
3. 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* 8:147–148.
4. Tanabe J, Thompson L, Claus E, Dalwani M, Hutchison K, Banich MT (2007): Prefrontal cortex activity is reduced in gambling and nongambling substance users during decision-making. *HumBrainMapp* 28:1276–1286.
5. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ (2003): The addicted human brain: Insights from imaging studies. *J Clin Invest* 111:1444–1451.
6. Potenza MN (2008): Review. The neurobiology of pathological gambling and drug addiction: An overview and new findings. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:3181–3189.
7. Frascella J, Potenza MN, Brown LL, Childress AR (2010): Shared brain vulnerabilities open the way for non-substance addictions: Carving addiction at a new joint? *Ann N Y Acad Sci* 1187:294–315.
8. Beck A, Schlagenhaut F, Wustenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, et al. (2009): Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with impulsivity in alcoholics. *Biol Psychiatry* 66:734–742.
9. Crockford DN, Goodyear B, Edwards J, Quickfall J, el-Guebaly N (2005): Cue-induced brain activity in pathological gamblers. *Biol Psychiatry* 58:787–795.
10. Breiter HC, Aharon I, Kahneman D, Dale A, Shizgal P (2001): Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron* 30:619–639.
11. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D (2001): Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 21:RC159.
12. Knutson B, Fong GW, Bennett SM, Adams CM, Hommer D (2003): A region of mesial prefrontal cortex tracks monetarily rewarding outcomes: Characterization with rapid event-related fMRI. *Neuroimage* 18: 263–272.
13. Knutson B, Westdorp A, Kaiser E, Hommer D (2000): fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task. *Neuroimage* 12: 20–27.
14. McClure SM, York MK, Montague PR (2004): The neural substrates of reward processing in humans: The modern role of fMRI. *Neuroscientist* 10:260–268.
15. Knutson B, Greer SM (2008): Anticipatory affect: Neural correlates and consequences for choice. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:3771–3786.
16. Evenden JL (1999): Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)* 146:348–361.
17. Moeller F, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC (2001): Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry* 158:1783–1793.
18. Andrews MM, Meda SA, Thomas AD, Potenza MN, Krystal JH, Worhunsky P, et al. (2011): Individuals family history positive for alcoholism show functional magnetic resonance imaging differences in reward sensitivity that are related to impulsivity factors. *Biol Psychiatry* 69:675–683.
19. Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW (2011): Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron* 69:680–694.
20. Potenza MN, Sofuoglu M, Carroll KM, Rounsaville BJ (2011): Neuroscience of behavioral and pharmacological treatments for addictions. *Neuron* 69:695–712.
21. Potenza MN, Leung HC, Blumberg HP, Peterson BS, Fulbright RK, Lacadie CM, et al. (2003): An fMRI Stroop task study of ventromedial prefrontal cortical function in pathological gamblers. *Am J Psychiatry* 160:1990–1994.
22. Rao H, Mamikonyan E, Detre JA, Siderowf AD, Stern MB, Potenza MN, et al. (2010): Decreased ventral striatal activity with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25:1660–1669.
23. Kuhn CM, Knutson B (2005): The neural basis of financial risk taking. *Neuron* 47:763–770.
24. Paulus MP (2007): Decision-making dysfunctions in psychiatry—altered homeostatic processing? *Science* 318:602–606.
25. Paulus MP, Stein MB (2006): An insular view of anxiety. *Biol Psychiatry* 60:383–387.
26. Campbell-Meiklejohn DK, Woolrich MW, Passingham RE, Rogers RD (2008): Knowing when to stop: The brain mechanisms of chasing losses. *Biol Psychiatry* 63:293–300.
27. Clark L, Lawrence AJ, Astley-Jones F, Gray N (2009): Gambling near misses enhance motivation to gamble and recruit win-related brain circuitry. *Neuron* 61:481–490.
28. Hewig J, Kretschmer N, Trippe RH, Hecht H, Coles MG, Holroyd CB, Miltner WH (2010): Hypersensitivity to reward in problem gamblers. *Biol Psychiatry* 67:781–783.
29. Knutson B, Fong GW, Adams CM, Varner JL, Hommer D (2001): Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport* 12:3683–3687.
