



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

Corso di Laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche

Tesi di Laurea Triennale

**La percezione del volto in pazienti con
disturbo d'ansia sociale: una revisione della letteratura degli
studi con fMRI**

*The facial perception in patients with social anxiety disorder: a literature
review of studies with fMRI*

Relatore

Prof. Claudio Gentili

Laureanda: Serena Biondi

Matricola: 1221486

Anno Accademico 2021/2022

INDICE

INTRODUZIONE	3
CAPITOLO 1: IL DISTURBO D'ANSIA SOCIALE	5
1.1. Criteri diagnostici del DSM-5	5
1.2. Caratteristiche del SAD	6
1.3. Evidenze in letteratura: la percezione dei volti nei pazienti con Disturbo d'Ansia Sociale	7
CAPITOLO 2: METODO	9
2.1. La ricerca bibliografica	9
2.2. Analisi dei dati con il software GingerALE	11
CAPITOLO 3: RISULTATI	13
3.1. Caratteristiche degli studi presi in esame	13
3.2. Risultati della meta-analisi	16
CAPITOLO 4: DISCUSSIONE	19
4.1. Il Sistema Limbico: il ruolo dell'amigdala nella percezione delle espressioni facciali	19
4.2. Il Nucleo Lenticolare: putamen e globus pallidus nella percezione delle espressioni facciali	23
CONCLUSIONE	25
BIBLIOGRAFIA	27

INTRODUZIONE

Il disturbo d'ansia sociale (SAD, Social Anxiety Disorder) è caratterizzato da una persistente e intensa paura o ansia che si presenta in una serie di situazioni sociali. I pazienti con questo disturbo hanno il timore eccessivo di essere esaminati e giudicati negativamente dagli altri, e questa smisurata paura porta loro a percepire molti contesti sociali come minacciosi e ad evitarli.

L'ansia sociale è una condizione di disagio e vulnerabilità che normalmente tutti ci troviamo ad esperire nel corso della nostra vita in molti contesti sociali; può capitare infatti di aver paura di essere giudicati dagli altri o di apparire incapaci o imbarazzati quando, per qualche motivo, siamo esposti all'attenzione di altre persone (es. fare un discorso importante). Questo fenomeno, se moderato e transitorio, rientra del tutto nella natura normale degli individui; diventa invece un problema nel momento in cui questa esperienza di disagio, paura e ansia, indotta dal contesto, finisce per essere pervasiva e persistente, quindi presente in ogni situazione di natura sociale interferendo significativamente con il normale funzionamento e benessere dell'individuo.

Una delle caratteristiche cliniche principali che ritroviamo nei pazienti con Disturbo d'ansia sociale è un'elaborazione atipica delle informazioni sociali, tra le quali le espressioni del volto. Essi mostrano infatti un'ipersensibilità per le espressioni facciali di rabbia (Straube et al., 2005), percepite come stimoli minacciosi, e sembrano avere la tendenza a valutare le espressioni neutre come negative (Winston et al., 2002).

Molti studi si sono occupati di indagare i correlati neurali della percezione degli stimoli sociali in pazienti con SAD (Stein et al., 2002; Straube et al., 2004) e i risultati di questi studi sembrano essere d'accordo sulla presenza di un pattern di attivazione atipico soprattutto a livello delle strutture limbiche e strutture corticali adibite alla funzione attentiva e percettiva (Gentili et al., 2009; Amir et al., 2005).

Ho scelto di concentrare il mio lavoro di tesi sulla percezione delle espressioni del volto perché credo che questo sia uno degli indicatori sociali più significativi nelle interazioni con gli altri. Considerando molto interessante questo stimolo

sociale, ho scelto di inserirlo nel contesto del disturbo d'ansia sociale, in quanto moltissimi studi in letteratura che si sono occupati di indagare i correlati neurali del SAD hanno fornito prove del fatto che pazienti con tale patologia sembrano caratterizzarsi per un'elaborazione distorta dell'espressione dei volti altrui.

Lo scopo ultimo della presente meta-analisi è individuare le aree cerebrali che mostrano un'attivazione differente tra due gruppi sperimentali (pazienti con SAD e controlli sani) nello svolgimento del medesimo compito di percezione del volto.

La meta-analisi che segue sarà articolata in una prima parte di ricerca sistematica svolta per mezzo di una prestabilita stringa di ricerca, seguita poi da uno specifico processo di selezione degli articoli rilevanti e successivamente dall'analisi dei risultati degli studi raccolti con le fasi precedenti di selezione. Per concludere saranno discussioni complessivamente i risultati facendo riferimento anche alla letteratura per evidenziare quali sono le aree cerebrali che con più frequenza hanno mostrato un'attivazione differente tra i due gruppi sperimentali messi a confronto.

CAPITOLO 1: IL DISTURBO D'ANSIA SOCIALE

1.1. Criteri diagnostici del DSM-V

Il Disturbo d'ansia sociale ha assunto tale denominazione a partire dal DSM-V, infatti, nel precedente manuale diagnostico (*DSM-IV-TR*) era nominato "Fobia Sociale". Il passaggio alla denominazione attuale è stato necessario dal momento che ci si è resi conto che la pervasività dell'ansia in questi pazienti andava oltre quella delle normali fobie.

Secondo il DSM-V, uno dei manuali diagnostici di riferimento, il disturbo d'ansia sociale può essere diagnosticato a partire dai seguenti criteri:

- Criterio A: Marcata paura o ansia rispetto a una o più situazioni sociali in cui l'individuo è esposto al possibile giudizio degli altri.
- Criterio B: L'individuo teme di mostrare i sintomi di ansia e teme che questi verranno valutati negativamente.
- Criterio C: Le situazioni sociali provocano quasi sempre paura o ansia.
- Criterio D: Le situazioni sociali vengono evitate o sopportate con intensa paura o ansia.
- Criterio E: La paura o ansia è sproporzionata alla minaccia reale rappresentata dalla situazione sociale e al contesto socio-culturale.
- Criterio F: La paura, l'ansia o l'evitamento sono persistenti, durano tipicamente 6 mesi o più e causano disagio clinicamente significativo nel funzionamento sociale, lavorativo e in altre aree significative.
- Criterio G: La paura, l'ansia o l'evitamento non sono meglio spiegati da altre condizioni che potrebbero giustificare il disturbo, come una condizione medica, un altro disturbo mentale o effetti fisiologici di una sostanza.

1.2. Caratteristiche del SAD

Il Disturbo d'Ansia Sociale (SAD: *Social Anxiety Disorder*) rientra nella categoria dei disturbi d'ansia, e il termine "sociale" fa riferimento al fatto che la sensazione marcata di paura tipica di questa classe di disturbi, nel caso specifico, viene scatenata dalle situazioni che prevedono un'interazione sociale.

