



**UNIVERSITÀ DELLA VALLE D'AOSTA
UNIVERSITÉ DE LA VALLÉE D'AOSTE**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE UMANE E SOCIALI

CORSO DI LAUREA IN SCIENZE E TECNICHE PSICOLOGICHE

ANNO ACCADEMICO 2025/2026

TITOLO

Analisi dei correlati neurali del reward monetario: una caratterizzazione meta-analitica

Docente relatore:
Prof. Jordi Manuello

Studente: 23 D03 599
Sofia Bazzarone

INDICE

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1.....	3
REWARD SYSTEM	3
1.1 REWARD SYSTEM: DEFINIZIONE E BASI NEUROBIOLOGICHE	3
1.2 TASSONOMIA DEL REWARD	4
1.2.1 <i>Il modello della “Common Neural Currency” e la specializzazione funzionale</i>	5
1.2.2 <i>Organizzazione dei gangli della base e lateralizzazione emisferica</i>	6
1.3 MONETARY REWARD: BASI ANATOMICHE E CORRELATI NEURALI	7
1.4 CONCLUSIONI	8
CAPITOLO 2.....	10
NEUROIMAGING E RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE (FMRI)	10
2.1 PRINCIPI DELLA FMRI	10
2.2 PARADIGMI DI ACQUISIZIONE E ANALISI: TASK-BASED E RESTING-STATE FMRI	11
2.3 DISEGNI SPERIMENTALI PER LO STUDIO DEL MONETARY REWARD	12
2.3.1 <i>Monetary Incentive Delay (MID) Task</i>	13
2.3.2 <i>Decision-Making Task (Gambling Task)</i>	14
2.3.3 <i>Task di confronto tra categorie di reward</i>	17
2.4 SISTEMI DI COORDINATE STEREOTASSICHE	18
2.5 CONCLUSIONI	20
CAPITOLO 3	22
METODOLOGIA DELLA RICERCA	22
3.1 L'APPROCCIO META-ANALITICO QUANTITATIVO: LA CBMA E L'ALGORITMO ALE	22
3.2 STRATEGIA DI RICERCA BIBLIOGRAFICA	23
3.3 SELEZIONE DEGLI STUDI	24
3.3.1 <i>Criteri di inclusione ed esclusione</i>	24
3.3.2 <i>Fase 1: screening degli abstract</i>	25
3.3.3 <i>Fase 2: verifica delle coordinate stereotassiche e dei task di reward</i>	26
3.3.4 <i>Fase 3: estrazione e organizzazione dei dati</i>	26
3.3.5 <i>Fase 4: analisi dei dati</i>	27
3.4 CONCLUSIONI	28
CAPITOLO 4.....	29
RISULTATI	29

4.1 LOGICA DELL'ALGORITMO ALE E STRUTTURA DEI CLUSTER	29
4.2 MAPPATURA ANATOMICA DEI CLUSTER EMERSI	30
4.3 ANALISI DETTAGLIATA DEI SINGOLI CLUSTER	31
4.4 CONFRONTO META-ANALITICO CON LO STUDIO DI ARSALIDOU ET AL. (2020)	37
<i>4.4.1 Analisi delle convergenze nel network sottocorticale</i>	37
<i>4.4.2 Il perfezionamento dell'asse fronto-cingolato corticale</i>	38
<i>4.4.3 Scomparsa delle attivazioni diffuse e aree emergenti</i>	38
4.5 CONCLUSIONI	40
CONCLUSIONI	41
DICHIARAZIONE DI UTILIZZO IAG	44
BIBLIOGRAFIA	45

INTRODUZIONE

Il presente lavoro di tesi costituisce un aggiornamento dello stato dell'arte del *paper* di Arsalidou *et al.* (2020). Il lavoro dell'autore esamina, attraverso meta-analisi quantitative, il coinvolgimento dell'intero cervello e, in particolare, dei gangli della base nei processi di elaborazione di diversi tipi di ricompensa, nello specifico quella monetaria, erotica e alimentare. Tuttavia, l'obiettivo di questo lavoro è di focalizzarsi sulla risposta neurale agli incentivi di natura monetaria. Attraverso l'analisi di studi effettuati tramite risonanza magnetica funzionale (fMRI), l'elaborato è volto a mappare le aree cerebrali di interesse, estraendo le coordinate spaziali nei sistemi MNI (*Montreal Neurological Institute*) o Talairach.

Nello specifico, l'indagine mira a identificare i principali *foci* di attivazione associati alla ricompensa monetaria, dall'anticipazione della ricompensa fino al *feedback* di guadagno o di perdita.

La mappatura è stata effettuata attraverso una revisione della letteratura prodotta tra il 2016 e il 2025. Il processo di selezione ha permesso di passare da una base di 1089 articoli a un *corpus* finale di 49 articoli, dai quali sono stati estratti i *foci* di attivazione.

Il presente lavoro di tesi si articola in quattro capitoli principali.

Il primo capitolo analizza il sistema di ricompensa (*reward system*) da una prospettiva neurobiologica, arrivando ad un approfondimento specifico sul *monetary reward*. Nello specifico, verranno descritte le aree anatomiche e funzionali coinvolte nell'elaborazione degli incentivi monetari, distinguendo tra le fasi di anticipazione, guadagno e perdita monetaria.

Il secondo capitolo approfondisce la risonanza magnetica funzionale (fMRI) come principale strumento di indagine nel neuroimaging, descrivendone i principi fisici e il funzionamento del segnale BOLD. Verrà, inoltre, riservata particolare attenzione ai sistemi di coordinate stereotassiche (MNI e Talairach), indispensabili per la precisa localizzazione spaziale delle attivazioni cerebrali.

Il terzo capitolo illustra la metodologia della ricerca bibliografica. Vengono esplicitati i criteri di inclusione ed esclusione utilizzati per la selezione degli studi e le diverse fasi del processo di *screening* che hanno permesso l'estrazione e l'organizzazione dei dati.

Il quarto capitolo presenta i risultati dell'analisi. Attraverso la mappatura dei *foci* di attivazione, vengono delineate le aree cerebrali coinvolte nell'elaborazione degli incentivi monetari.

L'elaborato si conclude con una sezione dedicata alla discussione dei dati emersi e alle conclusioni finali, volte a integrare i risultati ottenuti con la letteratura preesistente e a evidenziare i possibili sviluppi futuri della ricerca in questo ambito.

CAPITOLO 1

REWARD SYSTEM

In questo primo capitolo verranno analizzate le basi neurobiologiche che permettono, al cervello umano, di elaborare gli stimoli gratificanti.

Dopo un'analisi generale del sistema di ricompensa (*reward system*), l'attenzione si focalizzerà sulla distinzione tra *reward* primari (come cibo e sesso) e secondari (come denaro e prestigio sociale). Infine, verrà approfondito il caso specifico della ricompensa monetaria (*monetary reward*), analizzando le dinamiche neurali legate alle fasi di anticipazione, ricezione del guadagno e processamento della perdita monetaria.

1.1 *Reward system*: definizione e basi neurobiologiche

Il *reward system* è composto da un complesso *network* di strutture neurali deputate all'elaborazione di stimoli gratificanti, sia di natura primaria che secondaria. Tale sistema svolge una funzione adattiva fondamentale, poiché regola i processi di apprendimento e la motivazione, orientando l'organismo verso la ripetizione di azioni che hanno prodotto una ricompensa (Schultz, 2000).

In seguito alla presentazione di uno stimolo gratificante, si registra l'attivazione dei neuroni dell'area ventrale tegmentale (VTA), un complesso di neuroni situati nel mesencefalo che funge da fulcro del *reward system*. Dalla VTA originano due vie dopaminergiche (Figura 1): la via mesolimbica e la via mesocorticale. Queste vie utilizzano la dopamina come neurotrasmettitore chiave per trasmettere l'informazione relativa alla gratificazione verso diverse regioni cerebrali (Arias-Carrión *et al.*, 2010).

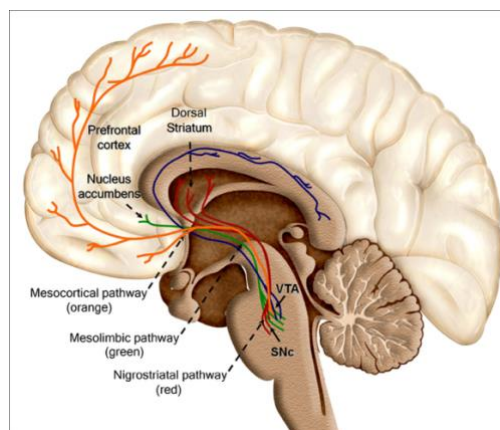


Figura 1. Rappresentazione delle strutture del sistema di ricompensa e delle principali vie dopaminergiche nel cervello umano (Adattato da Arias-Carrión et al., 2010).

La via mesolimbica si proietta dalla VTA verso il *nucleus accumbens*, che svolge un ruolo cardine nel determinare la motivazione all'azione verso l'obiettivo gratificante (*wanting*), e l'amigdala, coinvolta nella regolazione delle risposte emotive. Questo circuito rappresenta la via primaria nei processi di anticipazione della ricompensa (Berridge & Robinson, 2003).

La via mesocorticale, invece, collega la VTA alla corteccia prefrontale (PFC). Questo circuito è implicato nelle funzioni esecutive (come valutazione cognitiva, pianificazione, *decision-making*, controllo degli impulsi e gestione delle emozioni) e nel controllo cognitivo, garantendo così una risposta comportamentale in linea con il contesto sociale e ambientale (Miller & Cohen, 2001).

1.2 Tassonomia del *reward*

Il *reward system* non risponde in modo univoco ad ogni stimolo, ma elabora varie tipologie di rinforzi che possono variare in base alla loro natura biologica, al significato simbolico e ai meccanismi di apprendimento. In letteratura, si distinguono generalmente tre macro-categorie di *reward*:

- *Reward* primari
- *Reward* secondari
- *Reward* sociali

I *reward* primari, che hanno valore intrinseco, sono strettamente legati alla sopravvivenza biologica dell'individuo e della specie. Essi vengono considerati come "innati", poiché non richiedono apprendimento per essere percepiti come gratificanti. Esempi classici includono il cibo, l'acqua e l'eroticismo. Come evidenziato da Arsalidou *et al.* (2020), questi stimoli sono caratterizzati da un'importanza "*cross-specie*", in quanto vengono ricercati sia dagli animali che dagli esseri umani per soddisfare necessità biologiche comuni.

I *reward* secondari, che hanno valore estrinseco, non rappresentano necessità biologiche, ma traggono la loro importanza attraverso l'apprendimento e l'approvazione sociale. Il denaro rappresenta l'esempio più emblematico di questa categoria. Il denaro, al contrario dei *reward* primari, attiva anche le aree prefrontali e laterali, evidenziando la complessità dei processi decisionali e di ragionamento.

Mentre lo studio di Arsalidou *et al.* (2020) si focalizza sulla distinzione tra *reward* primari e secondari, la letteratura aggiunge una terza classificazione denominata "*reward* sociali". Questi sono essenziali per la sopravvivenza all'interno della comunità. Gli esempi classici sono

l'approvazione, il prestigio o l'inclusione sociale. I *reward* sociali, pur essendo astratti, attivano i medesimi circuiti neurali dei *reward* primari e secondari (Sescousse *et al.*, 2013).

1.2.1 Il modello della “Common Neural Currency” e la specializzazione funzionale

Un concetto fondamentale per lo studio del *reward system* è quello della “Common Neural Currency” (modello della “moneta neurale comune”). Secondo la meta-analisi svolta da Sescousse *et al.*, (2013), citata anche da Arsalidou *et al.*, (2020), il cervello umano riesce a trasformare stimoli qualitativamente diversi in un unico segnale. Questo segnale viene elaborato principalmente nello striato ventrale, nell'insula, nell'amigdala e nella corteccia prefrontale ventromediale.

Tuttavia, l'elaborazione del *reward* non è totalmente indifferenziata. Lo studio di Sescousse *et al.* (2010), evidenzia una specializzazione funzionale all'interno della corteccia orbitofrontale (Figura 2):

- La corteccia orbitofrontale posteriore-laterale è deputata all'elaborazione di *reward* primari, che soddisfano bisogni biologici innati (come i *reward* erotici).
- La corteccia orbitofrontale anteriore-laterale è deputata all'elaborazione di *reward* secondari, il cui valore è appreso e astratto (come il *reward* monetario).