30. Wrase J, Schlagenhaut F, Kienast T, Wustenberg T, Bermanpohl F, Kahnt T, et al. (2007): Dysfunction of reward processing correlates with alcohol craving in detoxified alcoholics. *Neuroimage* 35:787–794.
31. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES (1995): Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. *J Clin Psychol* 51:768–774.
32. Kober H, Mende-Siedlecki P, Kross EF, Weber J, Mischel W, Hart CL, Ochsner KN (2010): Prefrontal-striatal pathway underlies cognitive regulation of craving. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:14811–14816.
33. Wager TD, Keller MC, Lacey SC, Jonides J (2005): Increased sensitivity in neuroimaging analyses using robust regression. *Neuroimage* 26:99–113.
34. Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, et al. (1997): Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 19:591–611.
35. Hare TA, Camerer CF, Rangel A (2009): Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system. *Science* 324:646–648.
36. Bechara A (2005): Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: A neurocognitive perspective. *Nat Neurosci* 8:1458–1463.
37. Berlin HA, Rolls ET, Kischka U (2004): Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in

- patients with orbitofrontal cortex lesions. *Brain* 127:1108–1126.
38. Knutson B, Rick S, Wimmer GE, Prelec D, Loewenstein G (2007): Neural predictors of purchases. *Neuron* 53:147–156.
 39. Northoff G, Grimm S, Boeker H, Schmidt C, Birmphohl F, Heinzel A, et al. (2006): Affective judgment and beneficial decision making: Ventromedial prefrontal activity correlates with performance in the Iowa Gambling Task. *Hum Brain Mapp* 27:572–587.
 40. Verdejo-Garcia A, Bechara A (2009): A somatic marker theory of addiction. *Neuropharmacology* 56(suppl 1):48–62.
 41. Cavedini P, Riboldi G, Keller R, D'Annunzi A, Bellodi L (2002): Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients. *Biol Psychiatry* 51:334–341.
 42. Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den Brink W (2005): Decision making in pathological gambling: A comparison between pathological gamblers, alcohol dependents, persons with Tourette syndrome, and normal controls. *Brain Res Cogn Brain Res* 23:137–151.
 43. Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den Brink W (2006): Neurocognitive functions in pathological gambling: A comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction* 101:534–547.
 44. Carlezon WA Jr, Wise RA (1996): Rewarding actions of phencyclidine and related drugs in nucleus accumbens shell and frontal cortex. *J Neurosci* 16:3112–3122.
 45. Haber SN, Knutson B (2010): The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 35:4–26.
 46. Ito R, Robbins TW, Everitt BJ (2004): Differential control over cocaine-seeking behavior by nucleus accumbens core and shell. *Nat Neurosci* 7:389–397.
 47. Delgado MR, Li J, Schiller D, Phelps EA (2008): The role of the striatum in aversive learning and aversive prediction errors. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:3787–3800.
 48. Critchley HD, Mathias CJ, Dolan RJ (2001): Neural activity in the human brain relating to uncertainty and arousal during anticipation. *Neuron* 29:537–545.
 49. Paulus MP, Rogalsky C, Simmons A, Feinstein JS, Stein MB (2003): Increased activation in the right insula during risk-taking decision making is related to harm avoidance and neuroticism. *Neuroimage* 19:1439–1448.
 50. Wager TD, Phan KL, Liberzon I, Taylor SF (2003): Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: A meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage* 19:513–531.
 51. Clark L, Bechara A, Damasio H, Aitken MR, Sahakian BJ, Robbins TW (2008): Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making. *Brain* 131:1311–1322.
 52. Samanez-Larkin GR, Hollon NG, Carstensen LL, Knutson B (2008): Individual differences in insular sensitivity during loss anticipation predict avoidance learning. *Psychol Sci* 19:320–323.
 53. Elliott R, Friston KJ, Dolan RJ (2000): Dissociable neural responses in human reward systems. *J Neurosci* 20:6159–6165.
 54. Xue G, Lu Z, Levin IP, Bechara A (2010): The impact of prior risk experiences on subsequent risky decision-making: The role of the insula. *Neuroimage* 50:709–716.
 55. Johansson A, Grant JE, Kim SW, Odlaug BL, Gostestam KG (2009): Risk factors for problematic gambling: A critical literature review. *J Gambl Stud* 25:67–92.