La fobia sociale è un disturbo che generalmente ha esordio nell'adolescenza, ma si protrae per tutta la vita dell'individuo, anche se la gravità dei sintomi può attenuarsi in età adulta. Si tratta di uno dei disturbi d'ansia maggiormente diffusi e si stima che circa il 7,1-12,1% delle persone soffra di SAD nel corso della loro vita e che circa il 90% dei pazienti affetti abbia almeno una comorbidità con altri disturbi (Zhang et al., 2022).

I pazienti con SAD avvertono una persistente e marcata sensazione di paura nelle situazioni in cui si sentono esposti al giudizio degli altri non familiari, perché temono di essere percepiti come ansiosi, stupidi e deboli. Si tratta infatti di persone estremamente sensibili alla disapprovazione degli altri e che hanno la tendenza a valutare le loro interazioni sociali come negative.

I pazienti con Disturbo d'Ansia Sociale possono caratterizzarsi per scarse capacità sociali-relazionali e per una serie di manifestazioni visibili dell'ansia esperita, come avere le mani sudate e fredde o la voce tremante (*DSM-IV-TR*).

Il costante timore di risultare imbarazzati o inadeguati agli occhi dei loro interlocutori porta questi pazienti ad evitare le situazioni che potrebbero esporli al loro giudizio. Questo evitamento ha un impatto significativo in vari ambiti della vita dell'individuo, a partire dalla sfera emotivo-relazionale, fino a quella scolastica o lavorativa. Infatti, la preoccupazione di mostrarsi inadeguato alla situazione, spinge i pazienti con SAD a non partecipare ad eventi pubblici, per esempio, fino ad arrivare ad evitare di giungere sul posto di lavoro per la paura smisurata di doversi interfacciare con colleghi o superiori.

Quest'ultimo esempio è riconducibile ad un meccanismo di ansia anticipatoria, la quale porta il paziente ad avere un atteggiamento diffidente e a sviluppare sintomi ansiosi nei confronti delle situazioni sociali prima ancora di giungervi.

Una possibile conseguenza dell'ansia anticipatoria è quella di avere effettivamente una prestazione sociale scadente, ovvero di rendere il paziente

ansioso, tremolante e imbarazzato nel contesto sociale, mettendolo nella condizione di vedere tutte le sue convinzioni iniziali confermate (*DSM-IV-TR*).

1.3. Evidenze in letteratura: la percezione dei volti nei pazienti con SAD

L'eccessiva preoccupazione dei pazienti con SAD di essere esaminati dalle persone che li circondano li rende ipersensibili agli stimoli sociali potenzialmente minacciosi, come le espressioni dei volti altrui.

Diversi studi in letteratura mostrano come i pazienti con Disturbo d'Ansia Sociale utilizzino modalità di processamento dei volti diverse rispetto ai soggetti di controllo sani con cui sono stati confrontati (Gentili et al., 2009). In particolare, sembrerebbe che i pazienti con SAD abbiano la tendenza a valutare come negative espressioni del volto neutre o ambigue (Winton et al., 1995). Questa tendenza a concentrare l'attenzione sugli stimoli potenzialmente minacciosi, come espressioni del volto neutre, di rabbia o più in generale severe, riflette la possibilità che i pazienti con SAD abbiano anche dei bias attentivi proprio verso questo tipo di informazioni sociali, tanto che tendono a ricordare meglio espressioni di un certo tipo piuttosto che volti sorridenti, come osservato dallo studio di Stein et al. (2002).

Queste peculiarità osservate nei pazienti con SAD per quanto riguarda la valutazione degli stimoli sociali, ed in particolare le espressioni dei volti umani, hanno trovato un loro riscontro in vari studi di *neuroimaging*.

In letteratura, molti studi di *neuroimaging* si sono occupati di studiare i correlati neurali della percezione degli stimoli sociali nei pazienti con disturbo d'ansia sociale e la maggior parte di essi si è trovata in accordo sul ritenere che i pazienti con SAD mostrano dei pattern di attivazione neurale diversi rispetto ai soggetti di controllo sani, sia in regioni limbiche che hanno a che fare con la risposta emotiva, come l'amigdala e l'insula, sia in regioni corticali come la Corteccia Prefrontale e l'Area Fusiforme Facciale (FFA), per lo più legate all'attenzione e alla percezione. Il fatto che nell'attivazione neurale insolita dei pazienti con SAD non siano coinvolte solo aree cerebrali strettamente legate alla risposta emotiva, ma anche aree più legate alla cognizione (le quali mostrano un'attivazione più

debole), ha permesso di ritenere che la differente elaborazione degli stimoli sociali in questi pazienti dipende sia da alterazioni nella risposta emotiva che da deficit nei processi percettivi e attentivi (Gentili et al., 2008).

Considerando l'importanza del ruolo dell'amigdala nei processi emotivi, questa è una delle strutture maggiormente analizzate negli studi di *neuroimaging* su pazienti con SAD. La maggior parte di questi studi ha trovato un'attivazione esagerata dell'amigdala nei pazienti con SAD come risposta specifica a stimoli sociali (Kraus et al., 2018). In particolare, da quanto riscontrato in letteratura, sembrerebbe che l'iperattivazione dell'amigdala in compiti di *face perception* si osservi per lo più in risposta all'elaborazione di espressioni neutre o arrabbiate, e con meno frequenza in risposta a volti allegri (Stein et al., 2002; Birbaumer et al., 1998).

L'iperattivazione dell'amigdala è affiancata anche da una ipoattivazione di alcune aree della Corteccia Prefrontale coinvolte nella regolazione delle risposte emotive; per cui l'esagerata risposta di paura e ansia che si osserva nei pazienti con SAD di fronte a stimoli sociali ha a che fare anche con un deficit del controllo corticale dei processi emotivi (Binelli et al., 2016).

Un'altra struttura su cui è stata posta particolare attenzione dai recenti studi di *neuroimaging* è l'insula, area che sembra essere coinvolta nelle risposte di paura nei disturbi d'ansia (Paulus et al., 2006). L'insula mostra un'attivazione maggiore nei SAD rispetto ai HC in compiti di *face perception* con volti arrabbiati (Straube et al., 2005) e questo suggerisce che anche questa struttura, come l'amigdala, svolge un importante ruolo nella percezione di stimoli sociali potenzialmente minacciosi nei pazienti con questo disturbo.

Infine, un'altra area cerebrale particolarmente coinvolta nei processi di percezione sociale è la corteccia cingolata anteriore (ACC). L'ACC è la parte del giro del cingolo che ha a che fare con il controllo sulle risposte emotive (Làdavas et al., 2020) e vari studi che si sono occupati di indagare i correlati neurali dell'ansia sociale hanno riscontrato una maggiore attivazione di questa struttura nei soggetti con SAD confrontati con HC nel processamento di volti con espressioni negative (in particolare per rabbia e disgusto) rispetto a volti neutri (Straube et al., 2004; Amir et al., 2005).