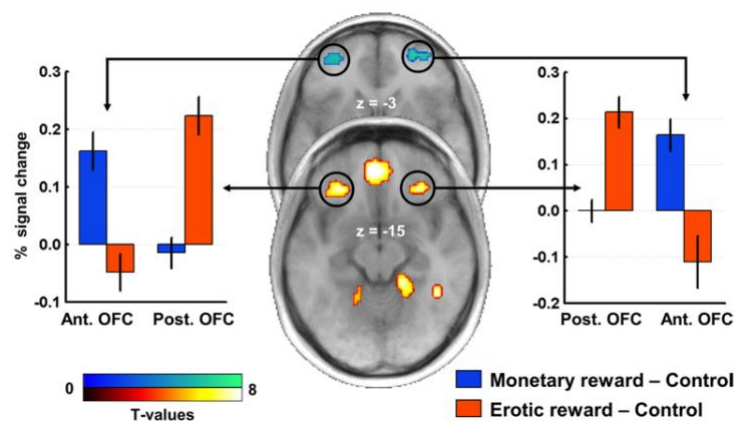


Figura 2. Specializzazione funzionale della corteccia orbitofrontale anteriore e posteriore in base alla tipologia di reward. Le regioni cerebrali che rispondono al reward monetario sono rappresentate in blu/verde, mentre le regioni che rispondono al reward erotico sono rappresentate in rosso/giallo (Adattato da Sescousse *et al.*, 2010).

Oltre alle aree specializzate, esiste un *network* di strutture cerebrali (Figura 3) che elabora il valore edonico (il piacere provato), indipendentemente dal tipo di *reward* (monetario o erotico).

Queste sono:

- Lo striato ventrale

- La corteccia cingolata anteriore
- L'insula anteriore
- Il mesencefalo

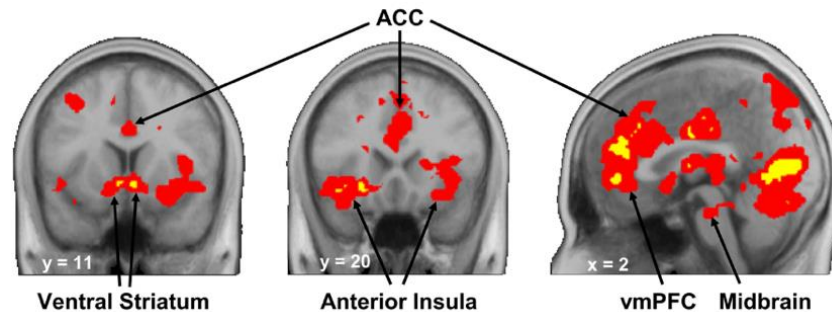


Figura 3. Regioni cerebrali che riflettono il valore edonico indipendentemente dalla tipologia di reward (Adattato da Sescousse et al., 2010).

Di queste quattro aree specializzate, solo lo striato ventale, la corteccia cingolata anteriore e l'insula anteriore correlano positivamente con l'errore di predizione (Figura 4). Esso, rappresenta la differenza tra la ricompensa attesa e la ricompensa ricevuta, indipendentemente dal tipo di *reward*.

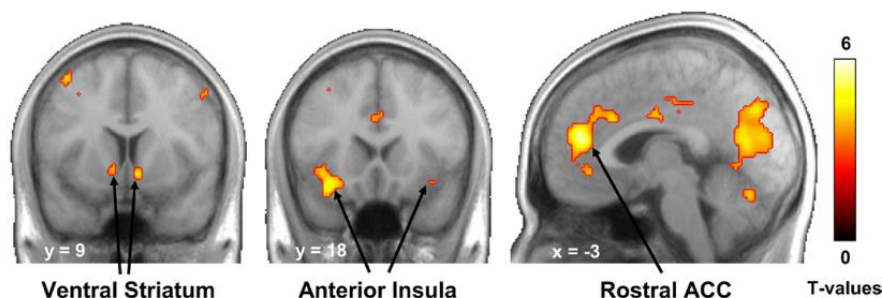


Figura 4. Regioni cerebrali che riflettono l'errore di predizione indipendentemente dalla tipologia di reward (Adattato da Sescousse et al., 2010).

1.2.2 Organizzazione dei gangli della base e lateralizzazione emisferica

L'elaborazione degli stimoli all'interno dei gangli della base (nucleo caudato, putamen e globo pallido), mostra una lateralizzazione emisferica (Figura 5):

- L'emisfero destro sembra essere coinvolto maggiormente durante i processi esecutivi (come il *decision-making*).

- L'emisfero sinistro sembra essere più orientato verso il processamento del risultato (*outcome*) e l'esperienza effettiva della gratificazione.

Questa divisione emisferica, come sottolineato da Arsalidou *et al.* (2020), non è sempre netta e può variare molto tra *reward* primari e *reward* secondari. In particolare, il denaro tende a mostrare un'attività neurale più complessa e spesso bilaterale, andando a coinvolgere sia lo striato ventrale destro che quello sinistro (Knutson, Adams, et al., 2001).

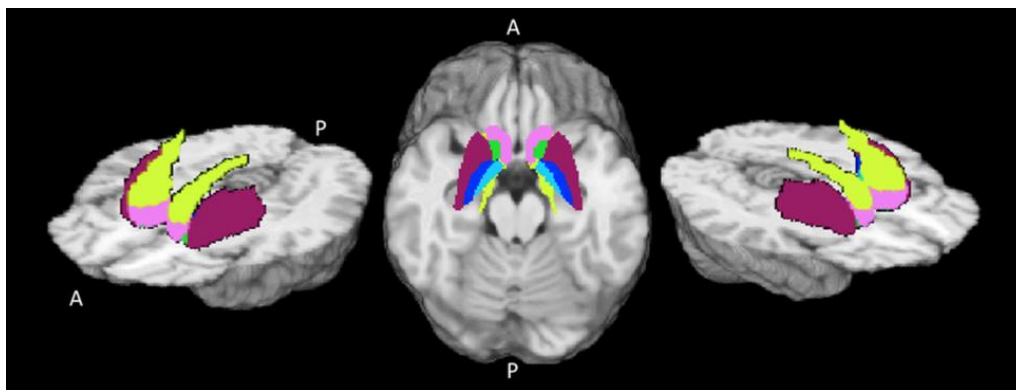


Figura 5. Mappa di attivazione cerebrale derivante dalla meta-analisi di Arsalidou *et al.*, (2020). L'immagine illustra la suddivisione anatomica dei gangli della base: nucleus accumbens (verde), testa del nucleo caudato (rosa), corpo del nucleo caudato (giallo), putamen (viola), globo pallido laterale (blu), globo pallido mediale (azzurro).

1.3 Monetary reward: basi anatomiche e correlati neurali

Come detto in precedenza, il *monetary reward* fa parte delle ricompense secondarie; quindi, acquisisce valore tramite l'apprendimento e l'approvazione sociale.

Il concetto di *monetary reward* passa attraverso tre fasi fondamentali:

- Anticipazione
- Guadagno
- Perdita

Questo sistema a tre fasi coinvolge differenti aree del nostro cervello. Attraverso gli studi di Knutson, Fong, *et al.* (2001), Jauhar *et al.* (2021) e Gehring & Willoughby (2002), è possibile delineare una mappatura neurale del processo di ricompensa, descrivendo l'evoluzione dall'anticipazione iniziale alla valutazione del *feedback* finale.

La fase di anticipazione della ricompensa non è una semplice attesa passiva, ma è un complesso meccanismo di attivazione.

Lo studio di Knutson, Fong, *et al.*, (2001) ha evidenziato come il *nucleus accumbens* si attivi in maniera specifica e proporzionale alla prospettiva di guadagno, ma non mostra la stessa reazione di fronte a una potenziale perdita. Knutson e colleghi citano anche il caudato mediale, però questo codifica l'intensità generale dello stimolo (valuta quanto sia grande il possibile risultato), indipendentemente dal fatto che si tratti di una vincita o di una perdita.

A questa visione si aggiunge lo studio di Jauhar *et al.* (2021), secondo cui, oltre allo striato ventrale, durante la fase di anticipazione, si attivano anche la corteccia cingolata media e l'insula (queste preparano il corpo a compiere l'azione necessaria per ottenere il premio).

La fase di guadagno monetario avviene quando il risultato finale dei *task* è positivo. Lo studio di Jauhar *et al.* (2021) mostra come, al momento della consegna del premio monetario, venga mantenuta l'attivazione dello striato ventrale e si aggiunga anche l'attivazione della corteccia cingolata posteriore e di quella anteriore (esse integrano il valore della ricompensa).

La fase di perdita monetaria, invece, viene elaborata in modo molto più rapido rispetto a quella di guadagno monetario. Lo studio di Gehring & Willoughby, (2002), identifica un potenziale cerebrale chiamato "*Medial Frontal Negativity*" (MFN), che origina dalla corteccia cingolata anteriore e che, in brevissimo tempo, si attiva in seguito ad una perdita monetaria. Questo segnale spinge il soggetto del *task* a valutare la scelta effettuata e va ad influenzare anche il comportamento futuro.

1.4 Conclusioni

In sintesi, il primo capitolo, ha delineato il *reward system* come un *network* che trasforma stimoli esterni in motivazione e apprendimento.

Al centro di questo meccanismo si trova l'area ventrale tegmentale (VTA), da cui originano le vie dopaminergiche mesolimbica e mesocorticale. Queste, proiettano i segnali di gratificazione verso aree cerebrali come il *nucleus accumbens* e la corteccia prefrontale.

Un punto centrale emerso durante questa revisione è la contrapposizione tra l'esistenza di una "*Common Neural Currency*" e una specializzazione funzionale tra corteccia orbitofrontale anteriore e posteriore.

L'analisi della lateralizzazione emisferica, all'interno dei gangli della base, ha mostrato come l'elaborazione degli stimoli (soprattutto del denaro) possa essere complessa e bilaterale.

Infine, il *monetary reward* si presenta come un'organizzazione neurale che segue tre fasi principali. La fase di anticipazione vede come protagonista il *nucleus accumbens*, l'insula e la corteccia cingolata media. La fase di guadagno coinvolge la corteccia cingolata posteriore ed anteriore. Al contrario, la fase di perdita monetaria viene elaborata attraverso la *Medial Frontal Negativity*, un segnale che origina nella corteccia cingolata anteriore e che spinge il soggetto a correggere il proprio comportamento futuro.

Questo primo capitolo ha illustrato le strutture chiave e le loro funzioni. Queste, verranno mappate tramite lo strumento presentato nel secondo capitolo, la fMRI.

Inoltre, queste basi neurobiologiche forniscono i fondamenti per comprendere i risultati delle analisi fMRI che verranno approfonditi nel corso della tesi.

CAPITOLO 2

NEUROIMAGING E RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE (fMRI)

Sulla base del complesso *network* neurobiologico del *reward system*, delineato nel capitolo precedente, il presente capitolo si propone di descrivere gli strumenti metodologici e tecnologici che rendono possibile la mappatura del *reward system* in vivo.

Il focus principale sarà rivolto alla risonanza magnetica funzionale (fMRI), andando ad approfondire i principi del segnale BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*).

Successivamente, verranno analizzati i disegni sperimentali più efficaci per lo studio del *reward* monetario, necessari per isolare temporalmente le diverse fasi di anticipazione e ricezione del *reward* monetario.

Infine, verranno presentati i sistemi di coordinate stereotassiche MNI e Talairach, strumenti indispensabili per garantire la precisione spaziale necessaria per la mappatura dei *foci* di attivazione cerebrale.

2.1 Principi della fMRI

L'impiego della fMRI nella ricerca contemporanea richiede una comprensione precisa di ciò che il segnale BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) rappresenta a livello neurale.

Come evidenziato da Logothetis, (2008), la fMRI non costituisce una misura diretta dell'attività dei neuroni, ma un segnale indiretto basato sulle variazioni emodinamiche del flusso sanguigno. Storicamente, i primi lavori sull'effetto BOLD furono sviluppati da Seji Ogawa nel 1990. In sostanza, questo segnale dipende dalla concentrazione di ossigeno nel sangue e riflette il modo in cui il sistema vascolare risponde al fabbisogno energetico cerebrale.

Quando un'area cerebrale si attiva in risposta ad uno stimolo, si verifica un aumento immediato di attività sinaptica (Figura 6). Inizialmente, i neuroni utilizzano le riserve di ossigeno già presenti nei capillari limitrofi ma, per compensare questo consumo, il sistema circolatorio invia nuovo sangue ricco di glucosio e ossigeno. Tuttavia, la quantità di ossigeno inviata è di gran lunga superiore rispetto a quella necessaria (si verifica, quindi, un iperafflusso).

Per comprendere al meglio la nascita del segnale, è necessario analizzare il comportamento dell'emoglobina a livello microscopico. L'emoglobina contiene il gruppo “eme” (ferro) che, quando è legato all'ossigeno (ossi-emoglobina), è diamagnetico e non interferisce con il campo magnetico della risonanza.

Al contrario, quando l'emoglobina rilascia ossigeno si trasforma in deossiemoglobina. Questa è paramagnetica e distorce il campo magnetico andando a ridurre il segnale.

Visto che, durante l'attivazione neurale, si verifica un iperafflusso di sangue ossigenato, la deossiemoglobina diminuisce drasticamente e causa l'aumento dell'intensità del segnale che si osserva nelle mappe fMRI.

