



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e
Psicobiologiche

Elaborato Finale

EVIDENZE DELL'ANSIA SOCIALE IN FMRI:
UNA REVISIONE DELLA LETTERATURA

EVIDENCE OF SOCIAL ANXIETY IN FMRI:
A REVIEW OF LITERATURE

Relatore:

Prof. Claudio Gentili

Laureanda: Alessia Rinaldi

Matricola: 1190743

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

INTRODUZIONE	5
CAPITOLO 1	
L'ANSIA SOCIALE	6
1.1 SAD – Aspetti generali	6
1.2 Aspetti peculiari del disturbo	7
1.3 Criteri diagnostici del DSM-V	8
1.4 Decorso e comorbidità del SAD	9
CAPITOLO 2	
TECNICHE DI VISUALIZZAZIONE FUNZIONALE	10
2.1 Le principali tecniche di visualizzazione funzionale	10
2.2 L'fMRI	11
2.3 Modalità di funzionamento dell'fMRI	12
CAPITOLO 3	
STUDI DI NEUROIMAGING IN FMRI: EVIDENZE SULL'ANSIA SOCIALE	13
3.1 Prime aree implicate nel disturbo rilevate	13
3.2 FFG, ACC e PCC a confronto	15
3.3 Il ruolo delle successive aree indagate e le implicazioni nel SAD	16
3.4 Metodologie sperimentali diverse: due disegni alternativi	17
3.5 Cause delle discrepanze tra i vari studi	18
3.6 Le più recenti evidenze e alcune limitazioni degli studi fMRI	19
CONCLUSIONI	21
BIBLIOGRAFIA	23

INTRODUZIONE

L'esperienza del vivere l'ansia e la paura sociale si presenta come un fenomeno comune alla totalità degli esseri umani, nel senso che tutti, almeno una volta nella vita, abbiamo sperimentato la particolare sensazione di vulnerabilità e di pericolo che insorge in occasione di eventi ritenuti importanti, quando si deve fornire la prova della propria competenza, o magari quando ci si viene a trovare improvvisamente al centro dell'attenzione (Bruni, 2009).

L'ansia sociale appare come esperienza perfettamente compatibile con il concetto di normalità, soprattutto se si tiene conto che, per la maggior parte delle persone, le manifestazioni di natura ansiosa sono di natura lieve e transitoria, talvolta persino stimolanti. Il problema nasce nel momento in cui ritrovarsi in un contesto sociale può diventare il presupposto di una grave e pervasiva paura, tale da essere palesemente incompatibile con il raggiungimento degli obiettivi personali e con lo svolgimento di una vita soddisfacente.

I disturbi d'ansia sono tra le psicopatologie con maggior tasso d'incidenza; in particolare, ha stimolato la mia attenzione il Disturbo d'Ansia Sociale (SAD, *Social Anxiety Disorder*) oltre che per la sua frequenza di manifestazione, soprattutto per il precoce esordio e per l'invalidità che comporta quotidianamente in specie, nei rapporti sociali.

Nella mia trattazione espongo preliminarmente e brevemente la natura del SAD, prendendo in esame: l'eziologia, l'esordio e lo sviluppo della malattia nei pazienti, i criteri principali necessari alla diagnosi e la comorbilità del disturbo.

Nel secondo capitolo vengono da me descritte le tecniche di visualizzazione del disturbo mettendo in risalto il funzionamento e i principi dell'fMRI.

L'obiettivo principale del mio lavoro di analisi si sostanzia nel terzo capitolo, nel quale emergono le evidenze degli studi fino ad ora fatti sul SAD in fMRI.

Nelle conclusioni emerge, dai vari studi presi in esame, come e quanto gli studi condotti in fMRI permettano la valutazione in vivo del cervello umano, portando ad una migliore comprensione del suo substrato anatomico, funzionale e metabolico seppur si palesino anche degli oggettivi limiti di vario genere.

CAPITOLO 1

L'ANSIA SOCIALE

1.1 SAD – Aspetti generali

I disturbi d'ansia sono i disturbi mentali più frequenti, colpendo il 7-14% della popolazione generale in qualsiasi momento (Baxter et al., 2013; Wittchen et al., 2014) e oltre il 25% almeno una volta nella vita (Kessler et al., 2005). Tra i disturbi d'ansia, il disturbo d'ansia sociale (SAD; American Psychiatric Association, 2013) è il secondo gruppo più grande (Wittchen et al., 2014).

Il disturbo d'ansia sociale è uno dei disturbi psichiatrici più comuni, soprattutto tra i giovani, con tassi di prevalenza una tantum compresi tra il 7% e 13,3% negli Stati Uniti (Stein e Stein, 2008) e del 4,0% a livello globale (Stein et al., 2017) Il SAD è definito come una paura persistente e intensa, irrazionale e persistente di una o più situazioni sociali o prestazionali nelle quali l'individuo è esposto a persone non familiari o al possibile giudizio da parte degli altri.

In genere questo disturbo d'ansia, emerge presto nella vita, fa tipicamente il suo esordio nell'adolescenza, e predice la comorbidità psichiatrica, una significativa compromissione della funzione sociale, e persistenti disabilità emotive, cognitive e comportamentali (Ruscio et al., 2008).

L'adolescenza è un periodo di transizione segnato da molti cambiamenti: sviluppi nella struttura e nella funzione cerebrale, cambiamenti genetici e ormonali con la pubertà, nonché nuove esigenze socio-ambientali (es. Dahl, 2004).

I cambiamenti sociali, ormonali e neurali associati all'adolescenza diventano così un fattore di rischio per i disturbi della salute mentale in questo periodo di sviluppo. (Haller et al., 2018). Nella letteratura psichiatrica, l'adolescenza è stata a lungo riconosciuta come periodo di grande vulnerabilità; i dati sull'età di esordio suggeriscono che i sintomi iniziali di compromissione di molti disturbi psichiatrici, incluso il SAD, spesso emergono nel frangente adolescenziale (Kessler et al., 2005).

1.2 Aspetti peculiari del disturbo

Il SAD è caratterizzato da ansia intensificata, aumentata vigilanza sugli stimoli sociali negativi e una propensione alla percezione di minaccia sociale (Robinson et al., 2012).

Nonostante questo disturbo sia indicato nel DSM-IV-TR come fobia sociale, il DSM-V adotta la terminologia disturbo d'ansia sociale, poiché i problemi che da esso derivano tendono ad essere molto più pervasivi e a interferire in misura maggiore con le normali attività rispetto ai problemi causati dagli tipi di fobie.