CAPITOLO 2: METODO

2.1. La ricerca bibliografica

La presente meta-analisi è stata sviluppata partendo da un lavoro di ricerca sistematica degli studi presenti in letteratura seguendo criteri specifici ed in un secondo momento è stato svolto un lavoro di analisi dei dati raccolti dagli articoli selezionati.

La ricerca bibliografica si è sviluppata a partire da una prima fase di ricerca sistematica degli studi svolti tramite l'utilizzo della risonanza magnetica funzionale (fMRI) su pazienti con disturbo d'ansia sociale e controlli sani durante lo svolgimento di compiti di *face perception*.

La ricerca sistematica degli articoli in letteratura ha avuto come punto di partenza l'utilizzo della seguente stringa di ricerca:

“ (“social phobia”) or (“social anxiety”) OR (“Social anxiety disorder”) OR (social phobia[MeSH Terms])) AND ((fMRI) OR (magnetic resonance imaging) OR (brain imaging))”

all'interno delle piattaforme di ricerca PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) e PsycInfo.

Sono stati raccolti tutti gli studi pubblicati su libri e riviste internazionali emersi dalla ricerca su entrambe le piattaforme, per un totale di 758 pubblicazioni ottenute alla fine di un processo di unione dei duplicati. Successivamente, gli studi risultanti dalle fasi precedenti della ricerca sono stati sottoposti ad un processo di selezione i cui passaggi sono descritti nel seguente diagramma (Figura 1).

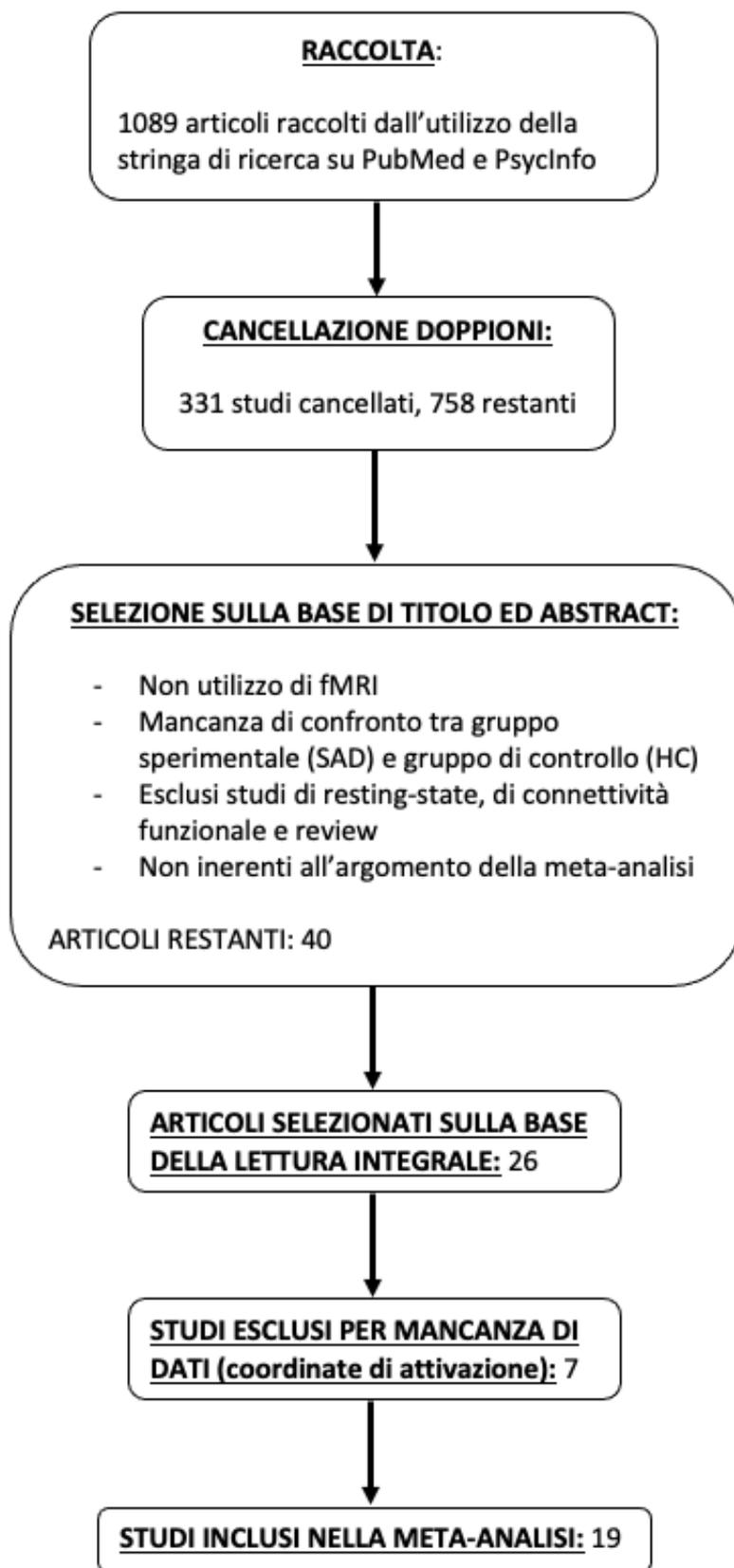


Figura 1. Fasi del processo di selezione degli articoli per la meta-analisi.

Le procedure di scrematura effettuate sugli articoli e descritte nel diagramma in Figura 1 hanno permesso di selezionare solo gli studi idonei alla presente ricerca.

I criteri di riferimento per la selezione degli articoli sono stati i seguenti:

- 1) Lo studio deve essere svolto mediante risonanza magnetica funzionale (fMRI), per cui sono stati esclusi studi in cui hanno utilizzato altri strumenti di misurazione dell'attività cerebrale (PET, MRI,...).
- 2) Si ha un confronto tra le prestazioni di due campioni sperimentali, cioè pazienti con diagnosi di Disturbo d'Ansia Sociale (SAD) e controlli sani (HC), nello stesso compito.
- 3) Le prestazioni dei due campioni devono riguardare l'attivazione cerebrale misurata tramite fMRI durante lo svolgimento di un compito di percezione del volto, che è il medesimo per entrambi gruppi.
- 4) Non sono stati presi in considerazione revisioni della letteratura e studi di resting-state e connettività funzionale.
- 5) Sono stati esclusi 6 articoli per mancanza di dati necessari per la fase di analisi.

Il processo di selezione si è concluso con una collezione di 19 studi impiegati nella fase successiva di analisi dei dati.

2.2. Analisi dei dati con il software GingerALE

Terminata la fase di selezione degli articoli, è stata eseguita l'analisi complessiva dei dati presentati da ciascuno dei 19 studi, con il fine di esplorare e confrontare l'attività neurale dei due campioni sperimentali correlata ai diversi compiti di percezione del volto a cui sono stati sottoposti.

Lo scopo ultimo dell'analisi è stato quello di individuare se erano presenti aree cerebrali la cui attivazione differiva tra i due gruppi sperimentali in modo statisticamente significativo.