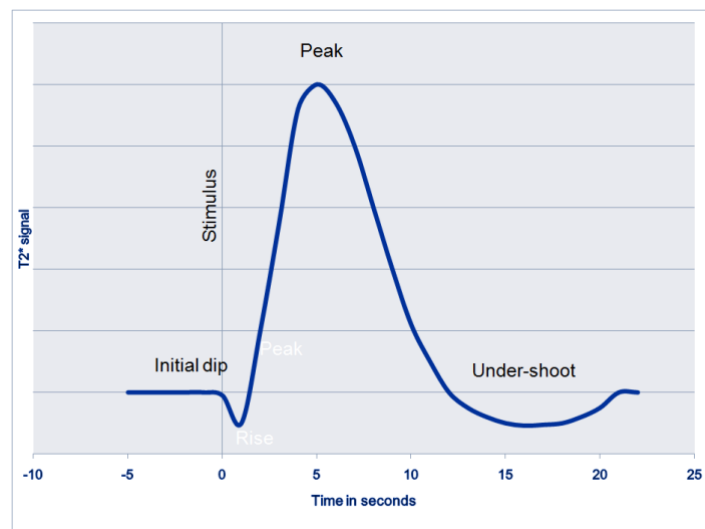


Figura 6. Variazione del segnale BOLD nel tempo, evidenziando un calo iniziale (*Initial dip*), il picco di iperossigenazione (*Peak*) e la fase di ripristino (*Under-shoot*). Immagine creata da Frank Gaillard, condivisa su Radiopaedia.

2.2 Paradigmi di acquisizione e analisi: *Task-based* e *Resting-state* fMRI

Dal segnale BOLD si possono estrarre due informazioni diverse (Figura 7):

- *Task-based*
- *Resting-state* fMRI

Nel caso del *Task-based*, emergono le regioni cerebrali che rispondono quando viene chiesto ai soggetti di svolgere un determinato compito cognitivo, oppure quando viene proposto uno stimolo.

Un concetto molto importante, che si trova alla base del concetto di *Task* fMRI, è l'approccio sottrattivo proposto da Donders (1868). Ad oggi, sulla base di questo approccio, si è arrivati alla consapevolezza secondo cui il cervello presenta sempre un'attività e un segnale di base.

Quindi, la prima cosa che si deve fare è sottrarre l'attività di base del cervello. Solo successivamente, bisogna inserire dei *task* per poter controllare se, il *task* proposto, abbia influenzato l'attività cerebrale in qualche modo.

Il *Resting-state* fMRI, invece, consiste nel registrare il segnale per come si presenta, in assenza di stimoli esterni (in risonanza magnetica viene chiesto al soggetto di restare immobile, senza focalizzarsi su alcun pensiero in particolare). Per molto tempo si è pensato che questa fase fosse semplice “rumore”. Successivamente, si arrivò alla presa di coscienza che quando si svolge un compito si consuma solo il 3-4% in più rispetto al “riposo”. Quindi, se lo scarto tra azione e riposo è così ridotto, anche la fase iniziale di riposo può fornire molte informazioni rilevanti. Inizialmente, il *network* più studiato a riguardo era il “*Default Mode*” e si pensava che, questo, fosse la modalità base del cervello e quando si iniziava a svolgere un compito questa svaniva. Successivamente, iniziarono ad emergere altri *network* che rimangono comunque attivi anche in caso di assenza dello stimolo:

- *Network* visivo
- *Network* uditivo
- *Network* motorio
- *Network* della salienza

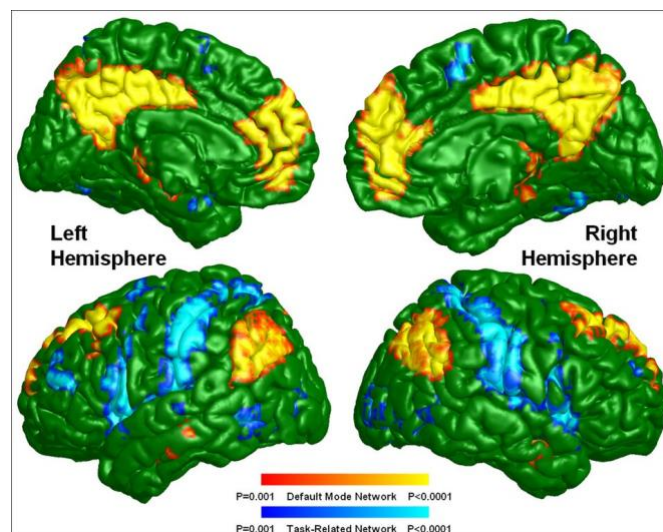


Figura 7. Mappe di Default Mode Network (DMN) e del Task-Related Network in soggetti sani. Su un modello di corteccia cerebrale (sfondo verde), il DMN è evidenziato in colori caldi (rosso e giallo), mentre il Task-Related Network è evidenziato con colori freddi (blu e azzurro). Adattato da Shim et al. (2010), pubblicata su Wikimedia Commons

2.3 Disegni sperimentali per lo studio del *monetary reward*

Per identificare i *network* neurali del *reward system*, la ricerca in fMRI utilizza specifici compiti che seguono la logica del *Task-based* fMRI, precedentemente descritta. L'uso del denaro come

possibile *reward* è diventato uno stimolo ampiamente validato in quanto “secondario”, facilmente quantificabile e capace di attivare le aree del circuito mesocorticolimbico.

I principali *task* che vengono utilizzati in uno studio fMRI, relativo al denaro, sono:

- *Task* di “*Incentive Delay*”
- *Task* di scelta e *Decision-making* (*Gambling Task*)
- *Task* di confronto tra categorie di *reward*

2.3.1 Monetary Incentive Delay (MID) Task

Si tratta del paradigma più utilizzato per studiare la distinzione tra anticipazione e ricezione del *reward*.

L’efficacia di questo *task* risiede nella capacità di dividere la fase di anticipazione dalla fase di esito.

Secondo i risultati ottenuti da Knutson, Adams, *et al.* (2001), tramite fMRI, si possono osservare attivazioni neuroanatomiche differenti. La struttura del *task* prevede che i soggetti visualizzino il segnale (*cue*), che preannuncia una potenziale vincita monetaria, attendano un intervallo di tempo variabile (*delay*) e che rispondano rapidamente a un bersaglio (*target*) per ottenere la ricompensa (Figura 8).

Un fattore molto importante da non sottovalutare nel MID *task* è il controllo della *performance*. La durata del bersaglio (*target*) viene calibrata sui tempi di reazione del singolo soggetto per garantire un tasso di successo fisso (circa il 66%). Questo, rende possibile il confronto dei risultati tra tutti i partecipanti.

Lo studio di Knutson, Adams, *et al.* (2001) mostra una dissociazione tra due regioni cerebrali, il *nucleus accumbens* (NAcc) e la corteccia frontale ventromediale (vmFC). Il *nucleus accumbens* si attiva in modo significativo durante l’anticipazione della ricompensa monetaria, mentre la sua attività cala nel momento della ricezione della ricompensa. La corteccia frontale ventromediale viene reclutata principalmente durante la notifica dell’esito. Inoltre, Knutson ha osservato una soppressione dell’attività sia del *nucleus accumbens* sia della corteccia frontale ventromediale in caso di fallimento della prova (*miss*).

MID: Timeline e Fasi

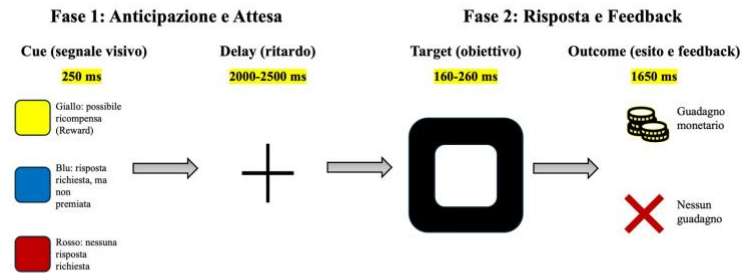


Figura 8. Rappresentazione schematica del Monetary Incentive Delay. Nella fase di anticipazione e attesa un quadrato colorato indica il tipo di prova: ricompensa, risposta neutra o nessuna risposta. Successivamente, i partecipanti mantengono lo sguardo su una croce di fissazione centrale attendendo il target. Nella fase di risposta e feedback appare un quadrato bianco, per un breve periodo di tempo, che richiede una pressione immediata di un pulsante e, infine, viene mostrato il successo/insuccesso del trial. Le tempistiche e gli stimoli sono stati adattati dal protocollo originale di Knutson, Adams, et al. (2001).

2.3.2 Decision-Making Task (Gambling Task)

Il processo di scelta non è puramente logico e razionale, ma è un'attività che viene influenzata da meccanismi non consci.

Lo studio condotto da Bechara *et al.* (1997) evidenzia come il nostro cervello utilizzi dei marcatori somatici non consci (segnali di allerta anticipatori) per guidarci verso le scelte migliori. Questo avviene molto prima che la nostra mente, in modo razionale, sia in grado di spiegare il perché di tali scelte.

Per studiare questo fenomeno, gli autori hanno ideato il cosiddetto “Iowa Gambling Task”, un gioco d'azzardo basato su quattro mazzi di carte (A, B, C e D). I partecipanti dovevano massimizzare il loro guadagno monetario scegliendo le carte che offrivano premi immediati, ma anche perdite imprevedibili. I mazzi A e B erano svantaggiosi, offrivano vincite immediate e molto elevate, ma contenevano anche penalità che portavano ad una perdita netta. Invece, i mazzi C e D erano vantaggiosi, in quanto offrivano vincite immediate più contenute ma anche le penalità erano minime, garantendo un guadagno a lungo termine.

Gli autori identificano quattro fasi distinte nel processo decisionale dei soggetti sani. La prima è la fase di pre-punizione, in cui i soggetti esplorano tutti i mazzi senza mostrare particolari attivazioni fisiologiche. A seguire, emerge la fase di pre-intuizione dove i soggetti iniziano a mostrare risposte di conduttanza cutanea anticipatorie ogni volta che prendono in considerazione la scelta proveniente dai mazzi rischiosi, pur non conoscendo ancora in che modo funzioni il gioco. Successivamente, si verifica la fase di intuizione in cui i soggetti

iniziano a dichiarare il “sospetto” che alcuni mazzi siano più svantaggiosi e le loro scelte iniziano a diventare più prudenti. Infine, emerge la fase concettuale dove la maggior parte dei soggetti arriva a comprendere la logica del gioco e sa spiegare quali siano i mazzi vantaggiosi e il perché.

Il dato centrale dell’articolo riguarda il confronto con i pazienti che presentano lesioni alla corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC). Questi individui, a differenza dei soggetti sani (gruppo di controllo), non hanno mai mostrato risposte fisiologiche anticipatorie e, pur essendo arrivati alla comprensione della logica del gioco nella fase concettuale, hanno continuato a compiere scelte svantaggiose (Figura 9). Gli autori, quindi, dimostrano che il solo ragionamento logico non risulta sufficiente per compiere scelte giuste e vantaggiose. Senza quello che viene definito il “marcatore somatico” (l’emozione che guida la scelta), l’individuo continua a preferire la gratificazione immediata arrivando ad ignorare le conseguenze future.

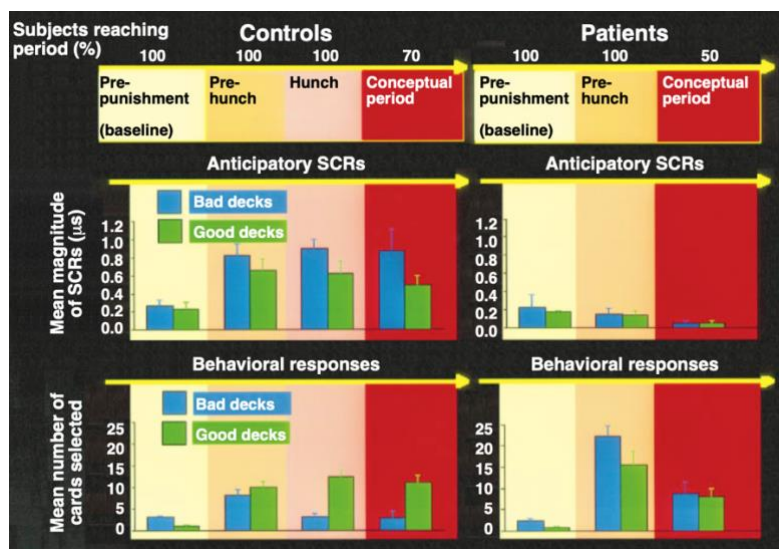


Figura 9. Grafico che mostra la netta discrepanza, riportata da Bechara et al., (1997), tra i soggetti sani e i pazienti con lesioni alla vmPFC. Mentre i primi mostrano un picco nelle risposte fisiologiche (SCRs) prima di scegliere dai mazzi svantaggiosi, i pazienti mostrano un’assenza totale di segnali di allerta.

Il comportamento dei soggetti sani nell’*Iowa Gambling Task* può essere vista come una manifestazione dei principi illustrati nella *Prospect Theory* (teoria del prospetto) elaborata da Kahneman & Tversky, (1979).