Le persone con SAD temono la valutazione negativa e il rifiuto sociale, con preoccupazioni solitamente incentrate su pensieri di umiliazione e imbarazzo (American Psychiatric Association. APA, 1994; Clark e Wells, 1995; Foa et al., 1996).

Per le persone che soffrono di SAD appare difficoltoso affrontare quotidianamente ogni genere di attività dove siano implicati altri soggetti; si tratta di un disagio che va oltre la semplice timidezza:

- a livello fisiologico l'individuo presenta la tipica sintomatologia peculiare del disturbo fobico: tremori, palpitazioni, sudorazione eccessiva e rossore sul volto; il respiro tende ad aumentare in modo repentino e si associa spesso a dolori allo stomaco, fino alla nausea o alla necessità di andare al bagno. Alcune persone al momento di parlare iniziano a balbettare, o ad avere la sensazione di una mancanza totale di controllo (DSM IV TR, 2000).

- a livello cognitivo il soggetto riferisce di un vuoto mentale e di senso crescente di allarme e pericolo: il soggetto si percepisce al centro dell'attenzione di chi lo circonda, pronti a giudicarne il comportamento;

A partire da questi elementi, si osserva l'instaurarsi di una serie di immagini e pensieri negativi su come si evolverà la situazione, che non faranno altro che peggiorare il senso di allarme e di paura provato. La persona riesce a focalizzarsi esclusivamente sugli aspetti negativi della situazione che sta vivendo, ritenendosi ridicolo e bizzarro nel comportamento: il tutto avviene senza che il soggetto possa esercitare il benché minimo controllo sulla sua persona, nonostante possa essere consapevole di come tale reazione sia del tutto esagerata (Northumberland Mental Health, 2000).

Il soggetto, per difendersi, sarà portato a sviluppare un comportamento evitante di tutte quelle situazioni che portano all'emergere di tutto questo cocktail fisiologico e cognitivo

sgradevole, dando origine ad un vero e proprio bozzolo di protezione, che da un lato lo proteggerà dall'ansia ma che, dall'altro, lo metterà nella condizione di non relazionarsi con il prossimo e di evitare nuove e stimolanti esperienze, proprio a causa del fatto che un paziente affetto da ansia sociale trascorre un'esistenza molto ritirata, benché difficilmente lo stesso lo ammetta. (Turner et al., 1994).

Con il tempo si rafforzeranno le convinzioni di non essere all'altezza delle situazioni, di essere una persona debole o incompetente, di non essere in grado di controllare i sintomi ansiogeni nelle situazioni sociali, determinando sostanzialmente il consolidamento di una certezza per l'individuo, certezza per cui in contesto sociale "l'ansia prenderà il sopravvento e tutti rideranno di lui", condizionando e deteriorando completamente la qualità di vita dell'individuo affetto.

Alcune tra le paure più comuni sono il parlare in pubblico, prendere la parola in riunioni o davanti alla classe, incontrare persone nuove e rivolgere la parola a figure investite di autorità (Ruscio, Brown, Chiu et al., 2008). Risulta evidente quindi come questa patologia abbia un impatto negativo sulla qualità della vita, con prospettive occupazionali ridotte, status socio-economico e una ridotta probabilità di coinvolgimento in relazioni a lungo termine e di intraprendere una gravidanza (SAD; American Psychiatric Association, 2013). Coloro che soffrono di ansia sociale spesso hanno occupazioni lavorative molto al di sotto delle loro capacità a causa dell'estrema paura sociale: si sentono rassicurati rassegnandosi a un lavoro non gratificante, ma che richiede una minore esposizione ai rapporti sociali, piuttosto che affrontare ogni giorno quel tipo di situazioni.

1.3 Criteri diagnostici del DSM-V

Nel DSM-V vengono delineati i criteri necessari per porre diagnosi di SAD:

- Criterio A: paura o ansia marcate e sproporzionate, sistematicamente provocata dall'esposizione al possibile giudizio degli altri. Nei bambini, l'ansia deve manifestarsi in contesti in cui vi sono coetanei e non solo nell'interazione con gli adulti.
- Criterio B: l'esposizione alla situazione temuta provoca un'intensa ansia di ricevere un giudizio negativo.

- Criterio C: le situazioni sociali temute provocano quasi invariabilmente paura o ansia. Nei bambini, la paura o l'ansia possono essere espresse piangendo, con scoppi di collera, con immobilizzazione (freezing), aggrappamento (clinging), ritiro (shrinking), oppure non riuscendo a parlare durante le interazioni sociali.
- Criterio D: le situazioni sociali temute sono evitate oppure sopportate con paura o ansia intense.
- Criterio E: la paura o l'ansia sono sproporzionate rispetto alla reale minaccia posta dalla situazione sociale e al contesto socioculturale.
- Criterio F: la paura, l'ansia o l'evitamento sono persistenti e durano tipicamente 6 mesi o più.
- Criterio G: la paura, l'ansia o l'evitamento causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

1.4 Decorso e comorbidità del SAD

Le caratteristiche e le ripercussioni del disturbo d'ansia sociale sono ampiamente variabili così come la gravità del disturbo può variare da poche paure specifiche a un complesso di paure generalizzate.

Il decorso del SAD è spesso cronico e una gamma più vasta di paure si accompagna in genere a una maggiore comorbidità con la depressione e con una bassa autostima (Cox et al., 2004); è inoltre associato in comorbidità all'abuso di alcol (Acarturk de Graaf, van Straten et al., 2008).

Nonostante l'elevato tasso d'incidenza, il precoce esordio di questo disturbo nella popolazione generale e la significativa compromissione sociale e lavorativa ad esso correlata (Schneier, 2003; Stein, 2006), poca attenzione è stata dedicata allo studio della neurobiologia del SAD fino all'ultimo decennio (Bell et al., 1999), quando si è osservato un notevole aumento del numero di studi volti a chiarire gli aspetti fisiopatologici del disturbo (Crippa, 2009; Stein e Stein, 2007).

CAPITOLO 2

TECNICHE DI VISUALIZZAZIONE FUNZIONALE

2.1 Le principali tecniche di visualizzazione funzionale

Tra le tecniche di diagnostica medica le tecniche di visualizzazione funzionale si differenziano dalle tecniche di strutturali in quanto permettono di visualizzare i cambiamenti funzionali elettrochimici basandosi sulla rilevazione del flusso ematico regionale e del metabolismo cerebrale.

Le principali tecniche di visualizzazione funzionale sono:

- la PET - *Position Emission Tomography*- tomografia ad emissione di positroni);
- la fMRI –*Functional Magnetic Resonance Imaging* - risonanza magnetica funzionale;
- la SPECT – *Single Photon Emission Computerized Tomography* – tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo;
- l’EEG- elettroencefalogramma;
- l’ERP- *Event Related Potential* - risposta cerebrale misurabile

PET e fMRI nello specifico si utilizzano negli studi clinici e nella ricerca sperimentale delle neuroscienze cognitive poichè visualizzano i cambiamenti durante la pianificazione e l’esecuzione di specifici compiti.

