



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione

**Corso di Laurea in Scienze psicologiche dello sviluppo,
della personalità e delle relazioni interpersonali**

Elaborato finale

LE BASI BIOLOGICHE DEI DISTURBI

D'ANSIA

The biological basis of anxiety disorders

Relatrice

Prof.ssa Rosa Rugani

Laureanda:

Jessica Conedera

Matricola:

2014660

Anno accademico 2022/2023

Le basi biologiche dei disturbi d'ansia

Indice

Introduzione	3
CAPITOLO 1 – Cos'è l'ansia	4
1.1 Ansia e paura	4
1.2 Principali disturbi d'ansia e fattori neurobiologici coinvolti	5
CAPITOLO 2 – Il disturbo di panico	12
2.1 Criteri diagnostici e incidenza	12
2.2 Fattori neurobiologici	13
CAPITOLO 3 – Il disturbo d'ansia generalizzato	16
3.1 Criteri diagnostici e incidenza	16
3.2 Fattori neurobiologici	17
CAPITOLO 4 – Trattamenti per i disturbi d'ansia	21
4.1 Trattamenti farmacologici	21
4.2 Trattamenti psicologici	22
4.3 Trattamento psicologico del disturbo di panico	23
4.4 Trattamento psicologico del GAD	23
Conclusione	25
Riferimenti bibliografici	26
Sitografia	29

Introduzione

I disturbi d'ansia risultano essere particolarmente diffusi al giorno d'oggi, in particolare dopo il sopraggiungere della pandemia SARS-CoV-2. Essi costituiscono dunque un fardello rilevante che compromette la qualità di vita di chi ne soffre, intaccando varie aree dell'esistenza e costituendo un aggravante dell'onere sanitario a livello globale. Il seguente elaborato si propone dunque di approfondire da un punto di vista biologico tali disturbi, andando ad analizzare le aree del cervello coinvolte e i meccanismi che risultano essere compromessi. La motivazione alla base di tale lavoro è relativa al forte interesse rispetto a questo tipo di disturbi e rispetto al funzionamento psicobiologico dell'essere umano. Il presente elaborato si articola dunque in quattro capitoli.

In particolare, nel corso del primo capitolo verrà trattata la differenza tra ansia e paura per poi passare alla disamina dei principali disturbi d'ansia e dei fattori neurobiologici coinvolti; nel secondo capitolo verranno discussi il disturbo di panico e i rispettivi fattori neurobiologici implicati; nel terzo capitolo verranno approfonditi il disturbo d'ansia generalizzato e i corrispondenti fattori neurobiologici coinvolti, per concludere col quarto capitolo in cui verranno presentati i principali trattamenti farmacologici e psicologici dei due disturbi trattati.

CAPITOLO 1 – Cos'è l'ansia

1.1 Ansia e paura

Tutti noi abbiamo esperito almeno una volta nella vita la sensazione denominata “ansia”. Come riportato da Joseph LeDoux: “L’ansia fa parte della vita: c’è sempre qualcosa di cui preoccuparsi, aver timore, agitarsi o stressarsi. È normale” (LeDoux, 2016, p.21). Tuttavia occorre effettuare una prima distinzione tra ansia e paura. La prima può essere definita come “il senso di apprensione che si prova nell’anticipazione di un certo problema” mentre la seconda consiste in “una reazione a un pericolo immediato” (Kring, Johnson, Davison & Neale, 2017, p.171). A livello concettuale possiamo dunque distinguere questi due costrutti sulla base della natura della minaccia, futura nel caso dell’ansia e immediata nel caso della paura (Kring et al., 2017, p.171). Nella vita quotidiana, però, non è sempre così semplice distinguere in maniera netta i due stati sopracitati, i quali non risultano essere del tutto indipendenti tra loro (LeDoux, 2016, p.32). Tuttavia bisogna considerare che, a livello cerebrale, i meccanismi coinvolti sono diversi nel caso in cui si abbia a che fare con una minaccia oggettiva e imminente piuttosto che con un evento che si potrebbe verificare o meno in futuro (LeDoux, 2016, p.33). Sia l’ansia che la paura sono caratterizzati da uno stato di *arousal* ossia di attivazione del sistema nervoso simpatico. “Spesso l’ansia implica un livello moderato di *arousal*, la paura un livello più alto” (Kring et al., 2017, p.171). Vi è da dire inoltre che, sebbene possano essere considerate negativamente, entrambe hanno un valore adattivo. La paura, infatti, permette di predisporre il corpo mediante dei “rapidi cambiamenti nell’attività del sistema nervoso simpatico” (Kring et al., 2017, p.172) ad una risposta di tipo «lotta-o-fuga» di fronte ad uno stimolo pericoloso, “o che è un indicatore affidabile di un probabile imminente pericolo” (LeDoux, 2016, p.33). L’ansia invece consente di prepararci ad affrontare eventi futuri, “[...] a evitare situazioni potenzialmente pericolose e a tenere conto di potenziali problemi prima che si presentino” (Kring et al., 2017, p.172). Quindi, uno stato d’ansia riguarda una preoccupazione per un evento non ancora verificatosi e che potrebbe non verificarsi mai. Inoltre, “come l’ansia, la paura può comportare l’anticipazione, ma la natura dell’anticipazione è diversa nei due casi: nella paura l’anticipazione riguarda se e quando una minaccia attuale causerà danni, mentre nell’ansia l’anticipazione coinvolge l’incertezza sulle conseguenze di una minaccia che non è presente e che può non verificarsi” (LeDoux, 2016, p.33). Si tratta pertanto di esperienze normali che ognuno di noi fa ma che talvolta sono caratterizzate da una “frequenza o durata che le rendono disadattive, ossia provocano un disagio che disturba il normale svolgimento della vita quotidiana” (LeDoux, 2016, p.34). Quando tale condizione si verifica possiamo parlare dunque di “disturbo d’ansia”, che risulta