In particolare, Kahneman illustra l’avversione alle perdite spiegando come il peso psicologico di perdite elevate superi il desiderio di ottenere guadagni elevati (Figura 10).

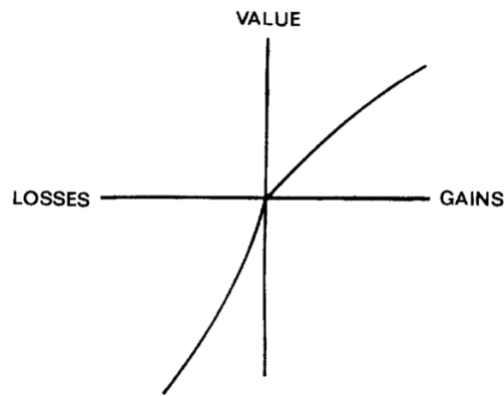


Figura 10. Funzione del valore soggettivo. La maggiore pendenza per il dominio delle perdite illustra il principio dell'avversione delle perdite. Adattata da Kahneman & Tversky, (1979).

Inoltre, i risultati dell'*Iowa Gambling Task* trovano supporto nel lavoro proposto da Rushworth *et al.* (2009). Bechara evidenzia il ruolo dell'emozione nei marcatori somatici, mentre il modello di *Reinforcement Learning* (apprendimento per rinforzo) di Rushworth mostra come la corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC) vada ad integrare i segnali di informazione, come probabilità e rischio, in una "utilità soggettiva integrata" (Figura 11).

Secondo Rushworth e colleghi, il processo decisionale descritto nell'*Iowa Gambling Task* (la fase di pre-punizione) richiede un monitoraggio dell'errore di predizione gestito dalla corteccia cingolata anteriore (ACC). Questa permette al soggetto di adattare il tasso di apprendimento man mano che l'ambiente si rivela rischioso o instabile (Figura 12).

In sostanza, il *deficit* decisionale osservato nei pazienti con lesioni alla vmPFC non dimostra solo una mancanza di emozione, ma l'incapacità del sistema neurale di calcolare l'utilità delle opzioni, impedendo al soggetto di preferire guadagni a lungo termine.



Figura 11. La Corteccia Prefrontale Ventromediale (vmPFC). Quest'area calcola l'utilità delle opzioni e una sua lesione compromette la capacità di preferire guadagni a lungo termine. Creata da Lynch, pubblicata su Wikimedia Commons.

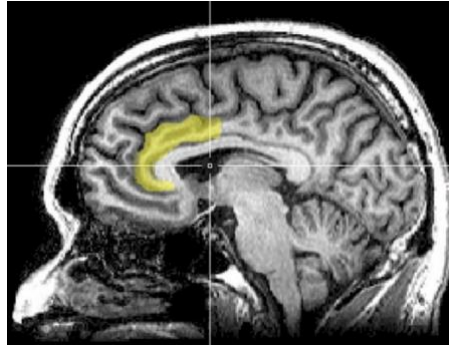


Figura 12. La Corteccia Cingolata Anteriore (ACC). Responsabile del monitoraggio dei risultati e dell'aggiornamento del tasso di apprendimento basato sul cambiamento dell'ambiente. Creata da Hall, pubblicata su Wikimedia Commons.

2.3.3 Task di confronto tra categorie di reward

All'interno del processo decisionale quotidiano, l'individuo è chiamato a scegliere tra opzioni che sono qualitativamente differenti. Ad esempio, deve decidere se impiegare il proprio tempo per ottenere un guadagno economico, per soddisfare un bisogno primario o per perseguire una gratificazione sociale.

Come discusso nel primo capitolo, l'ipotesi della *Common Neural Currency* (Sescousse *et al.* 2013) suggerisce che il cervello vada a tradurre stimoli eterogenei in un segnale unitario di utilità soggettiva per permetterne il confronto.

All'interno dei paradigmi utilizzati per lo studio del *monetary reward* emergono anche *task* in cui vengono confrontate le varie categorie di *reward* (monetario, alimentare e sociale).

Per analizzare il confronto tra denaro e cibo è stato utilizzato lo studio di Oren *et al.*, (2022), che approfondisce questo legame analizzando la ricezione effettiva delle ricompense. Questo studio sottolinea come, il valore soggettivo di entrambi i tipi di *reward* (*Common Neural Currency*), venga codificato all'interno dello striato ventrale e della corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC). In queste regioni l'attività aumenta proporzionalmente all'aumentare della quantità di premio ricevuto. Un'ulteriore osservazione rilevante mostra come, a differenza del denaro, il cibo attivi aree cerebrali aggiuntive legate all'elaborazione gustativa e alla percezione sensoriale. Queste includono l'insula media, l'opercolo frontale e l'amigdala.

Al contrario, per analizzare il confronto tra denaro e gratificazione sociale è stato preso in considerazione il lavoro di Izuma *et al.* (2008). I ricercatori hanno dimostrato come, l'acquisizione di una buona reputazione, attivi in modo significativo lo striato, con modalità e intensità analoghe a quelle osservate per i *reward* monetari. Inoltre, anche aree come il nucleo caudato e il *putamen* si attivano sia in caso di reputazione sociale, sia di *reward* monetario. Tuttavia, viene presentata una distinzione funzionale rilevante. Mentre lo striato elabora il

valore della ricompensa, la corteccia prefrontale mediale (mPFC) si attiva per l'elaborazione di informazioni riguardanti la propria reputazione.

In sintesi, i risultati emersi da questi studi delineano una doppia natura del *reward system*. Da un lato è presente il sistema di “valuta comune” all'interno dello striato e della corteccia prefrontale ventromediale. Dall'altro, si verificano attivazioni specifiche in aree come l'insula anteriore per il cibo e la corteccia prefrontale mediale per la reputazione sociale.

2.4 Sistemi di coordinate stereotassiche

L'utilizzo della fMRI, per identificare i circuiti neurali coinvolti nel *reward*, necessita di un metodo per standardizzare le attivazioni che vengono rilevate.

La forma e la dimensione del cervello varia tra gli individui. Perciò, risulta indispensabile l'utilizzo di coordinate stereotassiche che permettano di inserire i dati all'interno di uno spazio anatomico comune. Questi sistemi sono fondamentali per ottenere una precisa localizzazione spaziale delle attivazioni cerebrali, trasformando i segnali BOLD in dati numerici (*foci*) che vengono inseriti lungo gli assi spaziali X, Y e Z.

I due sistemi di coordinate stereotassiche maggiormente riportati nella letteratura scientifica sono:

- Lo spazio Talairach e Tournoux
- Lo spazio MNI (*Montreal Neurological Institute*)

Lo spazio Talairach e Tournoux rappresenta il primo *standard* di riferimento nel *neuroimaging*. Esso si basa sull'atlante anatomico di un singolo cervello *post-mortem* e utilizza come asse di riferimento la linea che unisce la commessura anteriore (AC) e la commessura posteriore (PC). Tuttavia, l'accuratezza di questo sistema è limitata poiché deriva da un unico individuo e non rappresenta la variabilità della popolazione generale.

Lo spazio MNI, invece, costituisce lo *standard* più utilizzato nell'analisi fMRI (Evans et al., 1993). A differenza del Talairach, non si basa su un singolo cervello, ma sulla media di numerose scansioni di soggetti sani. Questo, lo rende un modello più rappresentativo della neuroanatomia umana.

Questi due sistemi presentano delle discrepanze sistematiche in termini di forma e volume. I cervelli normalizzati nello spazio MNI tendono ad essere circa il 24% più grandi e sono maggiormente inclinati anteriormente rispetto al sistema Talairach. Questa rotazione si verifica sull'asse X e viene descritta come un orientamento “*nose-down*” (Figura 13). Questa disparità

non è uniforme e può anche raggiungere differenze superiori a 1 centimetro nelle aree anteriori e superiori del cervello. Proprio per questo motivo, sono state sviluppate delle trasformazioni matematiche, come la MTT (*MNI-to-Talairach*), che correggono queste differenze andando a ridurre l'errore a 1-2 millimetri (Lancaster *et al.*, 2007).



*Figura 13. Confronto tra la normalizzazione spaziale nello spazio MNI (sopra) e nello spazio Talairach (sotto) relativo allo stesso soggetto. Le linee tratteggiate evidenziano le differenze nelle dimensioni superiore-inferiore e antero-posteriore. Si osserva, inoltre, come il modello MNI risulti più grande e inclinato anteriormente (nose-down) rispetto allo standard Talairach. Adattata da Lancaster *et al.* (2007).*

Come già accennato, le coordinate X, Y e Z rappresentano i tre assi spaziali utilizzati nei sistemi stereotassici per individuare, con molta precisione, la posizione del *focus* di attivazione. Questi assi permettono di mappare le aree cerebrali in modo standardizzato, indipendentemente dalla forma del cranio dei soggetti.

La coordinata X, l'asse laterale, indica la posizione rispetto alla linea mediana del cervello. I valori negativi si riferiscono all'emisfero sinistro, mentre i valori positivi indicano l'emisfero destro.

La coordinata Y, l'asse antero-posteriore, indica la posizione lungo la profondità del cervello (dal volto verso la nuca). I valori positivi indicano una posizione più anteriore (verso la fronte), mentre i valori negativi indicano una posizione più posteriore (verso la nuca).

La coordinata Z, l'asse superiore-inferiore, indica la posizione verticale. I valori positivi indicano aree più superiori (verso la sommità della testa), mentre i valori più negativi indicano aree più inferiori (verso la base del cranio).

In conclusione, come evidenziato da Brett *et al.*, (2002), l'utilizzo di questi sistemi è fondamentale per superare la variabilità dei solchi corticali tra individui e stabilire una localizzazione funzionale coerente. Senza questa normalizzazione spaziale, non sarebbe possibile confrontare le coordinate di attivazione della corteccia prefrontale ventromediale e dello striato, riportate in compiti diversi e analizzate nei paragrafi precedenti.

2.5 Conclusioni

In conclusione, questo capitolo ha delineato i fondamenti tecnici e metodologici necessari per mappare il *reward system* attraverso la fMRI. Come evidenziato, la fMRI permette di rilevare il segnale BOLD, il quale non è una misura diretta dell'attività neurale, ma funge da indicatore indiretto basato sull'iperafflusso di sangue ossigenato nelle aree cerebrali attive.

L'efficacia dell'indagine relativa al *reward* monetario dipende dall'utilizzo di paradigmi sperimentali specifici, come il *Monetary Incentive Delay* (MID) e l'*Iowa Gambling Task*. Il MID *Task* permette di dissociare temporalmente la fase di anticipazione (legata al *nucleus accumbens*) dalla fase di esito (legata alla corteccia frontale ventromediale). L'*Iowa Gambling Task* evidenzia, invece, come il *decision-making* non abbia natura razionale e dimostra il ruolo fondamentale della corteccia prefrontale ventromediale nell'integrare i marcatori somatici (segnali emotivi anticipatori) per guidare le scelte del soggetto.

Questa complessa attività neurale supporta il modello della "*Common Neural Currency*", secondo cui il cervello traduce stimoli qualitativamente diversi in un segnale unitario di utilità soggettiva, elaborato nello striato ventrale e nella corteccia prefrontale ventromediale. Tuttavia, esistono anche specializzazioni funzionali, come l'attivazione dell'insula per gli stimoli alimentari o della corteccia prefrontale mediale per la reputazione sociale.

Infine, per rendere i risultati ottenuti scientificamente confrontabili e superare la variabilità anatomica individuale, è indispensabile l'uso di sistemi di coordinate stereotassiche, come lo spazio MNI e lo spazio Talairach. Attraverso la normalizzazione spaziale e l'identificazione dei

foci lungo gli assi X, Y e Z, è possibile mappare con molta precisione le aree cerebrali coinvolte, garantendo la coerenza dei dati tra diversi studi e popolazioni.

Sulla base di questo quadro, il capitolo successivo, descriverà nel dettaglio la metodologia applicata nel presente lavoro di tesi, illustrando i criteri di selezione degli studi e le procedure di analisi utilizzate per indagare i meccanismi neurali del *reward* in modo sistematico.

CAPITOLO 3

METODOLOGIA DELLA RICERCA

Sulla base dei costrutti teorici relativi al *reward system* e della funzionalità della fMRI discussi nei capitoli precedenti, il presente capitolo descrive il percorso metodologico seguito per la conduzione della ricerca.

Il capitolo viene introdotto dalla strategia di ricerca bibliografica, fase necessaria per definire il perimetro di indagine e il canale attraverso cui sono stati estratti i contributi accademici (PubMed). Successivamente, l'attenzione viene posta sul processo di selezione degli studi, il quale è stato regolato da criteri di inclusione ed esclusione volti a garantire la pertinenza del materiale raccolto.

Il processo che ha portato alla selezione finale degli articoli accademici si è articolato in tre momenti consecutivi. In primo luogo, è stato effettuato uno *screening* degli *abstract* (Fase 1) per una valutazione preliminare dei contenuti. In secondo luogo, si è proceduto all'analisi e verifica delle coordinate stereotassiche e dei *task* di *reward* (Fase 2). Infine, il percorso si completa con la fase di estrazione e organizzazione dei dati (Fase 3), finalizzata alla raccolta delle coordinate di attivazione.