L'analisi dei dati è stata condotta per mezzo del software GingerALE 3.0.2, il quale sfrutta uno tra due possibili sistemi tridimensionali di coordinate (Talairach

o MNI (Montreal Neurological Institute)) per mappare la posizione precisa delle varie aree cerebrali.

Prima di inserire i dati nel software sono state identificate, per ciascuno dei 19 studi, le coordinate di attivazione cerebrale in cui si sono osservate delle differenze tra i due gruppi sperimentali (SAD e HC). Nello specifico sono stati creati due file in formato txt., un file contenente le coordinate relative alle aree cerebrali in cui il gruppo sperimentale (SAD) mostrava un'attivazione maggiore rispetto al gruppo di controllo (SAD > HC) e un file contenente le coordinate relative alle aree in cui il gruppo di controllo mostrava un'attivazione maggiore rispetto al gruppo sperimentale (HC > SAD).

I vari studi selezionati riportavano le coordinate nel formato Talairach o MNI, per cui, per poterle rendere confrontabili, tutte le coordinate in formato Talairach sono state convertite nel formato MNI per mezzo del software GingerALE.

A questo punto, i due nuovi file di testo contenenti le coordinate in formato MNI (SAD>HC e HC>SAD) sono stati inseriti nel software per essere analizzati.

I parametri selezionati su GingerALE per svolgere l'analisi dei due file sono i seguenti:

- *P – Value* < 0.001
- *Threshold Permutations* = 2000
- *Cluster – level FWE* = 0.05

A questo punto, a partire dai risultati dell'analisi dei dati, è stato impiegato il software Mango v4.1 (<https://ric.uthscsa.edu/mango/>) per visualizzare graficamente i cluster di attivazione emersi dall'analisi.

CAPITOLO 3: RISULTATI

3.1. Caratteristiche degli studi selezionati

La procedura di selezione degli articoli per svolgere la meta-analisi si è conclusa con una raccolta di 19 studi.

Il campione complessivo, dato dall'insieme dei campioni di ciascuno studio, si compone di 378 pazienti con Disturbo d'Ansia Sociale e 331 soggetti sani, con una lieve differenza di numerosità a favore del sesso maschile in entrambi i gruppi. I compiti utilizzati nei vari studi sono tutti *task* di *face perception* proposti durante o prima della misurazione tramite fMRI. Alcuni studi hanno utilizzato paradigmi caratterizzati da una prima fase di presentazione di sequenze di immagini di volti seguita da un compito di valutazione delle varie espressioni osservate, oppure da un compito di discriminazione dei volti in base al genere. Altri studi dopo aver somministrato la sequenza di volti hanno sottoposto i partecipanti ad un compito di associazione del volto stimolo con il volto target sulla base dell'espressione che li caratterizza.

Nella Tabella 1 sono riassunte le principali caratteristiche demografiche dei campioni di ciascuno studio analizzato ed il tipo di compito che è stato proposto.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e tipologia di compito somministrato

Studio	Pazienti (SAD)			Controlli (HC)			Task
	N	M/F	Età	N	M/F	Età	
Evans et al., 2008	11	4/7	29.0 ± 7.5	11	4/7	27.9 ± 10.6	Visione di volti con diverse espressioni + valutare positività o negatività del volto su una scala da -3 a +3.
Kraus et al., 2018	14	14/0	32.4 ± 8.8	12	12/0	28.0 ± 8.2	Visione di blocchi di volti con espressioni diverse (neutre, impaurite) + <i>gender discrimination task</i>

Yoon et al., 2007	11	5/6	27.0 ± 6.07	11	5/6	26.9 ± 6.16	Visione di blocchi di volti con espressioni diverse (rabbia, disgusto, tristezza, felicità, neutra, paura) + <i>emotion identification task by bottom-press</i>
Klumpp et al., 2010	12		28.2 ± 8.6	12		33.6 ± 9.6	Identificazione dell'espressione del volto (negativa, positiva o neutra) in foto premendo bottoni diversi.
Klumpp et al., 2013	29	11/18	24.9 ± 6.3	27	15/12	24.9 ± 5.9	<i>Match faces + match shapes</i> : abbinare forme ed espressioni del volto
Gentili et al., 2009	8	4/4	39 ± 7	7	3/4	30 ± 7	<i>One-back repetition detection task based on face identity and scrambled pictures identity</i>
Straube et al., 2005	9	4/5	25.7 ± 3.4	9	4/5	22.7 ± 2.6	Visione di blocchi di volti con espressioni diverse (rabbia, felicità, neutra) + valutazione valenza e arousal con scala a 9 punti
Gentili et al., 2008	8	4/4	39 ± 7	7	4/3	30 ± 7	<i>One-back repetition detection task based on face identity</i> e valutare se target e stimolo sono uguali in condizioni diverse.
Straube et al., 2004	10	4/6	25.0 ± 3.3	10	4/6	23.2 ± 3.9	Discriminare fotografie di volti da volti schematici + valutare tipo di espressione (rabbia o neutra)

Ziv et al., 2013	27	15/12	31.1 ± 7.6	27	14/13	32.6 ± 9.5	- <i>Faces task</i> : visione volti con diverse espressioni facciali (rabbia e disprezzo) - <i>Criticism task</i> : visione video attori che esprimono giudizi negativi o positivi con valenza congruente o non all'espressione del volto. Osservare senza modulare reazione o modulandola
Binelli et al., 2016	20	14/6	25.05 ± 5.25	20	12/8	25.65 ± 6.31	<i>Emotional face matching task</i> : selezionare espressione del volto corrispondente a quella target
Amir et al., 2005	11	3/8	24.1 ± 5.3	11	3/8	23.9 ± 5.7	Visione di volti con espressioni neutre o di disgusto + valutare valenza emotiva di ciascun volto su scala da 1 a 5 (1 = non piacevole)
Stein et al., 2002	15	10/5	39.1 ± 14.3	15	10/5	39.3 ± 12.3	Visione di blocchi di volti con espressioni diverse + <i>gender discrimination task</i>
Klumpp et al., 2013	29	12/17	24.7 ± 5.9	26	10/16	26.2 ± 6.3	<i>Emotional face matching task</i> : selezionare espressione facciale corrispondente al volto target
Ziv et al., 2013	67	35/32	33.0 ± 8.8	28	15/13	32.6 ± 9.5	Condizione1 " <i>react</i> ": reagire senza controllarsi ai volti presentati e fornire valutazione delle emozioni negative con scala da 1 a 5. Condizione2: presentati insiemi di asterischi e volti con critiche, il compito era di contare gli asterischi.