Permettono, ad esempio, la visualizzazione dei cambiamenti metabolici, il monitoraggio di cambiamenti funzionali legati ai processi di recupero, consentono di identificare le regioni da cui dipendono i processi cognitivi elementari e di identificare tumori cerebrali. La modalità di funzionamento di tali tecniche è la tecnica “sottrattiva”: dal flusso ottenuto in condizioni di stimolazione si sottrae il flusso ottenuto in condizioni di riposo.

La differenziazione tra le varie tecniche è legata ai costi, all’(eventuale) invasività, alla migliore o minore risoluzione.

2.2 L'fMRI

L'MRI - imaging a risonanza magnetica - è una tecnica di generazione di immagini, basata sul principio fisico della risonanza magnetica nucleare (l'esame consiste nel sottoporre il soggetto ad un forte campo magnetico statico).

L'fMRI - risonanza magnetica funzionale – (sviluppata negli ultimi trent'anni) utilizza analoghi principi dell'MRI al fine di valutare le funzionalità di un organo o un apparato ma nello specifico visualizza la risposta emodinamica correlata all'attività cerebrale. Permette quindi di ottenere informazioni sull'attività neuronale durante la presentazione di uno stimolo. Tale tecnica si è molto sviluppata negli ultimi trenta anni.

Oggi l'fMRI è diventata un'importante tecnica di ricerca utilizzata in vari campi che vanno dalle neuroscienze di base alla pratica clinica; viene utilizzata per esempio nella pianificazione pre-chirurgica e nello studio del recupero delle funzioni cerebrali dopo una lesione corticale. Lo studio delle funzioni cerebrali tramite fMRI sfrutta la capacità di localizzazione spaziale della risonanza magnetica oltre a rilevare le variazioni di flusso, di volume e di ossigenazione del sangue in seguito a caratteristiche attivazioni cerebrali, sfruttando quello che viene chiamato segnale BOLD (blood oxygen level dependent). Più precisamente il segnale BOLD non offre una misura diretta dell'attività cerebrale, ma ne rileva le variazioni. Per questo negli esperimenti fMRI vengono utilizzati almeno due tipi di stimoli, uno stimolo di attivazione (task) ed uno di riposo (rest o baseline), in modo da avere due segnali dell'attività cerebrale da confrontare.

Questo vantaggio unito a una migliore risoluzione temporale, fa sì che questa metodica sia in generale preferita per gli studi di connettività cerebrale. Gli svantaggi dell'utilizzo di questa tecnica si riducono quindi principalmente ai costi elevati e ai tempi lunghi necessari all'acquisizione delle immagini.

2.3 Modalità di funzionamento dell'fMRI

Per misurare il segnale BOLD si impiegano immagini acquisite in 1-4 secondi con voxel (unità di misura tridimensionali) di dimensioni di circa 2-4 mm³. Il segnale così acquisito rappresenta l'afflusso sanguigno cerebrale da parte delle grandi arterie e vene, delle piccole arteriole e venule. È possibile visualizzare anche vasi più piccoli usando campi magnetici più intensi, acquisendo quindi una maggiore risoluzione spaziale.

Maggiori intensità del segnale BOLD derivano da aumenti nella concentrazione di emoglobina ossigenata e grazie a questa tecnica è quindi possibile stimare le variazioni relative del flusso sanguigno cerebrale e del consumo d'ossigeno a livello parenchimale. Come detto l'fMRI è in grado di visualizzare la risposta emodinamica correlata all'attività neurale del cervello: durante un'attività cerebrale, i neuroni attivi consumano ossigeno, con un conseguente aumento di flusso e volume sanguigno; ciò comporta un cambiamento del rapporto fra la concentrazione di ossiemoglobina e deossiemoglobina. Poiché le due molecole hanno proprietà magnetiche diverse, ossiemoglobina è diamagnetica e de-ossiemoglobina è paramagnetica, si ha una variazione del campo magnetico, cioè si crea una variazione dell'interazione del materiale con il campo magnetico. Minore è la concentrazione di deossiemoglobina e maggiore sarà l'intensità del segnale misurato.

Gli esperimenti tipici attraverso l'uso della fMRI consistono nella presentazione di una serie di stimoli durante l'acquisizione del segnale BOLD. In questo modo si ottengono una serie di immagini tridimensionali che comprendono tutto il cervello per il periodo della durata di presentazione. Nel corso dell'esperimento lo stesso stimolo viene presentato più volte e vengono acquisite centinaia di immagini BOLD. L'analisi statistica dei dati è finalizzata a stabilire se e dove nel cervello si verificano variazioni sistematiche del segnale BOLD in corrispondenza della presentazione degli stimoli.

Grazie alla fMRI è anche possibile stimare la connettività funzionale fra i raggruppamenti neuronali, ovvero il grado di correlazione fra le serie temporali del loro segnale BOLD.

CAPITOLO 3

STUDI DI NEUROIMAGING IN FMRI: EVIDENZE SULL'ANSIA SOCIALE

3.1 Prime aree implicate nel disturbo rilevate

Le tecniche di neuroimaging hanno contribuito ad approfondire la comprensione dei circuiti neurali alla base del SAD.

La maggior parte degli studi hanno esplorato la risposta neurale alle espressioni facciali dell'emozione, i paradigmi di provocazione dei sintomi e le anomalie legate al disturbo nella neurotrasmissione della dopamina o della serotonina.

Le revisioni fino ad ora indicano che il neuroimaging ha contribuito a una migliore comprensione della neurobiologia della SAD. Anche se ci sono state diverse differenze metodologiche tra gli studi, i risultati globali sono stati spesso coerenti.

In particolare gli studi che utilizzano la fMRI, (ovvero quelli che ho analizzato e su cui andrà a svolgersi la mia analisi) hanno trovato prove significative e coerenti di un alterato funzionamento del cervello nel SAD.

La storica meta-analisi degli studi di neuroimaging funzionale di Etkin e Wager (2007) ha rivelato soprattutto il tipico circuito della paura come iperattivo nel SAD.

Nel 2007, Etkin e Wager hanno raccolto gli studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI) allora disponibili in una meta-analisi e hanno formulato un modello neurobiologico basato su questi studi (Etkin e Wager, 2007). Questo modello comprendeva regioni cerebrali note come "circuito della paura" (ad esempio Etkin, 2010; LeDoux, 2000; Marek et al., 2013), vale a dire la regione amigdalare, l'insula e l'adiacente giro frontale inferiore, oltre al giro fusiforme e al giro temporale superiore.