Questo processo di selezione ha permesso di riportare l'intera mole di dati in un unico file, che verrà utilizzato per la successiva importazione nel software di analisi quantitativa da cui emergeranno i risultati della ricerca. Infatti, la fase finale del processo metodologico racchiude l'analisi del *dataset* (Fase 4), finalizzata all'applicazione dell'algoritmo *Activation Likelihood Estimation* (ALE).

3.1 L'approccio meta-analitico quantitativo: la CBMA e l'algoritmo ALE

La metodologia di questo lavoro si basa sull'applicazione della *coordinate-based meta-analysis* (CBMA), una classe di tecniche utilizzate nel campo della mappatura del cervello umano (Manuello et al., 2024). La CBMA permette la sintesi dei dati con l'obiettivo di andare a quantificare il consenso tra i risultati di molteplici esperimenti, basati su tecniche di *neuroimaging* strutturale o funzionale. Esso, rappresenta uno strumento prezioso per superare la variabilità che si riscontra tra i singoli studi fMRI sul *reward*.

A differenza delle meta-analisi basate sulle immagini cerebrali, la CBMA elabora una lista di *foci*. Ogni *focus* rappresenta il picco massimo dell'effetto misurato durante un *task*, localizzato attraverso una serie di coordinate stereotassiche (X, Y, Z).

Questa tecnica permette di recuperare l'informazione spaziale partendo da una rappresentazione dei dati molto più ampia e sintetica.

Affinché la CBMA possa essere utilizzata, risulta necessario svolgere una serie di procedure, sia prima che dopo di essa. Queste procedure richiedono l'intervento manuale del ricercatore e questo potrebbe portare ad una serie di errori sistematici.

Per effettuare una CBMA viene impiegato molto tempo nella costruzione del *dataset*. Infatti, questo tipo di analisi, trae beneficio da un *dataset* molto ampio (in modo da poter mitigare l'effetto dei potenziali valori anormali). Affinché venga costruito un *dataset* utile ai fini della CBMA, è fondamentale seguire dei criteri di inclusione molto severi e rigidi.

Uno degli algoritmi più utilizzati all'interno della CBMA è l'ALE, un metodo meta-analitico quantitativo basato sulle coordinate. L'ALE permette di stimare la coerenza spaziale delle attivazioni cerebrali, integrando i risultati di diversi esperimenti indipendenti. Inoltre, l'algoritmo modella la probabilità spaziale di ogni coordinata (*focus*), riportata come una distribuzione di probabilità gaussiana tridimensionale. Questo, permette di tenere conto dell'incertezza spaziale dovuta sia dalla variabilità inter-soggetto, che dalle differenze metodologiche dei vari studi di *imaging*.

La mappa ALE, che si ottiene alla fine, è il risultato dell'unione di tutte le mappe di probabilità calcolate per ogni singolo esperimento.

Il livello di significatività dei risultati viene determinato attraverso *test* di permutazione non parametrica, che confrontano dati reali con una distribuzione nulla (le coordinate inserite vengono poste all'interno del cervello in modo casuale). Questo serve a capire che valori ALE si otterrebbero se non ci fosse alcuna attivazione legata al *task*.

Questo algoritmo permette di ottenere risultati più robusti e affidabili, in termini di generalizzazione per una specifica popolazione clinica.

3.2 Strategia di ricerca bibliografica

La raccolta del materiale scientifico, che si trova alla base del presente lavoro, è stata condotta attraverso una ricerca bibliografica.

L'intero disegno metodologico della ricerca si sviluppa a partire dal lavoro meta-analitico di Arsalidou *et al.* (2020), ponendosi l'obiettivo di integrarlo ed aggiornarlo. Per garantire la compatibilità dei dati si è scelto di adottare la medesima strategia di ricerca e la stessa combinazione di parole chiave utilizzate nello studio di riferimento.

Il principale *database* utilizzato per l'individuazione degli studi sperimentali è stato Pubmed, una banca dati di riferimento internazionale per la letteratura biomedica e neuroscientifica gestita dal *National Center for Biotechnology Information* (NCBI).

Al fine di identificare unicamente gli articoli pertinenti agli obiettivi della tesi, è stata formulata una specifica stringa di ricerca attraverso l'utilizzo di parole chiave. La stringa di ricerca utilizzata è la seguente: *(money OR monetary OR financial) AND reward AND fMRI*.

Questa combinazione ha permesso di individuare i contributi incentrati sui circuiti di ricompensa, stimolati attraverso incentivi di natura economica, e indagati attraverso fMRI.

L'applicazione di questa stringa iniziale ha restituito un totale di 1391 articoli. Come primo passaggio di raffinamento è stata anche impostata una restrizione temporale, volta a selezionare la letteratura prodotta dal 2016 al 2025.

Successivamente, per escludere la letteratura basata su modelli animali, è stato applicato il filtro metodologico per gli studi sull'uomo (*Humans filter*).

L'introduzione di questi filtri ha portato all'esclusione di 302 contributi, riducendo il *pool* (il gruppo di studi) iniziale a 1089 articoli complessivi. Questo blocco di 1089 pubblicazioni ha costituito la base di partenza per le successive fasi di selezione.

3.3 Selezione degli studi

A partire dal *pool* iniziale di 1089 articoli individuati su Pubmed, è stato avviato il processo di selezione per isolare esclusivamente i contributi rispondenti agli obiettivi della ricerca. L'intero processo di *screening* è stato guidato dall'applicazione rigorosa di predeterminati criteri di inclusione ed esclusione, descritti di seguito.

3.3.1 Criteri di inclusione ed esclusione

Al fine di ottenere un *dataset* finale omogeneo e statisticamente solido per l'analisi, sono stati stabiliti alcuni parametri di eleggibilità.

I criteri di inclusione prevedevano:

- La presenza di studi condotti esclusivamente su campioni di soggetti adulti e sani.
- Esperimenti basati sull'utilizzo della fMRI.
- L'utilizzo di paradigmi sperimentali in cui la tipologia di ricompensa fosse di natura monetaria.

- La presenza esplicita, nel testo (o nel materiale supplementare messo a disposizione), delle coordinate stereotassiche tridimensionali (X, Y, Z) relative a picchi di attivazione cerebrale, espresse in spazio MNI o Talairach.

Di conseguenza, i criteri di esclusione prevedevano:

- Campioni con diagnosi cliniche o sotto l'effetto di sostanze farmacologiche o psicoattive.
- Studi che impiegavano stimoli di *reward* primari o di natura sociale.
- Ricerche condotte con metodiche alternative (come la tomografia ad emissione di positroni e l'elettroencefalografia).
- Articoli che riportavano i risultati senza fornire l'indicazione numerica delle coordinate tridimensionali dei *foci*.

3.3.2 Fase 1: *screening* degli *abstract*

La prima fase operativa del processo di selezione è consistita in una valutazione preliminare del contenuto dei 1089 articoli risultanti dalla ricerca bibliografica iniziale su Pubmed. Questa procedura è stata condotta attraverso la lettura degli *abstract* di ciascun articolo, con l'obiettivo di verificare la coerenza con gli obiettivi della tesi ed escludere lavori non pertinenti.

Durante questo *screening* iniziale sono stati rimossi:

- Articoli di revisione della letteratura (*review*) e meta-analisi preesistenti.
- Studi condotti su soggetti patologici o popolazioni cliniche.
- Esperimenti che includevano soggetti minorenni.
- Ricerche in cui era evidente l'assenza di una vera ricompensa di natura monetaria.

Un ulteriore aspetto di questa fase ha riguardato la gestione dei casi ambigui. Nel momento in cui l'*abstract* non esplicitasse in modo chiaro la tipologia di *reward* utilizzata nel paradigma sperimentale, l'articolo è stato mantenuto nel *pool* dei selezionati. Questa scelta ha permesso di rimandare la verifica alla successiva lettura del testo completo (*full text*), evitando l'esclusione erronea di studi potenzialmente rilevanti.

Al termine di questa prima valutazione, la rimozione dei 633 contributi non idonei ha permesso di isolare un totale di 456 articoli, i quali sono stati ammessi alla successiva fase di approfondimento metodologico.

3.3.3 Fase 2: verifica delle coordinate stereotassiche e dei *task* di *reward*

La seconda analisi del processo di selezione ha previsto l'analisi approfondita del testo completo (*full text*) dei 456 contributi rimasti, in seguito allo *screening* degli *abstract*. Questa fase ha rappresentato il passaggio più critico e rigoroso, mirato a verificare l'effettiva omogeneità dei dati e la presenza dei requisiti necessari per l'analisi statistica.

All'inizio di questa fase, si è riscontrato un limite di accessibilità per 4 articoli, i quali sono risultati bloccati o non reperibili. Di conseguenza, non essendo stato possibile, in alcun modo, conoscerne e valutarne il contenuto, questi contributi sono stati esclusi.

Quindi, l'esame dettagliato dei *full text* si è concentrato sui restanti 452 articoli.

In questa fase ci si è concentrati principalmente su:

- La risoluzione delle ambiguità dei *task*.
Sono stati analizzati approfonditamente i paragrafi relativi ai materiali e ai metodi, per escludere tutti quegli studi che negli *abstract* presentavano una descrizione generica della ricompensa. Sono stati così scartati i paradigmi che, all'atto pratico, utilizzavano ricompense di natura intrinseca oppure ambigua, isolando unicamente i compiti di puro *reward* monetario.
- Verifica delle coordinate stereotassiche.
È stata controllata la presenza delle tabelle riassuntive dei risultati fMRI. Per essere inclusi, gli articoli dovevano riportare esplicitamente i *foci* di attivazione espressi come triplette di coordinate tridimensionali (X, Y, Z) all'interno di uno spazio stereotassico standardizzato (MNI o Talairach). Sono stati, di conseguenza, esclusi tutti gli studi che presentavano i risultati esclusivamente sottoforma di grafici o mappe statistiche di superficie, senza rilasciare i dati numerici dei picchi di attivazione.

In seguito alla rigidità di questi criteri metodologici, la maggioranza dei contributi analizzati è stata scartata. Al termine di questo processo di revisione, il campione si è ridotto a 19 articoli finali, giudicati pienamente idonei e conformi per la successiva fase di estrazione.

3.3.4 Fase 3: estrazione e organizzazione dei dati

La terza fase del percorso metodologico ha riguardato l'estrazione dei dati neuroanatomici dai 19 articoli scientifici definitivi.

In linea con gli obiettivi della ricerca, l'estrazione non ha riguardato genericamente tutte le coordinate riportate negli studi, ma si è focalizzata su una specifica componente del processo

di *reward*. Ai fini della presente meta-analisi, sono stati estratti, e inviati all'analisi statistica finale, esclusivamente i *foci* di attivazione associati alla somministrazione dell'effettiva ricompensa monetaria (fase di *feedback*), escludendo le coordinate relative alla sola anticipazione o attesa del guadagno. Questa scelta metodologica è stata assunta in accordo con i criteri di selezione già utilizzati nello studio da cui questo lavoro prende spunto, lo studio di Arsalidou *et al.* (2020).

Le triplete di coordinate stereotassiche (X, Y, Z) sono state raccolte manualmente ed inserite all'interno dell'*editor* di testo avanzato Sublime Text, che ha permesso di ottenere un *file* pulito e standardizzato.

3.3.5 Fase 4: analisi dei dati

L'ultima fase del percorso metodologico ha riguardato la configurazione finale del *dataset* e la successiva analisi statistica.

La matrice dei dati finali inviata all'analisi, non si è limitata ai foci estratti manualmente dai 19 studi precedentemente selezionati. Essa, è stata ampliata attraverso l'inclusione di una selezione di coordinate provenienti dallo studio di Arsalidou *et al.* (2020).

Le coordinate tratte dallo studio di Arsalidou e colleghi, prima dell'analisi definitiva, sono state sottoposte ad un processo di filtraggio e *screening* manuale. Questa operazione di controllo è stata indispensabile per verificare che tali dati fossero omogenei, coerenti ed allineati con i criteri metodologici stabiliti nel presente lavoro.

Questo processo di integrazione ha permesso di aggiungere 30 esperimenti, tratti dal lavoro di Arsalidou *et al.* (2020), ai 19 estratti in questa ricerca. In questo modo, si è raggiunto un *pool* complessivo di 49 esperimenti passati alle analisi statistiche finali.

A livello tecnico, prima dell'elaborazione, è stata eseguita una procedura di normalizzazione spaziale. Tutte le coordinate originariamente espresse nello spazio MNI sono state convertite nello spazio Talairach.

Una volta standardizzato e unito l'intero *pool* di coordinate all'interno del *file* (costruito attraverso Sublime Text), si è proceduto all'analisi dei dati vera e propria. Il *file* ottenuto ha costituito l'*input* che è stato importato nel *software* meta-analitico *GingerALE* v3.0.2, consentendo l'elaborazione dell'algoritmo ALE e la conseguente generazione di mappe di attivazione neurologica.