 56. Sacco P, Torres LR, Cunningham-Williams RM, Woods C, Unick GJ (2011): Differential item functioning of pathological gambling criteria: An examination of gender, race/ethnicity, and age. *J Gambl Stud* 27:317–330.
 57. Paulus MP, Tapert SF, Schuckit MA (2005): Neural activation patterns of methamphetamine-dependent subjects during decision making predict relapse. *Arch Gen Psychiatry* 62:761–768.
 58. Naqvi NH, Bechara A (2009): The hidden island of addiction: The insula. *Trends Neurosci* 32:56–67.
 59. Ballard K, Knutson B (2009): Dissociable neural representations of future reward magnitude and delay during temporal discounting. *Neuroimage* 45:143–150.
 60. Blanco C, Potenza MN, Kim SW, Ibanez A, Zaninelli R, Saiz-Ruiz J, Grant JE (2009): A pilot study of impulsivity and compulsivity in pathological gambling. *Psychiatry Res* 167:161–168.
 61. Grant JE, Chamberlain SR, Odlaug BL, Potenza MN, Kim SW (2010): Memantine shows promise in reducing gambling severity and cognitive inflexibility in pathological gambling: A pilot study. *Psychopharmacology (Berl)* 212:603–612.
 62. Grant JE, Kim SW, Hollander E, Potenza MN (2008): Predicting response to opiate antagonists and placebo in the treatment of pathological gambling. *Psychopharmacology (Berl)* 200:521–527.
 63. Grant JE, Kim SW, Odlaug BL (2007): N-acetyl cysteine, a glutamate modulating agent, in the treatment of pathological gambling: A pilot study. *Biol Psychiatry* 62:652–657.
 64. Wareham JD, Potenza MN (2010): Pathological gambling and substance use disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse* 36:242–247.
 65. Kessler RC, Hwang I, LaBrie R, Petukhova M, Sampson NA, Winters KC, Shaffer HJ (2008): DSM-IV pathological gambling in the National Comorbidity Survey Replication. *Psychol Med* 38:1351–1360.
 66. Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W (2003): Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science* 299:1898–1902.
 67. Robbins TW (2000): Chemical neuromodulation of frontal-executive functions in humans and other animals. *Exp Brain Res* 133:130–138.
 68. Dreher JC, Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Berman KF (2008): Age-related changes in midbrain dopaminergic regulation of the human reward system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:15106–15111.
 69. Linnet J, Moller A, Peterson E, Gjedde A, Doudet D (2010): Dopamine release in ventral striatum during Iowa Gambling Task performance is associated with increased excitement levels in pathological gambling. *Addiction* 106:383–390.
 70. Linnet J, Peterson E, Doudet DJ, Gjedde A, Moller A (2010): Dopamine release in ventral striatum of pathological gamblers losing money. *Acta Psychiatr Scand* 122:326–333.
 71. Steeves TD, Miyasaki J, Zurowski M, Lang AE, Pellecchia G, Van Eimeren T, et al. (2009): Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: A [¹¹C] raclopride PET study. *Brain* 132:1376–1385.



72. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Logan J, Gatley SJ, Hitzemann R, et al. (1997): Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature* 386:830–833.
73. van Eimeren T, Ballanger B, Pellecchia G, Miyasaki JM, Lang AE, Strafella AP (2009): Dopamine agonists diminish value sensitivity of the orbitofrontal cortex: A trigger for pathological gambling in Parkinson's disease? *Neuropsychopharmacology* 34:2758–2766.
74. Bechara A, Tranel D, Damasio H, Damasio AR (1996): Failure to respond autonomically to anticipated future outcomes following damage to prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 6:215–225.
75. Damasio AR (1994): *Descartes' Error*. New York, NY: Grosset/Putnam, G. P. Putnam's Sons.
76. Bechara A, Damasio H, Damasio AR (2000): Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 10:295–307.
77. Krishnan-Sarin S, Reynolds B, Duhig AM, Smith A, Liss T, McFetridge A, et al. (2007): Behavioral impulsivity predicts treatment outcome in a smoking cessation program for adolescent smokers. *Drug Alcohol Depend* 88:79–82.