Labuschagne et al., 2011	18	18/0	29.4 ± 9.0	18	18/0	29.9 ± 9.0	<i>Emotional face discrimination</i>
Wheaton et al., 2014	23	7/16	26.1 ± 6.7	24	11/13	25.0 ± 5.6	Presentata stringa di 6 lettere sovrapposta a volto distrattore, riportare stringa.
Blair et al., 2008	17	9/8	29.0 ± 8.7	17	9/8	31.2 ± 9.1	Visione di volti con espressioni diverse + <i>gender discrimination task</i>
Blair et al., 2011	25	10/15	32.2 ± 9.14	23	13/10	29.7 ± 8.30	Visione di volti con espressioni diverse (paura, rabbia, neutra) + <i>gender discrimination task</i>
	14	7/7	13.3 ± 3.42	16	9/7	14.9 ± 2.03	

3.2. Risultati della meta-analisi

Sono state svolte due analisi separate per i due confronti tra SAD e HC, ovvero SAD > HC e HC > SAD. I risultati ottenuti sono i seguenti.

La prima analisi, effettuata a partire dal confronto delle aree cerebrali che hanno mostrato un'attivazione maggiore nei controlli sani rispetto ai pazienti SAD (HC > SAD), si è concentrata sui dati ottenuti da 7 esperimenti, per un totale di 258 soggetti analizzati e 29 foci. Da questa analisi non è emersa alcuna differenza di attivazione statisticamente significativa tra i due gruppi esaminati; quindi, nessun cluster di attivazione è stato individuato dal software.

La seconda analisi si è concentrata sul confronto SAD > HC. I dati su cui è stata effettuata l'analisi sono emersi da 17 esperimenti, per un totale di 615 soggetti analizzati e 160 foci. Da questa seconda analisi sono emersi due cluster di attivazione, il primo (Tabella 2) relativo alle aree dell'amigdala con una lateralizzazione del 100% per l'emisfero sinistro per un volume totale di 776 mm³ ed un picco registrato a livello delle seguenti coordinate (-28, -4, -22). Il secondo cluster di attivazione (Tabella 3) riguarda le aree sottocorticali dei gangli della base e dell'amigdala, con una lateralizzazione del 100% per l'emisfero destro ed

un volume totale di 744 mm³ ed un picco di attivazione registrano al livello delle coordinate (22, -2, -10).

Tabella 2. Primo cluster di attivazione risultante dall'analisi

Center of mass					
Contrast	Emisfero	Regione	x	y	z
SAD > HC	L	Amigdala	-25.9	-4.3	-23.1

Peak				
x	y	z	ALE value at peak	Volume
-28	-4	-22	0.0205	776 mm ³

Tabella 3. Secondo cluster di attivazione risultante dall'analisi

Center of mass					
Contrast	Emisfero	Regione	x	y	z
SAD > HC	R	Aree Subcorticali	22.8	-2.3	-11.9

Peak				
x	y	z	ALE value at peak	Volume
22	-2	-10	0.0178	776 mm ³

Per quanto riguarda il primo cluster di attivazione le aree in cui si è osservata una differenza di attività riguardano la sostanza grigia ed in particolare si riferiscono per il 76.3 % la regione ippocampale e per il 23.8% l'Uncus. Il tipo di cellule che caratterizzano il cluster sono per il 100% cellule dell'amigdala.

Il secondo cluster di attivazione fa riferimento anch'esso esclusivamente alla sostanza grigia e nello specifico le aree attive coinvolte sono per il 95.6% del

Nucleo Lenticolare. Il tipo di cellule che caratterizzano il cluster sono per il 53.3 % cellule del globo pallido laterale, per il 24.4% cellule del globo pallido mediale, per il 17.8% cellule del Putamen e per il 4.4.% cellule dell'amigdala.

A partire dai risultati dall'analisi con GingerAle, è stato impiegato il software Mango per ottenere una visualizzazione grafica dei cluster di attivazione emersi dalla meta-analisi.

Le immagini delle tre sezioni sono riportate nella pagina seguente: sezione assiale (Figura 2a), sezione coronale (Figura 2b) e sezione sagittale (Figura 2c).

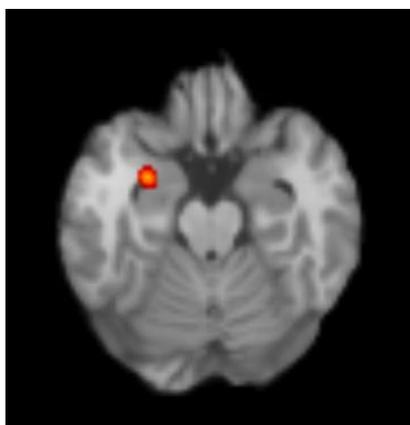


Figura 2a

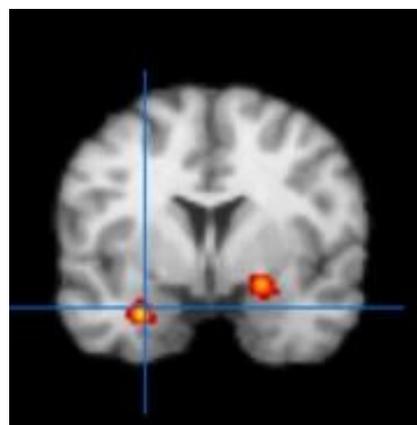


Figura 2b

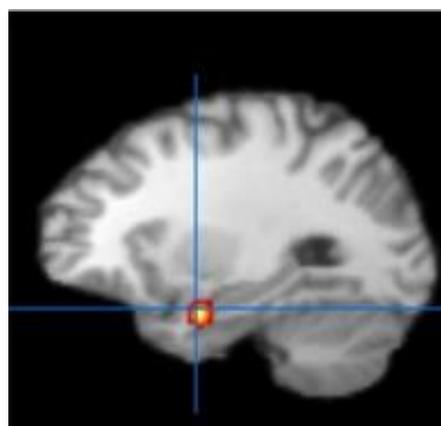


Figura 3a

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

Questo capitolo dell'elaborato si occuperà di discutere le principali evidenze riportate in letteratura circa le conseguenze che la maggiore attività dell'amigdala e di altre aree sottocorticali ha sulla percezione del volto nei pazienti con disturbo d'ansia sociale.

4.1. Il Sistema Limbico: il ruolo dell'amigdala nella percezione delle espressioni facciali

Il primo cluster di attivazione della meta-analisi coinvolge le aree del lobo limbico, in particolare alcune aree del sistema limbico (Figura 3) che sono l'amigdala ed il giro paraippocampale. Su queste due strutture si concentrerà questo paragrafo al fine di chiarire i risultati della meta-analisi facendo riferimento alla letteratura analizzata.

Il sistema limbico è un insieme di strutture cerebrali situate nella parte più profonda del cervello ed interconnesse tra loro a formare una rete di nuclei implicati nella percezione ed elaborazione delle emozioni, nei processi di apprendimento e nella memoria.

Le componenti principali del sistema limbico sono: Amigdala, Bulbo olfattivo, corpi mammillari del talamo, fornice, ghiandola pituitaria, giro del cingolo, ipotalamo ed ippocampo.