Per determinare la significatività statistica dei risultati è stata applicata una soglia statistica basata sul controllo del *Family-Wise Error* (FWE) a livello di cluster, impostando una soglia di

formazione del cluster (*cluster-forming threshold*) pari a $p < 0.001$ e 1000 permutazioni non parametriche.

3.4 Conclusioni

In conclusione, il percorso metodologico descritto in questo capitolo ha permesso di strutturare una sequenza di passaggi rigorosa.

L'applicazione combinata dei filtri su Pubmed e il successivo processo di selezione multifasica, hanno permesso di ridurre il *pool* iniziale di 1391 articoli a un campione finale e altamente selezionato di 19 studi sperimentali fMRI. Inoltre, il *dataset* finale è stato integrato e potenziato attraverso l'inclusione, filtrata, delle coordinate di riferimento tratte dal lavoro di Arsalidou *et al.* (2020).

Ciascuno di questi lavori è stato esaminato per garantire l'omogeneità procedurale e per assicurare l'idoneità tecnica in termini di coordinate stereotassiche (X, Y, Z).

Grazie alla centralizzazione dei dati, effettuata tramite l'*editor* Sublime Text, le coordinate dei *foci* di attivazione estratti sono state convogliate in un unico *file* sorgente standardizzato. Questo *file* rappresenta il punto di arrivo del processo di separazione dei dati e l'*input* fondamentale per la successiva fase di analisi quantitativa.

Nel capitolo seguente verranno presentati i risultati derivanti dall'applicazione dell'algoritmo ALE su questo *dataset*, consentendo di localizzare con precisione millimetrica le aree di convergenza neuroanatomica deputate all'elaborazione delle ricompense economiche nel cervello umano.

CAPITOLO 4

RISULTATI

In questo capitolo vengono presentati i risultati emersi dall'analisi meta-analitica condotta sul circuito cerebrale della ricompensa monetaria. L'obiettivo di questa sezione è mostrare quali aree cerebrali si attivano nel momento esatto in cui un individuo riceve un *feedback* economico positivo.

Il capitolo si articola in tre parti principali.

Nella prima parte, viene discussa la logica matematica alla radice dell'algoritmo ALE, descrivendo come il *software* estragga e separi i diversi raggruppamenti di attivazione (definiti *cluster*).

Nella seconda parte, vengono descritti singolarmente i 3 *cluster* significativi emersi dall'analisi. Inoltre, vengono localizzati i picchi probabilistici attraverso le immagini ortogonali e tridimensionali, generate con il *software* Mango.

Infine, nella terza parte, viene affrontato il confronto critico con lo studio di riferimento di Arsalidou *et al.* (2020). In questa sezione vengono discusse sia le aree di convergenza riscontrate nelle strutture profonde del cervello, sia le principali divergenze corticali.

4.1 Logica dell'algoritmo ALE e struttura dei *cluster*

I risultati presentati in questo capitolo derivano dall'applicazione dell'algoritmo ALE sul *dataset* di 49 esperimenti. L'algoritmo non si limita a sovrapporre le coordinate estratte dalla letteratura in modo passivo, ma stima matematicamente come si distribuisce l'attività cerebrale originale intorno a ciascun *focus*. L'unione di queste distribuzioni probabilistiche genera una mappa completa, caratterizzata da aree di convergenza statistica, definite “*blob*” di attivazione. Per fornire una descrizione numerica e anatomica della mappa ALE, i dati estratti dal *software* *GingerALE* v3.0.2 sono stati organizzati e analizzati. Dall'analisi statistica è emersa la presenza di 3 *cluster* principali significativi, i quali permettono di dividere la mappa di attivazione in tre macro-regioni distinte.

I *cluster* sono strutture tridimensionali formate da *voxel* contigui (le unità di volume minime della mappa cerebrale). L'algoritmo identifica e isola queste regioni secondo una logica ben precisa:

- Formazione del *cluster*

Il calcolo parte da un “picco massimo” di probabilità e si estende progressivamente analizzando i *voxel* adiacenti. Questi *voxel* vengono inglobati, fino a che se ne

incontrano con valore statistico diverso da zero. Questo processo di aggregazione definisce i confini del *blob* attivato.

- Separazione tra *cluster*

La distinzione fisica tra un *cluster* e l'altro è determinata dalla presenza di uno spazio circostante privo di attivazione significativa. Ovvero, una serie di *voxel* con valore uguale a zero che interrompe la contiguità spaziale.

All'interno di ciascun *cluster* si localizzano uno o più picchi, che rappresentano i punti di massima densità probabilistica. Questi picchi indicano la coordinata millimetrica esatta in cui convergono, con maggior forza, le attivazioni rilevate nei singoli studi di partenza.

In sostanza, la massima probabilità di riscontrare un effetto, legato alla ricezione di una ricompensa monetaria, si concentra in corrispondenza delle coordinate meta-analitiche.

L'algoritmo ALE sviluppa, quindi, un percorso bidirezionale. Parte dai dati dei singoli studi originari, li integra per generare la mappa globale e, infine, "torna indietro" per estrarre delle coordinate che indicano dove risiede la massima probabilità di osservare l'effetto di interesse.

Nelle sezioni successive, ciascuno dei 3 *cluster* verrà descritto, sia sotto il profilo numerico sia sotto quello anatomico, andando a specificare la lateralizzazione emisferica e la specifica regione cerebrale di appartenenza.

4.2 Mappatura anatomica dei *cluster* emersi

I risultati quantitativi dell'analisi ALE, organizzati a partire dall'output del *software GingerALE v3.0.2*, sono riassunti nella Tabella 1. Per ciascuno dei 3 *cluster* significativi vengono riportate le coordinate spaziali Talairach (X, Y, Z), corrispondenti ai picchi di massima convergenza probabilistica, il rispettivo valore ALE e la relativa classificazione neuroanatomica con indicazione della lateralizzazione emisferica.

Cluster	x	y	z	ALE	Label
1	-14	8	-4	0.0638	Left Cerebrum, Sub-lobar, Lentiform Nucleus, Gray Matter, Putamen
1	-10	6	4	0.0509	Left Cerebrum, Sub-lobar, Caudate, Gray Matter, Caudate Head
1	-28	14	8	0.0270	Left Cerebrum, Sub-lobar, Gray Matter, Claustrum
1	0	-4	10	0.0202	Left Cerebrum, Sub-lobar, Gray Matter, Thalamus
2	10	8	-2	0.0816	Right Cerebrum, Sub-lobar, Gray Matter, Caudate Head
2	18	-2	-10	0.0244	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Gray Matter, Parahippocampal Gyrus, Brodmann area 28
3	-4	44	0	0.384	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Gray Matter, Anterior Cingulate
3	0	50	8	0.0265	Left Cerebrum, Frontal Lobe, Gray Matter, Medial Frontal Gyrus, Brodmann area 10
3	0	40	16	0.0209	Left Cerebrum, Limbic Lobe, Gray Matter, Anterior Cingulate, Brodmann area 32
3	6	36	2	0.0187	Right Cerebrum, Limbic Lobe, Gray Matter, Anterior Cingulate, Brodmann area 24

Tabella 1. Estratto del foglio di calcolo contenente l'output numerico dell'analisi ALE generato dal software GingerALE v3.0.2. Fornisce l'indicazione dei cluster, delle relative coordinate tridimensionali Talairach e la classificazione neuroanatomica dei picchi di attivazione.

4.3 Analisi dettagliata dei singoli *cluster*

Dopo aver delineato il quadro d'insieme dei risultati ALE, risulta necessario esaminare i tre raggruppamenti isolati dall'algoritmo (Figura 25). Ciascun *cluster* verrà esaminato singolarmente, esplicitando la lateralizzazione emisferica della regione e identificando le coordinate dei picchi probabilistici. Questo approccio permette di isolare la rete di aree interconnesse durante la ricezione del *feedback* monetario.

- *Cluster 1*

Il primo *cluster* si localizza interamente nell'emisfero sinistro.

Il picco massimo di questo *blob* si situa nel *putamen* ($X = -14, Y = 8, Z = -4$; Figura 15), estendendosi verso la testa del nucleo caudato ($X = -10, Y = 6, Z = 4$; Figura 16) e includendo porzioni del talamo ($X = 0, Y = -4, Z = 10$; Figura 17) e del claustrum ($X = -28, Y = 14, Z = 8$; Figura 18). Questa densità di attivazione riflette il ruolo

fondamentale dello striato dorsale e ventrale nell'elaborazione del *feedback* della ricompensa.



Figura 14. Mappa di attivazione meta-analitica ALE, visualizzata tramite il software Mango. Il mirino millimetrico è centrato sul picco di massima convergenza probabilistica del cluster 1, corrispondente al putamen sinistro. La scala cromatica indica l'intensità del valore probabilistico ALE.

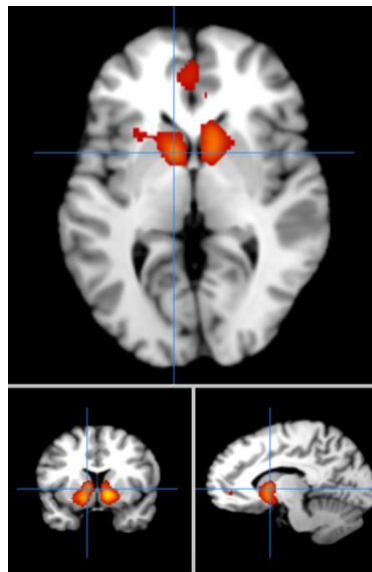


Figura 14. Mappa di attivazione meta-analitica ALE, visualizzata tramite il software Mango. Il mirino millimetrico è centrato sulla testa del nucleo caudato sinistro, appartenente al cluster 1. La scala cromatica indica l'intensità del valore probabilistico ALE.

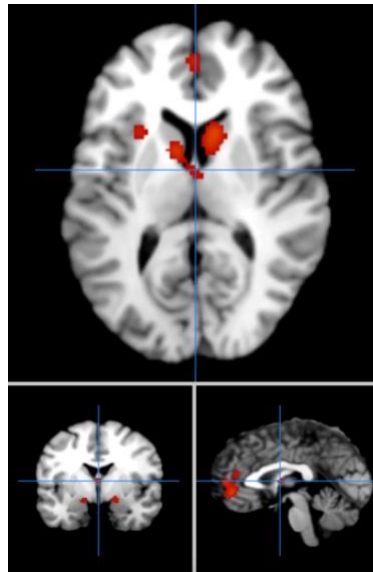


Figura 15. Mappa di attivazione meta-analitica ALE, visualizzata tramite il software Mango. Il mirino millimetrico è centrato sul talamo sinistro, appartenente al cluster 1. La scala cromatica indica l'intensità del valore probabilistico ALE.



Figura 16. Mappa di attivazione meta-analitica ALE, visualizzata tramite il software Mango. Il mirino millimetrico è centrato sul claustrum sinistro, appartenente al cluster 1. La scala cromatica indica l'intensità del valore probabilistico ALE.

- *Cluster 2*

Il secondo *cluster* si focalizza nell'emisfero destro.

Il picco di massima convergenza probabilistica si registra nella testa del nucleo caudato destro ($X = 10, Y = 8, Z = -2$; Figura 19). Il *cluster*, inoltre, si estende verso il giro paraippocampale ($X = 18, Y = -2, Z = -10$; Figura 20), in corrispondenza dell'area di Brodmann 28. Questo *cluster* evidenzia un'interazione tra il sistema di

gratificazione economico e le strutture deputate alla memoria e al consolidamento dell'informazione legata al guadagno.

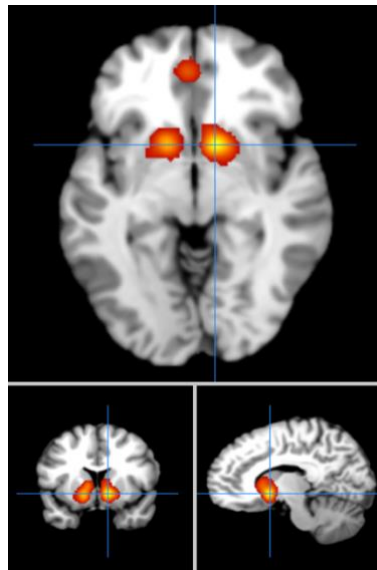


Figura 17. Mappa di attivazione meta-analitica ALE, visualizzata tramite il software Mango. Il mirino millimetrico è centrato sul picco di massima convergenza probabilistica del cluster 2, corrispondente alla testa del nucleo caudato destro. La scala cromatica indica l'intensità del valore probabilistico ALE.