Recenti revisioni hanno affrontato questioni specifiche relative ai disturbi d'ansia e al SAD. Una meta-analisi ha affrontato i correlati funzionali del riconoscimento delle emozioni facciali nel SAD (Hattingh et al., 2013), e la revisione completa di Freitas-Ferrari (Freitas-Ferrari et al., 2010) ha coperto gli studi fino al 2009.

Il coinvolgimento di queste aree, evidenziante da questi precedenti studi, è stato confermato da un recentissimo studio condotto da Zhang che individua nuovamente la presenza del circuito cortico-striato-talamo-corticale (CSTC) tra le aree d'interesse, ma

evidenzia anche il ruolo cruciale del cervelletto nel SAD, indicando che il circuito aberrante cortico-striato- talamo-cerebellare (CSTCC) può contribuire alle basi psicopatologiche e fisiopatologiche del SAD e il CSTCC disfunzionale può essere attribuito a un'indebita valutazione degli stimoli esterni. (Zhang et al., 2021)

Usando la fMRI, Birbaumer et al. (1998) hanno messo in evidenza una delle prime aree associate al SAD: osservando un piccolo campione di sette individui SAD, rispetto a cinque controlli sani, esposti a diapositive che mostravano volti neutri e a stimoli odorosi avversi hanno registrato una maggiore attivazione dell'amigdala. Questa è stata la prima dimostrazione che l'amigdala bilaterale è coinvolta nell'elaborazione dei volti neutri nel SAD. Inoltre, in entrambi i gruppi, gli odori hanno suscitato una maggiore attivazione bilaterale nell'amigdala. Successivamente, questi risultati sono stati replicati, utilizzando paradigmi simili ma un campione più grande (Schneider et al., 1999). La presentazione di volti neutri associati a un odore negativo è stata trovata correlata a una maggiore attivazione sia dell'amigdala che dell'ippocampo nei pazienti SAD.

La sonda di elaborazione delle emozioni facciali ha una validità facciale particolarmente adeguata allo studio del SAD, un disturbo caratterizzato dalla paura delle situazioni interpersonali e dalla tendenza a evitare il contatto visivo (Stein et al., 2002).

In particolare, studi comportamentali hanno riportato che nei pazienti con SAD gli stimoli che sono neutri o solo leggermente avversivi per la maggior parte delle persone, come l'essere osservati da altri, possono causare iperarousal, aumento della vigilanza, angoscia emotiva e tentativi di fuggire o evitare l'oggetto o la situazione che provoca ansia (Stein e Stein, 2008). I pazienti con SAD tendono quindi a giudicare i volti neutri come negativi (Winton et al., 1995), a ricordare meglio i volti critici rispetto a quelli accettanti (Lundh e Ost, 1996), e a scansionare i volti con un modello di movimenti oculari diverso da quello utilizzato dai controlli (Horley et al., 2004). I volti umani paurosi, felici, arrabbiati, tristi, disgustati e neutri erano gli stimoli più comunemente usati. In generale, le emozioni facciali sono state presentate in un disegno a blocchi, controbilanciato con blocchi di base o espressioni neutre. Oltre alle immagini di esposizioni facciali umane di emozioni, alcuni studi hanno utilizzato volti schematici con lo scopo di mantenere al minimo i fattori potenzialmente confondenti nelle immagini umane.

Recenti prove fMRI contribuiscono all'interpretazione dei risultati riguardanti i correlati neurali dell'elaborazione emotiva nel SAD. Per esempio, Yoon e colleghi (2007) hanno

usato la fMRI ad alto campo (4 T) per studiare la reattività dell'amigdala a facce emotive di alta e bassa intensità dimostrando che la reattività dell'amigdala può essere modulata dalla forza dell'affetto espresso sui volti (Winston et al., 2002) e con i recenti risultati che l'iperattività dell'amigdala nel SAD può essere correlata all'intensità dello stimolo (Evans et al., 2008; Straube et al., 2005).

3.2 FFG, ACC e PCC a confronto

L'aumentata attività del giro fusiforme (fusiform gyrus, FFG), che era già evidente nella meta-analisi di Etkin e Wager (2007), potrebbe rappresentare un aspetto specifico nel SAD, dove le espressioni facciali particolarmente negative sono temute dai pazienti. Tuttavia, oltre al suo ruolo nell'elaborazione del volto (Weiner e Grill-Spector, 2012), la FFG è stata anche costantemente attivata con stimoli scenici emotivi (Sabatinelli et al., 2011). Pertanto, l'aumento dell'attivazione della FFG nel SAD potrebbe riflettere sia l'aumentata sensibilità agli stimoli facciali che l'accresciuta reattività del sistema emotivo nel suo complesso nel SAD.

Quanto detto fino ad ora e la predominanza di prove che implicano l'amigdala rafforza la nozione che questa struttura gioca un ruolo cruciale nella patofisiologia del SAD. Non bisogna però trascurare il fatto che molti studi hanno scelto la regione dell'amigdala a priori, e i livelli relativamente liberali di significatività adottati in tali analisi possono portare a risultati falsamente positivi (Straube et al., 2005). Anche le indagini con regioni di interesse diverse dall'amigdala hanno dato risultati promettenti. L'osservazione di alterazioni nelle regioni pre-frontali, il reclutamento specifico del cingolato anteriore (anterior cingulate, ACC) durante l'elaborazione delle facce disgustate, e la ridotta attività osservata nelle aree striatali e parietali mostrano che molto rimane da indagare all'interno della complessità dell'ansia sociale.

Infatti non è ancora noto se ciò rappresenti un'attenuazione della capacità di regolazione emotiva della PFC nell'esercitare un effetto di controllo sull'amigdala, o se l'aumentata eccitazione associata all'amigdala iperattiva determini l'iperattivazione di queste regioni (Bruhl et al., 2014). Ciò è ulteriormente complicato dall'incoerenza dei precedenti studi fMRI che studiano la connettività funzionale tra le due regioni del cervello. (Gorman et al., 2021)

3.3 Il ruolo delle successive aree indagate e le implicazioni nel SAD

Da segnalare l'importanza che sembrano avere anche il talamo, la corteccia cingolata posteriore (PCC), le regioni occipitali parietali, mediali e laterali, identificati in molti articoli di revisione, compresi gli studi R-fMRI; c'è però, una mancanza di identificazione di queste regioni nelle meta-analisi precedenti (Engel et al., 2009; Fouche et al., 2013; Freitas-Ferrari et al., 2010; Marchand, 2010).