L'amigdala è una struttura situata nell'area dorso-mediale del lobo temporale del cervello ed è un complesso di nuclei suddivisi in tre gruppi: i nuclei basolaterali, i nuclei corticomediale ed il nucleo centrale.

I nuclei basolaterali dell'amigdala sono importanti nella valutazione della valenza o salienza biologica dello stimolo, mentre il nucleo centrale sembra coinvolto nella risposta di attivazione allo stimolo (Làdavas et al., 2020).

Secondo le attuali conoscenze, l'amigdala ha un ruolo fondamentale nell'elaborazione di vari tipi di processi emozionali, in particolar modo è associata con l'elaborazione della paura e la risposta a stimoli potenzialmente minacciosi (Gentili et al., 2008).

Già all'inizio del secolo scorso la ricerca neurobiologica aveva evidenziato l'importanza delle strutture sottocorticali nel processo di valutazione di un evento emotigeno e di quelle corticali nel controllo e nell'elaborazione delle risposte emotive (Làdavas et al., 2020). Una review del 1989 di De Simone e Ungerleider ha evidenziato come il riconoscimento della valenza positiva o negativa di un'informazione visiva abbia luogo solo dopo che le informazioni vengono elaborate dall'amigdala e questo permette di capire il ruolo fondamentale di questa struttura nella valutazione degli stimoli emotigeni.

Giungono all'amigdala connessioni provenienti da una serie di altre strutture cerebrali: dalle aree sensoriali primarie e associative secondarie (via corticale), dai nuclei talamici, come il pulvinar (via sottocorticale), e da altre strutture del sistema limbico quali il giro paraippocampale e l'insula.

Le informazioni riguardo l'ambiente esterno arrivano alle aree sensoriali primarie e alle aree associative secondarie attraverso la via retino-genicolo-striata e, a partire da queste aree, seguendo la via corticale, vengono inviate direttamente alle strutture sottocorticali oppure ai nuclei ipotalamici posteriori che attraverso la via talamica invieranno l'informazione all'amigdala e all'ipotalamo. Le due vie svolgono funzioni differenti nei processi emotivi, in particolare, la via talamica invia un'informazione poco dettagliata dello stimolo al fine di innescare una risposta emotiva indifferenziata, ma rapida. Mentre la via corticale invia l'informazione all'amigdala solo dopo che è stata processata dalle aree corticali, per cui si tratta di un'informazione ricca di dettagli percettivi e semantici dello stimolo esterno così da permettere all'individuo di elaborare una risposta coerente alla situazione (Làdavas et al., 2020).

Considerando il ruolo dell'amigdala nella percezione ed elaborazione degli stimoli emotivi, si ipotizza abbia un ruolo anche nel dirigere le risorse attentive verso stimoli rilevanti per l'individuo oppure ambigui dal punto di vista percettivo e della valenza emotiva (ad es., espressioni del volto) con lo scopo di analizzarli e comprenderli al fine di elaborare una risposta emotiva adeguata.

A partire da queste considerazioni circa le funzionalità e le connessioni dell'amigdala con altre aree cerebrali non è difficile immaginare che sia coinvolta

nei compiti di percezione del volto, intesi come stimoli emotivi socialmente rilevanti.

Secondo la review di Rauch et al. (2003) l'eccessiva risposta dell'amigdala a stimoli potenzialmente minacciosi è uno dei risultati maggiormente consistenti nella letteratura di *neuroimaging* dei disturbi d'ansia. In linea con la review di Rauch et al. (2003), larga parte degli articoli selezionati per la presente meta-analisi si è concentrata sul possibile coinvolgimento dell'amigdala nei processi di percezione di volti emotivi. Hanno rilevato una maggiore attivazione bilaterale di questa struttura nei pazienti con disturbo d'ansia sociale confrontati con controlli sani durante lo svolgimento di compiti di elaborazione implicita o esplicita di volti, soprattutto per espressioni negative (rabbia, paura) confrontate con volti neutri. Anche le espressioni sorridenti in qualche modo inducono una maggiore risposta dell'amigdala in pazienti SAD rispetto ai HC e la spiegazione proposta da Evans et al. (2008) è che i SAD potrebbero mostrare la tendenza a percepire il sorriso come l'espressione di qualcuno che li sta deridendo e quindi uno stimolo potenzialmente minaccioso. Tuttavia, anche volti con espressioni neutre sono stati capaci di elicitare una maggiore risposta dell'amigdala nei SAD rispetto ai HC (Blair et al., 2008, Gentili et al., 2008).

Uno degli studi coinvolti si è proposto di indagare la specificità della risposta amigdalare nei SAD per volti espressivi, osservando che lo stesso pattern di attivazione non si osservava quando gli stimoli utilizzati erano immagini di scene con valenza negativa prese dalla raccolta IAPS. Questo ha permesso agli autori dell'articolo di concludere che la risposta dell'amigdala era specifica per le espressioni del volto in questi pazienti (Kraus et al., 2018).

Il giro paraippocampale è un'altra struttura limbica a livello della quale è stata osservata un'attivazione differenziale significativa tra i due gruppi. Dalla letteratura analizzata e dai risultati della meta-analisi emerge che tale struttura mostra una maggiore attivazione nei pazienti SAD rispetto ai soggetti del gruppo di controllo nella percezione di volti, soprattutto quando gli stimoli hanno valenza negativa, come espressioni di rabbia (Stein et al., 2002; Straube et al., 2004; Ziv et al., 2013).

La letteratura analizzata, a differenza dei risultati della meta-analisi, ha evidenziato con una certa coerenza che anche altre aree cerebrali mostrano dei pattern di attivazione differenti tra i SAD e HC in compiti di *face perception*. Una tra queste è l'insula, la quale sembra avere una maggiore attivazione nei SAD rispetto ai HC (Straube et al., 2004; Klumpp et al., 2012) lasciando pensare che anch'essa sia implicata nel processamento dei segnali sociali di minaccia nei pazienti SAD e nella cognizione ed esperienza di stati emotivi non piacevoli, come disgusto, paura o panico (Straube et al., 2004).

In conclusione, l'amigdala sembra avere un ruolo centrale nella codifica ed elaborazione emotiva delle espressioni del volto, ma non è l'unica struttura a svolgere un ruolo importante, infatti, come riportato anche nello studio di Gentili et al. (2008), una molteplicità di evidenze suggerisce che i pazienti con SAD quando sono esposti a stimoli/contesti sociali mostrano un'attivazione neurale diversa non solo a livello delle regioni implicate nella risposta emotiva, come amigdala e altre regioni limbiche, ma anche a livello di aree corticali che hanno a che fare con attenzione e percezione.