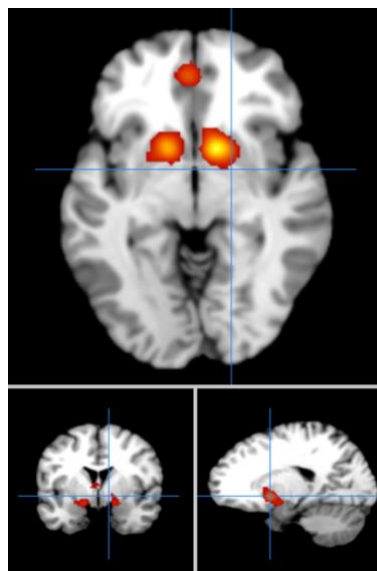


Figura 18. Mappa di attivazione meta-analitica ALE, visualizzata tramite il software Mango. Il mirino millimetrico è centrato sul giro paraippocampale destro, appartenente al cluster 2. La scala cromatica indica l'intensità del valore probabilistico ALE.

- *Cluster 3*

Il terzo *cluster* mostra un'estensione bilaterale.

Il picco di massima probabilità di attivazione si colloca nella corteccia cingolata anteriore (ACC) sinistra ($X = -4$, $Y = 44$, $Z = 0$; Figura 21).

Questo *blob* coinvolge anche la ACC destra ($X = 6$, $Y = 36$, $Z = 2$; Figura 22), area di Brodmann 24; la ACC sinistra ($X = 0$, $Y = 40$, $Z = 16$; Figura 23), area di Brodmann 32; e il giro frontale mediale ($X = 0$, $Y = 50$, $Z = 8$; Figura 24), area di Brodmann 10.

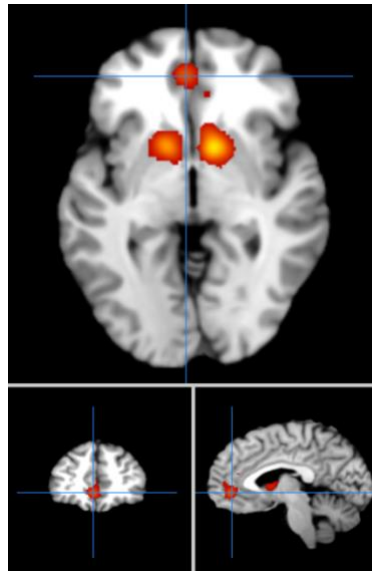


Figura 19. Mappa di attivazione meta-analitica ALE, visualizzata tramite il software Mango. Il mirino millimetrico è centrato sul picco di massima convergenza probabilistica del cluster 3, corrispondente alla ACC sinistra. La scala cromatica indica l'intensità del valore probabilistico ALE.

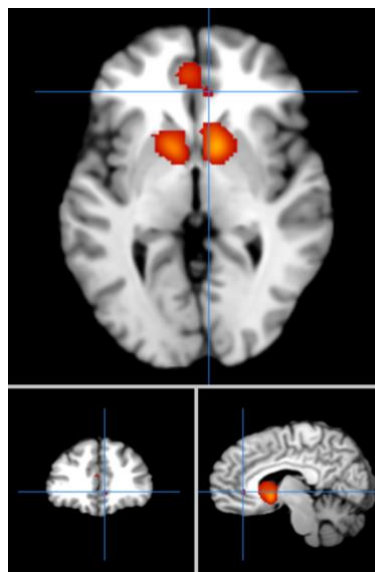


Figura 20. Mappa di attivazione meta-analitica ALE, visualizzata tramite il software Mango. Il mirino millimetrico è centrato sulla ACC destra, appartenente al cluster 3. La scala cromatica indica l'intensità del valore probabilistico ALE.

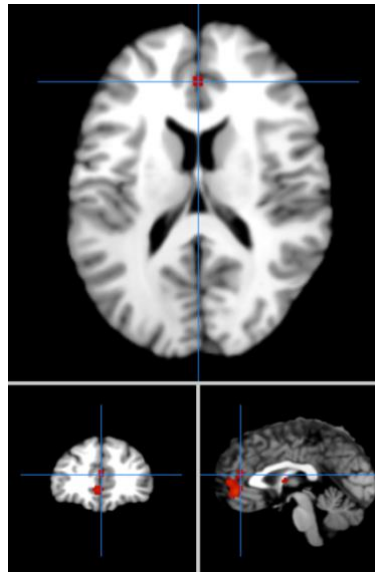


Figura 21. Mappa di attivazione meta-analitica ALE, visualizzata tramite il software Mango. Il mirino millimetrico è centrato sulla ACC sinistra, appartenente al cluster 3. La scala cromatica indica l'intensità del valore probabilistico ALE.

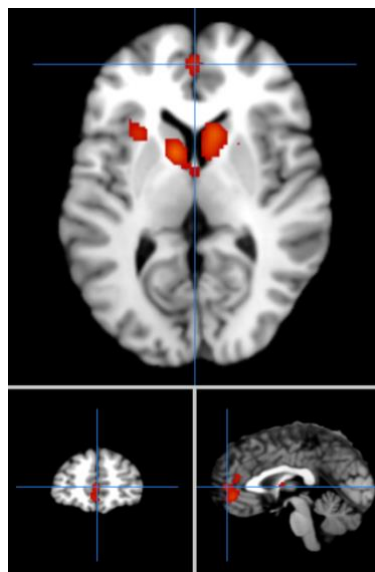


Figura 22. Mappa di attivazione meta-analitica ALE, visualizzata tramite il software Mango. Il mirino millimetrico è centrato sul giro frontale mediale sinistro, appartenente al cluster 3. La scala cromatica indica l'intensità del valore probabilistico ALE.

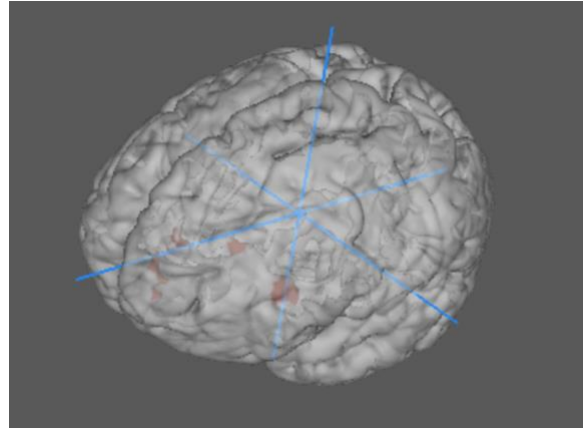


Figura 23. Ricostruzione tridimensionale del volume cerebrale totale, visualizzata tramite software Mango. L'immagine offre una visione d'insieme della mappa ALE, mostrando la localizzazione dei cluster significativi e la loro profondità rispetto ai solchi cerebrali principali.

4.4 Confronto meta-analitico con lo studio di Arsalidou *et al.* (2020)

Al fine di valutare l'apporto innovativo del presente lavoro, i risultati emersi dall'analisi del *dataset* sono stati sottoposti ad un riscontro critico con le evidenze originariamente riportate nello studio di riferimento di Arsalidou *et al.* (2020). Sebbene esista una parziale continuità anatomica tra i due lavori, si sono generati interessanti elementi di divergenza.

4.4.1 Analisi delle convergenze nel *network* sottocorticale

Il principale elemento di convergenza tra i due lavori risiede nel reclutamento delle strutture dei nuclei della base.

Nello studio di Arsalidou *et al.* (2020), l'analisi del *reward* monetario identificava il *cluster* di concordanza più esteso in corrispondenza della testa del nucleo caudato ($X = 10$, $Y = 8$, $Z = -2$). Tale evidenza trova una millimetrica corrispondenza nei risultati del presente lavoro, dove il picco massimo globale (il valore ALE più elevato in assoluto) si situa nel *cluster 2* alle medesime coordinate.

Anche la controparte controlaterale trova un riscontro coerente. La testa del nucleo caudato sinistro e il *putamen* sinistro, si ripresentano, in questo lavoro, come vertici statistici del *cluster 1* (nel lavoro del 2020 emergevano all'interno del medesimo *cluster* striatale).

Un ulteriore punto di contatto è rappresentato dal coinvolgimento del talamo. Nella meta-analisi di riferimento, il talamo veniva reclutato come punto fondamentale per la transizione

dell'informazione dai gangli della base verso le corteccie frontali. Nei risultati attuali, il talamo riemerge nel *cluster* 1 sulla linea sinistra.

Questa convergenza statistica tra il *putamen*, il nucleo caudato e il talamo convalida l'esistenza del circuito cortico-basale-talamo-corticale. Questo asse non funge solo da ricevitore passivo dello stimolo economico, ma agisce come un centro deputato alla codifica del valore intrinseco e dell'importanza associata alla gratificazione monetaria.

4.4.2 Il perfezionamento dell'asse fronto-cingolato corticale

Per quanto riguarda il polo corticale anteriore, nello studio di Arsalidou *et al.* (2020), si individua l'apice probabilistico nella corteccia cingolata anteriore sinistra (area di Brodmann 32) e nel giro frontale mediale (area di Brodmann 10).

Nei risultati attuali, queste aree riemergono in stretta prossimità spaziale e si organizzano all'interno di un unico blocco bilaterale (cluster 3). Questo, unisce la ACC sinistra (area di Brodmann 32), la ACC destra (area di Brodmann 24) e il giro frontale mediale (area di Brodmann 10).

Quindi, nel lavoro di Arsalidou e colleghi, queste attivazioni rappresentano dei picchi frammentati e inseriti all'interno di una mappa corticale molto più ampia. Ora, l'algoritmo ha fuso insieme queste aree in un unico blocco coeso e bilaterale.

4.4.3 Scomparsa delle attivazioni diffuse e aree emergenti

Nella meta-analisi originaria di Arsalidou *et al.* (2020), la mappa del *reward* monetario mostra una diffusa concordanza in aree come l'insula bilaterale, l'amigdala destra, la sostanza nera, il giro cingolato posteriore e i giri linguale e fusiforme. Nella matrice dei risultati attuali, tutte queste regioni secondarie sono del tutto assenti.

Inoltre, una divergenza di rilievo è costituita dall'inserimento di un picco secondario nel giro paraippocampale destro. Un addensamento che non figurava tra i picchi identificati nella tabella monetaria del lavoro del 2020.

Le divergenze neurali riscontrate non indicano una contraddizione tra i modelli, ma un raffinamento statistico guidato dalle scelte metodologiche attuate. Queste divergenze possono essere attribuite a due fattori principali:

- Ragioni di natura statistica e potenza del campione

In una analisi CBMA, l'inserimento di un numero maggiore di articoli distribuisce la probabilità spaziale su un numero più elevato di esperimenti. Di conseguenza, i criteri per raggiungere la significatività statistica diventano più rigidi e stringenti.

Più articoli si inseriscono nel *pool* finale, più la soglia statistica si alza. Se ci sono più studi è più difficile che una regione arrivi ad essere meta-analiticamente attiva, perché la probabilità si distribuisce su più esperimenti.

Affinché una determinata regione cerebrale emerga come statisticamente significativa è necessaria una coerenza topografica maggiore tra gli esperimenti, rispetto ad un campione più ridotto.

Le aree corticali accessorie, riscontrate nella letteratura precedente, potrebbero non aver superato la soglia critica all'interno del nuovo *pool* di studi e, di conseguenza, sono state rimosse.

- Ragioni di contenuto e filtraggio degli esperimenti

Il rigoroso processo di *screening* e filtraggio manuale applicato agli esperimenti, sia su quelli analizzati dal 2016 al 2025 sia quello applicato ai dati di Arsalidou *et al.* (2020), ha permesso di escludere tutti i paradigmi ambigui o contenenti anomalie.

La rimozione di questi esperimenti potrebbe aver privato l'algoritmo di quei *foci* di attivazione che, nel lavoro originale, alimentavano l'attivazione di regioni secondarie.

Di conseguenza, la mancata attivazione di alcune aree, precedentemente osservate, è il risultato di un'operazione di "pulizia" metodologica.

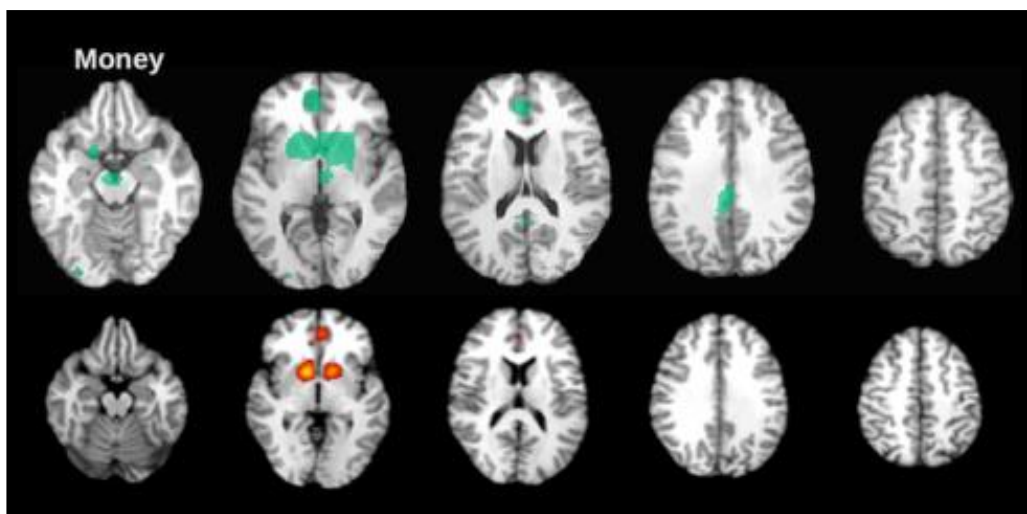


Figura 24. Confronto neuroanatomico tra la meta-analisi di riferimento di Arsalidou *et al.*, (2020) per il reward monetario (riga superiore, in verde) e la mappa ALE ottenuta nel presente lavoro (riga inferiore, in rosso/giallo).