Una recente meta-analisi ha evidenziato robuste anomalie nelle regioni occipitali parietali e mediali nel SAD (Bruhl et al., 2014), andando quindi a confermare il coinvolgimento di queste aree nel SAD.

Nel SAD, le prove riunite e il modello proposto in questo studio sottolineano per la prima volta il ruolo delle regioni parietali e occipitali nei disturbi d'ansia oltre ai circuiti prefrontali e limbici, sostenendo il ruolo aggiuntivo delle regioni parietali soprattutto quelle mediali nei disturbi d'ansia e in particolare nell'esempio del SAD come mostrato nello studio di Brühl et al. (2014)

Uno dei sintomi chiave del SAD è un focus persistente e debilitante su stimoli negativi o potenzialmente minacciosi. Questa elaborazione iperattiva degli eventi sensoriali è vista clinicamente come un'ipervigilanza agli stimoli sociali, risposte di paura esagerate e un maggiore comportamento di evitamento. Per modulare la reattività emotiva esagerata, sono necessari meccanismi di controllo cognitivo e regolazione delle emozioni.

I tempi dello sviluppo dell'insorgenza dei sintomi possono suggerire che sono in gioco diversi meccanismi fisiopatologici. Ad esempio, le regioni della rete frontale parietale e laterale possono essere maggiormente utilizzate per svolgere compiti di controllo cognitivo nelle prime fasi dello sviluppo, con una minore dipendenza dalle regioni neurali frontali mediali e ventrali (p. es., Durston et al., 2006; Ordaz et al., 2013). Quindi, poiché le reti che supportano le funzioni di controllo cognitivo cambiano durante lo sviluppo (insieme ai cambiamenti nelle strategie o nelle prestazioni cognitive), è probabile che i sintomi clinicamente rilevanti che emergono lungo questo processo di sviluppo abbiano diverse manifestazioni neurobiologiche (Haller et al., 2018).

Dal lavoro di revisione di Freitas-Ferrari et al., si è scoperto che i pazienti SAD erano più veloci nelle loro valutazioni dei volti disgustati e attribuivano maggiore intensità negativa

ai volti neutri. Sulla base di questo, gli autori hanno proposto che i soggetti con SAD potrebbero avere difficoltà a inibire le risposte alle informazioni emotive negative.

3.4 Metodologie sperimentali diverse: due disegni alternativi

Tutti gli studi di fMRI descritti sopra hanno usato il disegno sperimentale a blocchi. Questa particolare categoria di paradigma si basa sul mantenimento dell'impegno cognitivo in un compito presentando stimoli in sequenza all'interno di una condizione, alternando questo con altri momenti (epoche) in cui viene presentata una condizione diversa. L'alternanza di due condizioni è nota come AB block design, in cui un ciclo corrisponde a due epoche di ogni condizione. Questo disegno ha dominato i primi anni di sperimentazione fMRI (Amaro e Barker, 2006). Un'altra possibilità sperimentale negli studi fMRI è chiamata event-related. Questo disegno permette la presentazione di stimoli in ordine casuale e, quindi, una riduzione degli effetti di anticipazione. Inoltre, permette l'uso di compiti specifici, come la discriminazione delle espressioni emotive. Uno svantaggio dei disegni evento-correlati è la minore sensibilità per la rilevazione dell'attivazione funzionale rispetto ai disegni a blocchi (Liu e Frank, 2004). In questa revisione, i risultati degli studi che hanno utilizzato il disegno evento-correlato sono stati marcatamente coerenti e hanno coinvolto le stesse aree cerebrali trovate negli studi di disegno a blocchi.

Nel primo studio evento-correlato (Straube et al., 2004), i pazienti SAD hanno mostrato maggiori risposte ai volti arrabbiati rispetto a quelli neutri nell'insula, mentre l'amigdala, il giro paraippocampale e la corteccia visiva extra-striata sono stati attivati più fortemente solo durante il compito implicito (tipo di immagine: fotografica vs. schematica). Inoltre, Gentili et al. (2008) hanno osservato un aumento dell'attività neurale legata alle espressioni facciali non solo nell'amigdala sinistra e nell'insula, come ci si aspettava dai rapporti precedenti, ma anche nel solco temporale superiore bilaterale, una parte del sistema centrale per la percezione dei volti che si ritiene sia coinvolto nella valutazione delle espressioni e dei tratti personali.

Alcuni studi fMRI evento-correlati hanno indagato i modelli di attivazione neurale in risposta a espressioni facciali neutre (Cooney et al., 2006). Al contrario di Birbaumer et

al. (1998), in questi dati, mentre gli individui SAD mostravano un'attivazione dell'amigdala destra nel contrasto tra facce neutre e ovali, i partecipanti di controllo mostravano un'attivazione dell'amigdala sinistra (Cooney et al., 2006). I risultati precedenti hanno dimostrato che l'attivazione dell'amigdala sinistra è implicata nelle valutazioni cognitive più sostenute degli stimoli emotivi, mentre l'attivazione dell'amigdala destra è implicata nelle risposte di orientamento rapido o quando gli stimoli sono ambigui (Glascher e Adolphs, 2003; Wright e Liu, 2006). Questo suggerisce che gli individui SAD frequentano e valutano rapidamente i volti neutri in misura maggiore rispetto ai partecipanti di controllo. Questi risultati sottolineano chiaramente l'importanza di selezionare adeguate condizioni di base o di controllo negli studi che indagano le correlazioni neurali dell'elaborazione emotiva in campioni psichiatrici.

3.5 Cause delle discrepanze tra i vari studi

La maggior parte degli studi di neuroimaging funzionale ha utilizzato le espressioni facciali come stimoli socialmente rilevanti. Tuttavia, alcuni studi hanno studiato le risposte neurali ad altre classi di stimoli sociali nel SAD. Poiché i volti con valenza neutra o positiva potrebbero trasmettere una minaccia ai pazienti con SAD (Cooney et al., 2006), classi alternative di stimoli potrebbero fornire una comprensione più accurata degli effetti di valenza.

In molti studi, l'attività nelle aree prefrontali sembra diminuire durante la provocazione dell'ansia nei pazienti con SAD, forse riflettendo l'elaborazione cognitiva compromessa (Gentili et al., 2008; Lorberbaum et al., 2004; Sripada et al., 2009; Tillfors et al., 2001). Nella direzione opposta, c'è evidenza di una maggiore attivazione della corteccia prefrontale durante l'ansia anticipatoria provocata (Guyer et al., 2008; Tillfors et al., 2002).