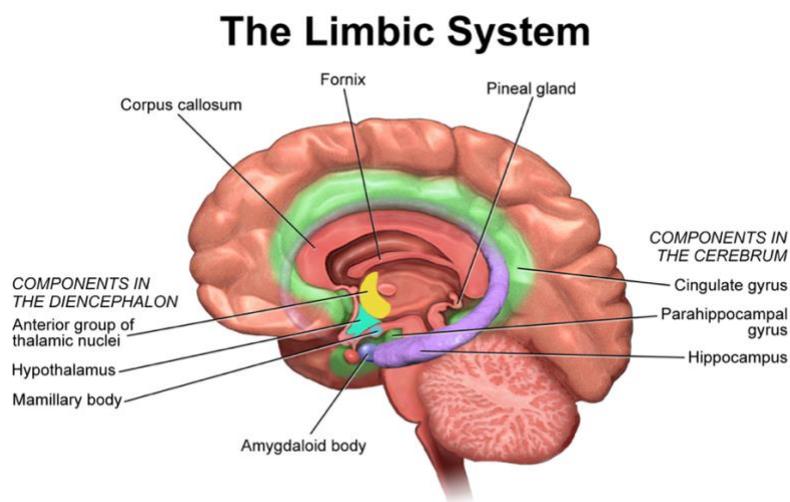


Figura 3. Il sistema limbico (BruceBlaus, 2014)

4.2. Il Nucleo Lenticolare: putamen e globus pallidus nella percezione delle espressioni facciali

Il secondo cluster di attivazione significativamente diversa tra i due gruppi (SAD e HC) riguarda le aree del Nucleo Lenticolare.

Il Nucleo Lenticolare fa parte dei gangli della base ed è posto ventro-lateralmente al nucleo caudato. È costituito da due strutture che sono il *putamen* ed il *globus pallidus* divisi tra loro dalla lamina midollare laterale.

Il putamen sembra essere coinvolto in una serie di processi che riguardano l'apprendimento sociale, il controllo motorio e cognitivo, l'elaborazione della ricompensa e la regolazione emotiva e comportamentale (Zhang et al., 2022).

Il ruolo del putamen nei processi di elaborazione emotiva in pazienti con Disturbo d'ansia sociale è confermato da molti studi in letteratura, anche se i risultati circa la differenza di volume di questa struttura tra SAD e HC come correlato neurobiologico del disturbo sono un po' discordanti (Zhang et al., 2022).

Lo studio di Cheung et al. (2006) si è proposto di indagare se ci fossero differenze nelle prestazioni di un gruppo di pazienti con danni al livello dei gangli della base ed un gruppo di soggetti sani. I risultati hanno mostrato che le prestazioni dei pazienti al compito di riconoscimento delle espressioni facciali erano peggiori rispetto ai soggetti di controllo, in particolar modo per le espressioni di paura, rabbia e disgusto.

Per quanto riguarda il *globus pallidus* ci sono studi che hanno osservato anche un'iperattivazione di questi nuclei nei pazienti con SAD a confronto con HC in compiti che implicavano un'elaborazione di stimoli potenzialmente minacciosi (Heitmann et al., 2016).

I risultati della presente meta-analisi confrontati con le evidenze riportate in letteratura confermano il coinvolgimento del nucleo lenticolare, ovvero del *putamen* e del *globus pallidus* nei processi di percezione ed elaborazione di stimoli sociali avversi, come volti con espressioni negative.

CONCLUSIONE

Lo scopo della meta-analisi è stato quello di indagare la presenza di aree cerebrali che mostrassero un'attività differente correlata allo svolgimento di compiti di *face perception* nei pazienti con disturbo d'ansia sociale rispetto ai soggetti di controllo sani con cui sono stati confrontati.

I risultati dello studio hanno evidenziato per i pazienti con Fobia sociale una maggiore attivazione di alcune aree cerebrali, come l'amigdala, ed altre regioni subcorticali tra le quali il nucleo lenticolare.

Provando ad integrare i risultati della meta-analisi con quanto evidenziato nella letteratura impiegata per la stesura della tesi, l'area maggiormente implicata nei processi emotivi di percezione del volto nei pazienti con SAD è l'amigdala. Questa struttura è stata individuata dalla maggior parte degli articoli come caratterizzata da un'attivazione esagerata in risposta a stimoli sociali ambigui e potenzialmente minacciosi (ad es., espressioni del volto di rabbia o disprezzo). Dal secondo cluster di attivazione risultato dalla meta-analisi emerge che anche il nucleo lenticolare sembra avere un'attivazione maggiore nei pazienti SAD rispetto ai HC in compiti di *face perception*.

Oltre a queste due strutture, molte altre aree cerebrali sono state prese in considerazione dagli studi in letteratura che si sono occupati di individuare i correlati neurali dell'ansia sociale.

Le aree menzionate con più frequenza come maggiormente attive nei pazienti SAD rispetto ai soggetti di controllo (HC) sono la corteccia cingolata anteriore (ACC), l'insula e il giro fusiforme. Mentre le aree al livello delle quali l'attivazione nei pazienti SAD è minore rispetto ai HC sono per lo più aree della corteccia prefrontale, come ad indicare un minor coinvolgimento dell'elaborazione cognitiva nel processo percettivo.

La presente meta-analisi non è certamente immune a limiti capaci di interferire con la sua validità.

Uno dei primi limiti che emerge è sicuramente il numero degli studi selezionati per l'analisi. Solo 19 studi sono stati impiegati per lo svolgimento della meta-analisi, tutti gli altri inizialmente raccolti (758) non rispettavano i criteri di selezione

e quindi sono stati scartati. Il numero così esiguo di studi ha impattato sulla quantità di risultati ottenuti dall'analisi con GingerAle, infatti solo due cluster sono emersi statisticamente significativi.

Un altro limite dello studio potrebbe essere individuato nel fatto che i paradigmi e la tipologia di stimoli utilizzati dai vari studi presi in analisi sono differenti: alcuni studi hanno impiegato volti emotivi, altri registrazioni video (Ziv et al., 2013a,b), altri ancora hanno utilizzato frasi che esprimono critiche (Ziv et al., 2013a,b), e questo potrebbe aver portato ad una serie di conclusioni apparentemente incoerenti tra loro che hanno un impatto sui risultati dell'intera meta-analisi.

Nel corso della meta-analisi è stato possibile comprendere come la maggior parte degli studi in letteratura si sia concentrata sulle aree cerebrali generalmente implicate nei processi emotivi, ovvero l'amigdala e le altre strutture del sistema limbico. Credo che in futuro potrebbe essere interessante concentrare le indagini sui correlati neurali della percezione dei volti nel SAD anche su aree per lo più associate a processi cognitivi e percettivi, come già alcuni studi hanno cominciato a fare. Questo perché, considerando la molteplicità di connessioni che l'amigdala ha a livello cerebrale, potrebbero emergere nuove evidenze sul coinvolgimento di aree più corticali in questo disturbo attenuando il peso del ruolo dell'amigdala nei processi di percezione delle espressioni facciali nei pazienti con ansia sociale.