4.5 Conclusioni

In conclusione, l'applicazione dell'algoritmo ALE, su un *dataset* aggiornato e selezionato, ha permesso di delineare una mappa neuroanatomica del feedback da ricompensa monetaria più definita rispetto alla letteratura precedente.

Da un lato, le strutture profonde del cervello (rappresentate dalla testa del nucleo caudato, dal putamen e dal talamo) si confermano come il motore principale per l'elaborazione dei guadagni in denaro.

Dall'altro lato, le aree della corteccia cerebrale hanno mostrato un grande cambiamento. Le attivazioni che, nello studio di Arsalidou *et al.* (2020), apparivano frammentate e sparse, in questo lavoro si sono unite in un unico blocco coeso (il *cluster* 3, che unisce ACC e giro frontale mediale).

Inoltre, la totale scomparsa di attivazioni diffuse in aree secondarie (come l'insula o l'amigdala), unita all'emergenza del giro paraippocampale, potrebbe essere dovuta all'innalzamento della soglia statistica o dalla rigorosa selezione degli esperimenti.

In conclusione, i risultati ottenuti in questo capitolo offrono un modello neuroanatomico perfezionato del precedente lavoro di Arsalidou e colleghi.

CONCLUSIONI

Il presente lavoro di tesi si è posto l'obiettivo di mappare e caratterizzare i correlati neurali associati alla ricezione di una ricompensa monetaria.

Aggiornando lo stato dell'arte del lavoro di Arsalidou *et al.* (2020), con la letteratura prodotta tra il 2016 e il 2025, l'indagine ha permesso di mappare la rete neuroanatomica specifica della gratificazione economica.

Questo, è stato reso possibile dall'utilizzo di un approccio meta-analitico quantitativo. Attraverso l'applicazione della metodologia CBMA e l'impiego dell'algoritmo ALE, è stato possibile analizzare un *dataset* complessivo di 49 esperimenti, isolando i *foci* di attivazione associati in modo specifico alla fase di ricezione del *feedback* economico positivo.

L'analisi statistica, condotta tramite l'algoritmo ALE, ha permesso di isolare tre *cluster* di attivazione statisticamente significativi. Sebbene, tali risultati confermino i modelli teorici di riferimento, l'indagine ha fatto emergere interessanti elementi di novità.

Coerentemente con la teoria, i risultati hanno mostrato una forte attivazione, a livello sottocorticale, del *putamen* sinistro e della testa del nucleo caudato destro (*cluster* 1 e 2).

Questa convergenza dimostra come lo striato rappresenti il centro della codifica del valore della ricompensa economica. Inoltre, il coinvolgimento bilaterale riscontrato rispecchia l'ipotesi di Knutson, Adams, *et al.* (2001), secondo cui il denaro tende a mostrare un'attività neurale complessa, che supera la rigida lateralizzazione emisferica.

A livello corticale, questa ricerca ha isolato un blocco coeso e bilaterale (*cluster* 3), che comprende la corteccia cingolata anteriore e il giro frontale mediale. Questo risultato convalida l'ipotesi teorica secondo cui, questa regione corticale, venga reclutata nel momento del *feedback* per l'integrazione cognitiva del guadagno, l'aggiornamento delle strategie comportamentali e il monitoraggio dei risultati. Tutto ciò si lega ai modelli di *Reinforcement Learning* di Rushworth *et al.* (2009), citati in questo lavoro.

Un dato di forte interesse teorico è la mancata attivazione del *nucleus accumbens* (NAcc), come picco statisticamente significativo dei *cluster*. Questa apparente discrepanza trova spiegazione in uno dei modelli di Knutson, Fong, *et al.* (2001). Il NAcc viene descritto come il protagonista della fase di anticipazione della ricompensa (*wanting*), mentre la sua attività cala drasticamente nel momento della ricezione dell'esito (*liking*).

Un elemento inatteso rispetto alla sintesi monetaria fornita da Arsalidou *et al.* (2020) è rappresentato dall'attivazione del giro paraippocampale destro (*cluster* 2). Questo riscontro suggerisce che, l'introduzione di studi più recenti (2016-2025), possa aver fatto emergere una

forte componente legata al consolidamento della memoria e alla contestualizzazione dell'informazione del denaro (il denaro necessita di essere associato alle esperienze passate in quanto costruito astratto).

Un ulteriore aspetto di rilievo riguarda le regioni che, contrariamente al modello della “*Common Neural Currency*” (proposto da Sescousse *et al.*, 2013, e che include amigdala e insula), non sono emerse come significative. Queste divergenze possono essere spiegate da due fattori. Il primo potrebbe essere un rigore metodologico, in cui il processo di *screening* ha portato alla rimozione dei *foci* responsabili di attivazioni secondarie. Il secondo potrebbe riguardare la soglia statistica, in cui un aumento del numero di studi inseriti porterebbero al suo innalzamento.

Infine, la teoria suggerisce una lateralizzazione sinistra per l'elaborazione del risultato (*outcome*). Eppure, i risultati confermano che il denaro tende a mostrare un'attività neurale complessa e bilaterale, andando a coinvolgere entrambi gli emisferi in modo speculare (come affermato da Knutson, Adams, *et al.*, 2001).

Nonostante il rigore e la robustezza statistica dei *cluster* isolati, è necessario riconoscere alcuni limiti metodologici del seguente lavoro.

Un primo limite riguarda il *focus* sul *feedback*. Seguendo i criteri dello studio di riferimento, l'analisi si è concentrata esclusivamente sulla fase di ricezione della ricompensa, escludendo le fasi di anticipazione e di perdita monetaria. In questo modo si vanno a perdere alcuni dei circuiti legati al *monetary reward*.

Un ulteriore limite è rappresentato dallo sbilanciamento demografico dei campioni originari. Spesso, nella letteratura sul *neuroimaging*, i campioni dei singoli studi presentano una distribuzione di genere o di età non perfettamente omogenea. Questo potrebbe impedire il calcolo di mappe di attivazione differenziate (ad esempio, per differenze di sesso o per fasce di età).

Infine, un terzo limite è dovuto dalla soggettività del ricercatore. Sebbene l'algoritmo sia oggettivo, la costruzione del *dataset* richiede procedure manuali che possono introdurre errori sistematici.

Sulla base del modello neuroanatomico emerso in questa tesi, si aprono diverse prospettive per la ricerca futura nel campo delle neuroscienze cognitive.

Ad esempio, si potrebbero andare ad isolare i risultati, ottenuti dai soggetti sani, per indagare le alterazioni funzionali del circuito del *reward* in popolazioni cliniche. Come nel caso dei disturbi da dipendenza da sostanza o nel gioco d'azzardo patologico.

Si potrebbe, inoltre, applicare lo stesso rigore metodologico per andare a mappare, in modo separato e speculare, la sola fase di anticipazione della ricompensa sul medesimo campione di studi. Oppure, applicare questo approccio metodologico per andare a mappare le tre fasi di guadagno, anticipazione e perdita all'interno della stessa ricerca.

In definitiva, questo lavoro convalida i pilastri neurobiologici della ricompensa monetaria e propone una mappatura più rigorosa e selettiva, essenziale per orientare le future indagini cliniche e sperimentali sulle dinamiche del valore monetario nel cervello umano.

DICHIARAZIONE DI UTILIZZO IAG

Nel presente lavoro di tesi, seguendo le direttive delle linee guida, è stata utilizzata l'IAG (Intelligenza Artificiale Generativa).

In questo caso, l'IAG è stata utilizzata principalmente per:

- La ricerca di informazioni
Attraverso l'IAG sono state individuate le fonti e gli autori di interesse. Tutto ciò è stato seguito da accurati controlli e confronti delle fonti fornite con altre fonti informative attendibili.
- L'analisi della letteratura
Sono stati creati, attraverso l'IAG, dei riassunti delle informazioni e dei temi principali emersi dagli esperimenti analizzati. Questo processo è avvenuto solo in seguito a una accurata lettura preliminare dei testi, necessaria per evitare errori e omissioni da parte dell'IAG.
- Il *feedback* su un'ipotesi di indice
Dopo aver strutturato una prima bozza dell'indice della tesi, è stato richiesto un *feedback* all'IAG per apportare eventuali miglioramenti e aggiustamenti.

BIBLIOGRAFIA

- Arias-Carrión, O., Stamelou, M., Murillo-Rodríguez, E., Menéndez-González, M., & Pöppel, E. (2010). Dopaminergic reward system: A short integrative review. *International Archives of Medicine*, 3, 24. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-3-24>
- Arsalidou, M., Vijayarajah, S., & Sharaev, M. (2020). Basal ganglia lateralization in different types of reward. *Brain Imaging and Behavior*, 14(6), 2618–2646. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00215-3>
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1997). Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science*, 275(5304), 1293–1295. <https://doi.org/10.1126/science.275.5304.1293>
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2003). Parsing reward. *Trends in Neurosciences*, 26(9), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00233-9](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00233-9)
- Brett, M., Johnsrude, I. S., & Owen, A. M. (2002). The problem of functional localization in the human brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(3), 243–249. <https://doi.org/10.1038/nrn756>
- Evans, A. C., Collins, D. L., Mills, S. R., Brown, E. D., Kelly, R. L., & Peters, T. M. (1993). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *1993 IEEE Conference Record Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, 1813–1817 vol.3. <https://doi.org/10.1109/NSSMIC.1993.373602>
- Gehring, W. J., & Willoughby, A. R. (2002). The medial frontal cortex and the rapid processing of monetary gains and losses. *Science*, 295(5563), 2279–2282. <https://doi.org/10.1126/science.1066893>

- Izuma, K., Saito, D. N., & Sadato, N. (2008). Processing of social and monetary rewards in the human striatum. *Neuron*, 58(2), 284–294.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.03.020>
- Jauhar, S., Fortea, L., Solanes, A., Albajes-Eizagirre, A., McKenna, P. J., & Radua, J. (2021). Brain activations associated with anticipation and delivery of monetary reward: A systematic review and meta-analysis of fMRI studies. *PloS One*, 16(8), e0255292.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255292>
- Kahneman, D., & Tversky, A. (1979). Prospect Theory: An Analysis of Decision under Risk. *Econometrica*, 47(2), 263–291. <https://doi.org/10.2307/1914185>
- Knutson, B., Adams, C. M., Fong, G. W., & Hommer, D. (2001). Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(16), RC159.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-16-j0002.2001>
- Knutson, B., Fong, G. W., Adams, C. M., Varner, J. L., & Hommer, D. (2001). Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *Neuroreport*, 12(17), 3683–3687. <https://doi.org/10.1097/00001756-200112040-00016>
- Lancaster, J. L., Tordesillas-Gutiérrez, D., Martínez, M., Salinas, F., Evans, A., Zilles, K., Mazziotta, J. C., & Fox, P. T. (2007). Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. *Human Brain Mapping*, 28(11), 1194–1205. <https://doi.org/10.1002/hbm.20345>
- Logothetis, N. K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453(7197), 869–878. <https://doi.org/10.1038/nature06976>
- Manuello, J., Liloia, D., Crocetta, A., Cauda, F., & Costa, T. (2024). CBMAT: A MATLAB toolbox for data preparation and post hoc analyses in neuroimaging meta-analyses.

Behavior Research Methods, 56(5), 4325–4335. <https://doi.org/10.3758/s13428-023-02185-3>

Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function.

Annual Review of Neuroscience, 24, 167–202.

<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.167>

Oren, S., Tittgemeyer, M., Rigoux, L., Schlamann, M., Schonberg, T., & Kuzmanovic, B.

(2022). Neural encoding of food and monetary reward delivery. *NeuroImage*, 257,

119335. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119335>

Rushworth, M. F. S., Mars, R. B., & Summerfield, C. (2009). General mechanisms for

making decisions? *Current Opinion in Neurobiology*, 19(1), 75–83.

<https://doi.org/10.1016/j.conb.2009.02.005>

Schultz, W. (2000). Multiple reward signals in the brain. *Nature Reviews. Neuroscience*, 1(3),

199–207. <https://doi.org/10.1038/35044563>

Sescousse, G., Caldú, X., Segura, B., & Dreher, J.-C. (2013). Processing of primary and

secondary rewards: A quantitative meta-analysis and review of human functional

neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(4), 681–696.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.002>

Sescousse, G., Redouté, J., & Dreher, J.-C. (2010). The architecture of reward value coding in

the human orbitofrontal cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of*

the Society for Neuroscience, 30(39), 13095–13104.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3501-10.2010>