Possibili spiegazioni per queste apparenti discrepanze sono la consapevolezza che le risposte funzionali della MPFC dipendono dalla natura del compito cognitivo-emotivo impiegato (Ochsner et al., 2012) e che questa regione è suddivisa in aree neuroanatomiche e funzionali distinte (Etkin et al., 2007).

Un'indagine fMRI (Sareen et al., 2007) ha messo in rilievo una ridotta attivazione delle strutture striatali associate a compiti di apprendimento implicito.

Nel complesso molti studi rappresentano una porzione limitata della popolazione a causa delle variazioni significative tra gli studi per quanto riguarda le caratteristiche del campione e le metodologie di studio. Le differenze metodologiche tra gli studi (per esempio, attrezzature diverse, software, tecniche di elaborazione) rendono difficile confrontare i loro risultati.

Inoltre, i campioni sono anche eterogenei per quanto riguarda la distribuzione di genere, con alcuni studi che coinvolgono solo campioni maschili e altri con campioni che non hanno tenuto conto della corrispondenza per genere in relazione alle donne. Dato che sono state riportate differenze nell'attivazione dell'amigdala durante la percezione dell'affetto facciale in relazione al genere (Killgore e Yurgelun-Todd, 2001; Lee et al., 2013), futuri studi fMRI con campioni più grandi e procedure di abbinamento attente dovrebbero esaminare le interazioni specifiche di genere.

3.6 Le più recenti evidenze e alcune limitazioni degli studi fMRI

In particolare, gli studi fMRI nella SAD sono soggetti a una serie di limitazioni. In primo luogo, i diversi nuclei dell'amigdala non possono essere chiaramente identificati a causa della limitata risoluzione spaziale della tecnica (Amaro e Barker, 2006). In secondo luogo, c'è una questione irrisolta sul fatto che le differenze nei modelli di attivazione nel neuroimaging funzionale rappresentino manifestazioni patologiche o risposte compensatorie.

Uno degli studi funzionali più recenti condotto da Månsson et al., analizza il ruolo della variabilità del segnale fMRI e come quest'ultimo possa predire l'efficacia delle terapie nei pazienti con SAD prendendo come esempio di trattamento della terapia cognitivo-comportamentale (CBT).

Secondo Månsson et al., piuttosto che una fonte di rumore indesiderato, la variabilità del segnale fMRI momento per momento può invece fungere da indicatore prognostico altamente affidabile ed efficiente dell'esito clinico.

I biomarcatori della risposta al trattamento psichiatrico rimangono sfuggenti. La ricerca di tali biomarcatori è di particolare importanza dato che le valutazioni soggettive della gravità dei sintomi prima del trattamento spesso non riescono a prevedere gli esiti del trattamento per una serie di disturbi psichiatrici comuni (Forsell et al., 2020). La risonanza magnetica funzionale non invasiva (fMRI) funge da alternativa teoricamente praticabile per la previsione dei risultati del trattamento (Drysdale et al., 2016). Tuttavia, i tipici modelli di previsione dell'esito del trattamento basati sul neuroimaging sono stati pesantemente criticati sulla base dell'argomento che sono necessari migliaia di pazienti per stabilire con successo i predittori del trattamento (Zaider et al., 2003). Inoltre, recenti meta-analisi dimostrano una bassa affidabilità complessiva sia dell'attività che dello stato di riposo fMRI utilizzando misure standard. Pertanto, le previsioni imprecise degli esiti del trattamento rimarranno necessariamente se le stesse misure inaffidabili continueranno a essere utilizzate.

Gli autori di questo studio hanno che la CBT riduce con successo il disagio per i pazienti con SAD e che la variabilità del segnale cerebrale prima del trattamento risulta essere un predittore accurato e affidabile dell'esito del trattamento. La CBT include interventi cognitivi e comportamentali per affrontare l'ansia eccessiva, come spostare l'attenzione dall'elaborazione interna verso una rappresentazione più fedele dell'input esterno.

È plausibile che i pazienti con SAD in risposta al trattamento esprimano una variabilità visuocorticale del segnale cerebrale più limitata a causa di una relativa incapacità di elaborare completamente gli stimoli socio-affettivi esterni, una funzione che può essere direttamente migliorata tramite la CBT. In modo complementare è stato scoperto, che i pazienti che mostravano una maggiore variabilità nella corteccia prefrontale beneficiavano maggiormente della CBT. (Månsson et al., 2021). La variabilità neurale può offrire approfondimenti unici sui fattori che influenzano le risposte dei pazienti ai trattamenti psichiatrici. Inoltre, quest'ultima, per quanto dimostrato, risulta essere un biomarcatore predittivo affidabile e accurato del successo del trattamento, anche quando si utilizza un semplice compito passivo.

Concludendo come sottolineato da Zhang et al., il rapido sviluppo di tecniche di neuroimaging multimodale facilita la comprensione delle reti strutturali e funzionali nel cervello umano e le future analisi multimodali potranno quindi aiutare a identificare qualsiasi potenziale associazione tra la configurazione cerebrale strutturale e funzionale.

CONCLUSIONI

Per quanto sopra esposto è evidente come l'fMRI abbia contribuito ad ampliare le conoscenze sui circuiti neurali dei disturbi legati all'ansia sociale, permettendo ai ricercatori di comprendere quali substrati siano comuni più alla condizione d'ansia in generale e quali siano esclusivi di questa patologia.

La presente revisione conferma l'importanza del contributo degli studi di neuroimaging per approfondire la comprensione dei meccanismi fisiopatologici e non solo alla base della SAD.

Salvo alcuni studi specifici, nonostante i diversi approcci e metodi emergono risultati coerenti o complementari, con un accento sulla iperattivazione delle strutture limbiche sia durante l'elaborazione delle espressioni facciali di emozione che durante situazioni di esposizione classiche per lo studio di SAD.

A seguito delle revisioni presenti nella letteratura fino ad ora effettuate così come rilevo nella mia analisi, si possono tuttavia riscontrare alcuni limiti e aspetti ancora da indagare o da chiarire meglio.

Ad esempio, i risultati relativi al reclutamento di strutture limbiche e paralimbiche come l'amigdala, il complesso ippocampale, l'insula e la corteccia prefrontale, non sono tuttavia esclusivi del SAD. Risultati simili sono stati notati nel disturbo post traumatico da stress - Post Traumatic Stress Disorder, PTSD - (Armony et al., 2005; Woodward et al., 2006), OCD (Mataix-Cols et al., 2003; van den Heuvel et al., 2004), nelle fobie specifiche (Straube et al., 2006; Straube et al., 2004) e nel disturbo di panico (PD) (Sakai et al., 2005). Presi insieme, questi risultati suggeriscono che una maggiore attività delle strutture limbiche è associata alla paura e all'ansia in generale, presente anche nel SAD, ma in via esclusiva.