Nel concludere la meta-analisi e basandomi sulle mie conoscenze circa il sistema dei neuroni specchio, mi sono domandata se tale sistema potesse in qualche modo avere un ruolo nei processi percettivi analizzati in questo studio. Future ricerche in questo ambito potrebbero proporsi di indagare il possibile coinvolgimento dei neuroni specchio nella caratteristica percezione dei volti nei pazienti con disturbo d'ansia sociale.

BIBLIOGRAFIA

- American Psychiatric Association (2000). DSM-IV-TR. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Washington D.C. (Tr. it.: DSM-IV-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, Text Revision. Masson, Milano, 2004).
- Amir, N., Klumpp, H., Elias, J., Bedwell, J. S., Yanasak, N., & Miller, L. S. (2005). Increased activation of the anterior cingulate cortex during processing of disgust faces in individuals with social phobia. *Biological psychiatry*, 57(9), 975–981. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.044>
- Binelli, C., Muñiz, A., Subira, S., Navines, R., Blanco-Hinojo, L., Perez-Garcia, D., Crippa, J., Farré, M., Pérez-Jurado, L., Pujol, J., & Martin-Santos, R. (2016). Facial emotion processing in patients with social anxiety disorder and Williams-Beuren syndrome: an fMRI study. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 41(3), 182–191. <https://doi.org/10.1503/jpn.140384>
- Birbaumer, N., Grodd, W., Diedrich, O., Klose, U., Erb, M., Lotze, M., Schneider, F., Weiss, U., & Flor, H. (1998). fMRI reveals amygdala activation to human faces in social phobics. *Neuroreport*, 9(6), 1223–1226. <https://doi.org/10.1097/00001756-199804200-00048>
- Blair, K., Shaywitz, J., Smith, B. W., Rhodes, R., Geraci, M., Jones, M., McCaffrey, D., Vythilingam, M., Finger, E., Mondillo, K., Jacobs, M., Charney, D. S., Blair, R. J., Drevets, W. C., & Pine, D. S. (2008). Response to emotional expressions in generalized social phobia and generalized anxiety disorder: evidence for separate disorders. *The American journal of psychiatry*, 165(9), 1193–1202. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07071060>
- Cheung, C. C., Lee, T. M., Yip, J. T., King, K. E., & Li, L. S. (2006). The differential effects of thalamus and basal ganglia on facial emotion recognition. *Brain and cognition*, 61(3), 262–268. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2006.01.008>
- Di BruceBlaus. When using this image in external sources it can be cited as:Blausen.com staff (2014). "Medical gallery of Blausen Medical 2014". *WikiJournal of Medicine* 1 (2). DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 2002-4436. - Opera propria, CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=31118604>

- Evans, K. C., Wright, C. I., Wedig, M. M., Gold, A. L., Pollack, M. H., & Rauch, S. L. (2008). A functional MRI study of amygdala responses to angry schematic faces in social anxiety disorder. *Depression and anxiety*, 25(6), 496–505. <https://doi.org/10.1002/da.20347>
- Gentili, C., Gobbini, M. I., Ricciardi, E., Vanello, N., Pietrini, P., Haxby, J. V., & Guazzelli, M. (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), 286–292. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.08.003>
- Gentili, C., Ricciardi, E., Gobbini, M. I., Santarelli, M. F., Haxby, J. V., Pietrini, P., & Guazzelli, M. (2009). Beyond amygdala: Default Mode Network activity differs between patients with social phobia and healthy controls. *Brain research bulletin*, 79(6), 409–413. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.02.002>
- Heitmann, C. Y., Feldker, K., Neumeister, P., Zepp, B. M., Peterburs, J., Zwitserlood, P., & Straube, T. (2016). Abnormal brain activation and connectivity to standardized disorder-related visual scenes in social anxiety disorder. *Human brain mapping*, 37(4), 1559–1572. <https://doi.org/10.1002/hbm.23120>
- Klumpp, H., Angstadt, M., & Phan, K. L. (2012). Insula reactivity and connectivity to anterior cingulate cortex when processing threat in generalized social anxiety disorder. *Biological psychology*, 89(1), 273–276. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.10.010>
- Kraus, J., Frick, A., Fischer, H., Howner, K., Fredrikson, M., & Furmark, T. (2018). Amygdala reactivity and connectivity during social and non-social aversive stimulation in social anxiety disorder. *Psychiatry research. Neuroimaging*, 280, 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2018.08.012>
- Làdavvas, E., & Berti, A. (2020). *Neuropsicologia*. Società editrice il Mulino, Spa.
- Paulus, M. P., & Stein, M. B. (2006). An insular view of anxiety. *Biological psychiatry*, 60(4), 383–387. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.042>
- Rauch, S. L., Shin, L. M., & Wright, C. I. (2003). Neuroimaging studies of amygdala function in anxiety disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985(1), 389–410.

- Stein, M. B., Goldin, P. R., Sareen, J., Zorrilla, L. T., & Brown, G. G. (2002). Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia. *Archives of general psychiatry*, 59(11), 1027–1034. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.11.1027>
- Straube, T., Kolassa, I. T., Glauer, M., Mentzel, H. J., & Miltner, W. H. (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), 921–930. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.09.024>
- Straube, T., Mentzel, H. J., & Miltner, W. H. (2005). Common and distinct brain activation to threat and safety signals in social phobia. *Neuropsychobiology*, 52(3), 163–168. <https://doi.org/10.1159/000087987>
- Winston, J. S., Strange, B. A., O'Doherty, J., & Dolan, R. J. (2002). Automatic and intentional brain responses during evaluation of trustworthiness of faces. *Nature neuroscience*, 5(3), 277–283. <https://doi.org/10.1038/nn816>
- Winton, E. C., Clark, D. M., & Edelmann, R. J. (1995). Social anxiety, fear of negative evaluation and the detection of negative emotion in others. *Behaviour research and therapy*, 33(2), 193–196. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(94\)e0019-f](https://doi.org/10.1016/0005-7967(94)e0019-f)
- Zhang, X., Suo, X., Yang, X., Lai, H., Pan, N., He, M., Li, Q., Kuang, W., Wang, S., & Gong, Q. (2022). Structural and functional deficits and couplings in the cortico-striato-thalamo-cerebellar circuitry in social anxiety disorder. *Translational psychiatry*, 12(1), 26. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01791-7>
- Ziv, M., Goldin, P. R., Jazaieri, H., Hahn, K. S., & Gross, J. J. (2013). Emotion regulation in social anxiety disorder: behavioral and neural responses to three socio-emotional tasks. *Biology of mood & anxiety disorders*, 3(1), 20. <https://doi.org/10.1186/2045-5380-3-20> (a)
- Ziv, M., Goldin, P. R., Jazaieri, H., Hahn, K. S., & Gross, J. J. (2013). Is there less to social anxiety than meets the eye? Behavioral and neural responses to three socio-emotional tasks. *Biology of mood & anxiety disorders*, 3(1), 5. <https://doi.org/10.1186/2045-5380-3-5> (b)