In questa direzione è importante considerare le connessioni strutturali sottostanti che mediano le interazioni funzionali tra regioni cerebrali distinte al fine di distinguere meglio l'appartenenza di esse ad un disturbo piuttosto che ad un altro.

Un importante problema irrisolto è il rapporto tra le alterazioni del circuito della paura e quelle del sistema percettivo parietale e occipitale; sistemi che tra loro possono rappresentare anomalie separate o integrate (Gorman et al., 2021). Come sottolineato le

regioni parietali non sono state ampiamente affrontate in questo campo e potrebbero essere oggetto primario di ricerche future.

Studi futuri potrebbero basarsi sui lavori precedentemente pubblicati e studiare la relazione tra la durata dei sintomi del SAD e le alterazioni della UF (fascicolo uncinato sinistro), al fine di comprendere sempre meglio il ruolo dell'amigdala nel SAD.

Sarebbero inoltre necessari studi longitudinali per determinare se vi sia un cambiamento progressivo nelle alterazioni del sistema neurale nel SAD, con risposte che portino a maggiori alterazioni della fisiologia a riposo (o viceversa) e studi che indaghino i collegamenti tra i cambiamenti articolari nella variabilità neurale e quelli psicologici esiti del trattamento (Månsson et al. 2021).

In conclusione, dopo aver analizzato globalmente la letteratura su questo fronte, ho notato una quantità considerevole di studi di meta-analisi e revisioni statistiche e studi più recenti che sollevano difficoltà nel riscontrare l'adozione di campioni e metodologie uniche e congruenti al fine di un corretto confronto tra i vari studi. Sembrerebbe quindi importante individuare ed utilizzare le corrette metodologie così da non ridurre gli studi di ricerca a meri confronti ma dirigere le risorse e i quesiti di ricerca sui possibili sviluppi futuri.

BIBLIOGRAFIA

- Amaro e Barker. 2006. «Study design in fMRI: basic principles.»
- American Psychiatric Association, 2013. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali DSM-5, quinta ed. Associazione Psichiatrica Americana, Washington, DC, p. 947 xlv. 2013. 5ª ed.*
- Bell, C J, A L Malizia, e D J Nutt. 1999. «The Neurobiology of Social Phobia». : 8.
- Birbaumer, Niels et al. 1998. «fMRI reveals amygdala activation to human faces in social phobics». *Neuroreport: An International Journal for the Rapid Communication of Research in Neuroscience* 9(6): 1223–26.
- Boettcher, Johanna et al. 2013. «Internet-Based Attention Bias Modification for Social Anxiety: A Randomised Controlled Comparison of Training towards Negative and Training Towards Positive Cues» a c. di Kenji Hashimoto. *PLoS ONE* 8(9): e71760.
- Brühl, Annette Beatrix, Aba Delsignore, Katja Komossa, e Steffi Weidt. 2014. «Neuroimaging in Social Anxiety Disorder—A Meta-Analytic Review Resulting in a New Neurofunctional Model». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 47: 260–80.
- Cooney, Rebecca E. et al. 2006. «Amygdala activation in the processing of neutral faces in social anxiety disorder: Is neutral really neutral?» *Psychiatry Research: Neuroimaging* 148(1): 55–59.
- Crippa et al. 2009. «Does social phobia remain the ‘Ugly Duckling’ of anxiety disorders? A fobia social continua sendo o “Patinho Feio” dos transtornos de ansiedade?»
- Drysdale, Andrew T et al. 2017. «Resting-State Connectivity Biomarkers Define Neurophysiological Subtypes of Depression». *Nature Medicine* 23(1): 28–38.
- Durston et al. 2006. «A shift from diffuse to focal cortical activity with development».
- Engel, Kirsten, Borwin Bandelow, Oliver Gruber, e Dirk Wedekind. 2009. «Neuroimaging in Anxiety Disorders». *Journal of Neural Transmission* 116(6): 703–16.
- Etkin, Amit, e Tor D. Wager. 2007. «Functional Neuroimaging of Anxiety: A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia». *American Journal of Psychiatry* 164(10): 1476–88.
- Evans, Karleyton C. et al. 2008. «A functional MRI study of amygdala responses to angry schematic faces in social anxiety disorder». *Depression and Anxiety* 25(6): 496–505.

- Forsell, Erik et al. 2020. «Predicting treatment failure in regular care Internet-Delivered Cognitive Behavior Therapy for depression and anxiety using only weekly symptom measures.»
- Fouche, Jean-Paul, Nic J. A. van Der Wee, Karin Roelofs, e Dan J. Stein. 2013. «Recent advances in the brain imaging of social anxiety disorder». *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 28(1): 102–5.
- Freitas-Ferrari, Maria Cecilia et al. 2010. «Neuroimaging in Social Anxiety Disorder: A Systematic Review of the Literature». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 34(4): 565–80.
- Gentili, et al. 2008. «Differential modulation of neural activity throughout the distributed neural system for face perception in patients with Social Phobia and healthy subjects». *Brain Research Bulletin* 77(5): 286–92.
- Gentili et al, 2009. «Beyond amygdala: Default mode network activity differs between patients with social phobia and healthy controls». *Brain Research Bulletin* 79(6): 409–13.
- Glascher e Adolph. 2003. «Processing of the arousal of subliminal and supraliminal emotional stimuli by the human amygdala».
- Gorman, Ben D.A. et al. 2021. «Investigating White Matter Structure in Social Anxiety Disorder Using Fixel-Based Analysis». *Journal of Psychiatric Research* 143: 30–37.
- Haller, Simone P.W. et al. 2018. «When Change Is the Only Constant: The Promise of Longitudinal Neuroimaging in Understanding Social Anxiety Disorder». *Developmental Cognitive Neuroscience* 33: 73–82.
- Hattingh, Coenraad J. et al. 2013. «Functional magnetic resonance imaging during emotion recognition in social anxiety disorder: An activation likelihood meta-analysis». *Frontiers in Human Neuroscience* 6.
<https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2013-08385-001&site=ehost-live>.
- Hess, Sally G. et al. 2004. «A Survey of Adolescents' Knowledge about Depression». *Archives of Psychiatric Nursing* 18(6): 228–34.
- Horley et al. 2004. «Face to face: visual scanpath evidence for abnormal processing of facial expressions in social phobia».
- Kessler, Ronald C. et al. 2005. «Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication». *Archives of General Psychiatry* 62(6): 593.
- Killgore e Yurgelun-Todd. 2001. «Sex differences in amygdala activation during the perception of facial affect.»

- Liao, Wei, Changjian Qiu, et al. 2010. «Altered effective connectivity network of the amygdala in social anxiety disorder: A resting-state fMRI study». *PLoS ONE* 5(12).
<https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2011-00396-001&site=ehost-live>.
- Liao, Wei, Huafu Chen, et al. 2010. «Selective aberrant functional connectivity of resting state networks in social anxiety disorder». *NeuroImage* 52(4): 1549–58.
- Liu e Frank. 2004. «Efficiency, power, and entropy in event-related FMRI with multiple trial types. Part I: theory. NeuroImage».
- Lorberbaum, Jeffrey P. et al. 2004. «Neural correlates of speech anticipatory anxiety in generalized social phobia». *NeuroReport: For Rapid Communication of Neuroscience Research* 15(18): 2701–5.
- Lundh e Ost. 1996. «Recognition bias for critical faces in social phobics».
- Månsson, Kristoffer N.T. et al. 2021. «Moment-to-Moment Brain Signal Variability Reliably Predicts Psychiatric Treatment Outcome». *Biological Psychiatry*: S0006322321016644.
- Marchand, William R. 2010. «Cortico-Basal Ganglia Circuitry: A Review of Key Research and Implications for Functional Connectivity Studies of Mood and Anxiety Disorders». *Brain Structure and Function* 215(2): 73–96.
- Marek, Roger, Cornelia Strobel, Timothy W. Bredy, e Pankaj Sah. 2013. «The Amygdala and Medial Prefrontal Cortex: Partners in the Fear Circuit: Amygdala and MPFC». *The Journal of Physiology* 591(10): 2381–91.
- Mark F. Bear, Barry W. Connors, Michael A. Paradiso. 2016. *Exploring the Brain*, 4/E. 4^a ed.
- Ochsner, Kevin N., Jennifer A. Silvers, e Jason T. Buhle. 2012. «Functional Imaging Studies of Emotion Regulation: A Synthetic Review and Evolving Model of the Cognitive Control of Emotion: Functional Imaging Studies of Emotion Regulation». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1251(1): E1–24.
- Ordaz, S. J., W. Foran, K. Velanova, e B. Luna. 2013. «Longitudinal Growth Curves of Brain Function Underlying Inhibitory Control through Adolescence». *Journal of Neuroscience* 33(46): 18109–24.
- Robinson, Oliver J. et al. 2012. «The Adaptive Threat Bias in Anxiety: Amygdala–Dorsomedial Prefrontal Cortex Coupling and Aversive Amplification». *NeuroImage* 60(1): 523–29.
- Ruscio. 2008. «Social fears and social phobia in the USA: results from the National Comorbidity Survey Replication».

- Sabatinelli, Dean et al. 2011. «Emotional Perception: Meta-Analyses of Face and Natural Scene Processing». *NeuroImage* 54(3): 2524–33.
- Sareen, Jitender et al. 2007. «Striatal Function in Generalized Social Phobia: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study». *Biological Psychiatry* 61(3): 396–404.
- Schneider, Frank et al. 1999. «Subcortical correlates of differential classical conditioning of aversive emotional reactions in social phobia». *Biological Psychiatry* 45(7): 863–71.
- Sripada, Chandra Sehkar et al. 2009. «Functional neuroimaging of mentalizing during the trust game in social anxiety disorder». *NeuroReport: For Rapid Communication of Neuroscience Research* 20(11): 984–89.
- Stein D.J. aSend mail to Stein D.J., Lim C.C.W. b, c, d, Roest A.M. e, de Jonge P. e, f, Aguilar-Gaxiola S. g, Al-Hamzawi A. h, Alonso J. i, j, k, Benjet C. l, Bromet E. J. m, Bruffaerts R. n, de Girolamo G. o, Florescu S. p. 2017. «The cross-national epidemiology of social anxiety disorder: Data from the World Mental Health Survey Initiative».
- Stein e Stein. 2008. «Social anxiety disorder».
- Stein et al. 2002. «Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia».
- Stein, Murray B., Alan N. Simmons, Justin S. Feinstein, e Martin P. Paulus. 2007. «Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects». *The American Journal of Psychiatry* 164(2): 318–27.
- Straube, Thomas et al. 2004. «Effect of Task Conditions on Brain Responses to Threatening Faces in Social Phobics: An Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study». *Biological Psychiatry* 56(12): 921–30.
- Straube, Thomas, Hans-Joachim Mentzel, e Wolfgang H. R. Miltner. 2005. «Common and Distinct Brain Activation to Threat and Safety Signals in Social Phobia». *Neuropsychobiology* 52(3): 163–68.
- Syal, Supriya, e Dan J. Stein. 2014. «The social neuroscience of social anxiety disorder». In *The Wiley Blackwell handbook of social anxiety disorder.*, a c. di Justin W. Weeks. Wiley Blackwell, 67–89.
<https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psyh&AN=2014-13383-004&site=ehost-live>.
- Turner, S.M., Beidel, D.C., Jacob, R.G. 1994. «Social phobia: a comparison of behaviour therapy and atenolol. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 62, 350-358.»
- Wager et al. 2003. «Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *NeuroImage*».

- Weiner, Kevin S., e Kalanit Grill-Spector. 2012. «The Improbable Simplicity of the Fusiform Face Area». *Trends in Cognitive Sciences* 16(5): 251–54.
- Winkler, AM, Ridgway, GR, Webster, MA, Smith, SM, Nichols,. 2014. «Inferenza di permutazione per il modello lineare generale.»
- Winston. 2002. «Automatic and intentional brain responses during evaluation of trustworthiness of faces.»
- Winton et al. 1995. «social anxiety, fear of negative evaluation and the detection of negative emotion in others».
- Wright e Liu. 2006. «Neutral faces activate the amygdala during identity matching. NeuroImage».
- Yang, Xun et al. 2019. «Network Analysis Reveals Disrupted Functional Brain Circuitry in Drug-Naive Social Anxiety Disorder». *NeuroImage* 190: 213–23.
- Yates et al. 2000. «Changes in psychiatric admissions in rural northern England».
- Yoon, K. Lira et al. 2007. «Amygdala reactivity to emotional faces at high and low intensity in generalized social phobia: A 4-Tesla functional MRI study». *Psychiatry Research: Neuroimaging* 154(1): 93–98.
- Zaider et al. 2003. «Evaluation of the clinical global impression scale among individuals with social anxiety disorder».
- Zhang, Xun, Song Wang, e Qiyong Gong. 2021. «Structural and Functional Deficits of Cortico-Striato-Thalamo-Cerebellar Circuitry in Social Anxiety Disorder». *International Journal of Psychophysiology* 168: S220–21.