essere la diagnosi di disturbo mentale più comune. Le statistiche suggeriscono che negli Stati Uniti questo tipo di disturbi interessa circa il “20 per cento della popolazione” (LeDoux, 2016, p.39). Inoltre, “si stima che il costo economico dei disturbi di paura e di ansia superi i 40 miliardi di dollari all’anno” (LeDoux, 2016, p.39). In particolare, prima del 2020 (anno della pandemia SARS-CoV-2) i disturbi d’ansia e i disturbi depressivi sono quelli che hanno maggiormente contribuito a livello globale ad aggravare l’onere sanitario. Uno studio effettuato nel 2021 (Santomauro et al., 2021) si è proposto come obiettivo quello di analizzare come l’incidenza di questi disturbi sia cambiata nel periodo pandemico. La popolazione maggiormente colpita è risultata quella femminile, con una maggiore incidenza nei ragazzi giovani. I disturbi d’ansia hanno visto un incremento del 25.6% a livello globale (Santomauro et al., 2021). Infine, occorre sottolineare come questo tipo di disturbi sia associato a “un rischio maggiore per malattie cardiovascolari e altre patologie mediche, a un rischio doppio di ideazione suicidaria e tentativi suicidari, tassi di disoccupazione e numero di giornate di lavoro perdute molto alti, e tassi elevati di conflitti coniugali in confronto alle persone che non hanno ricevuto diagnosi di disturbi mentali” (Kring et al., 2017, p.172). Pertanto, si può affermare che tutti questi disturbi sono associati ad un peggioramento della qualità di vita.

1.2 Principali disturbi d’ansia e fattori neurobiologici coinvolti

Per poter effettuare una diagnosi, il DSM-5 indica alcuni criteri specifici che i sintomi devono soddisfare per ogni disturbo:

- “i sintomi interferiscono con importanti aree funzionali dell’individuo, o causano marcato disagio;
- i sintomi non sono causati da un farmaco o da una condizione medica;
- i sintomi persistono per almeno 6 mesi o almeno 1 mese per il disturbo di panico;
- i sintomi d’ansia o paura si distinguono da quelli di un altro disturbo d’ansia” (DSM-5, American Psychiatric Association, 2013).

I principali disturbi d’ansia riportati nel DSM-5 sono:

- Fobia specifica
- Disturbo d’ansia sociale
- Disturbo di panico
- Agorafobia
- Disturbo d’ansia generalizzato

Relativamente alla trattazione dei disturbi d'ansia, risulta essere di fondamentale importanza ciò che viene definito «circuiti della paura». Si tratta infatti di un insieme di strutture cerebrali, in cui l'amigdala ricopre un ruolo particolarmente importante. Situata nel lobo temporale, questa piccola struttura a forma di mandorla sembrerebbe essere coinvolta nell'assegnazione agli stimoli di un significato emozionale (Kring et al., 2017, p.181). Più nel dettaglio, l'amigdala fa parte del sistema limbico ed è costituita "da tre raggruppamenti di nuclei: i nuclei basolaterali, i nuclei corticomediale e il nucleo centrale" (Freberg, 2007, p. 476). Essa riceve informazioni da diverse aree della neocorteccia, dal giro del cingolo e dall'ippocampo e molti input dai sistemi sensoriali. "A sua volta l'amigdala proietta ampiamente a numerose aree cerebrali, tra cui i lobi frontale e temporale, il bulbo olfattivo e la corteccia del rinencefalo, i gangli della base, l'ipotalamo e il nucleo accumbens" (Freberg, 2007, p. 476). Si tratta di una struttura che svolge un ruolo essenziale nel riconoscimento degli stimoli minacciosi o potenzialmente pericolosi. Questi ultimi raggiungono l'amigdala attraverso due vie, definite *via alta* e *via bassa*, che originano dalle stesse aree del talamo ma coinvolgono diverse popolazioni di neuroni con capacità differenti (LeDoux, 2016, p.304). Con l'espressione *via alta* ci si riferisce al fatto che l'informazione viene trasmessa dal talamo alla corteccia sensoriale. Nel caso di uno stimolo visivo, per esempio, le cellule talamiche che proiettano alla corteccia visiva primaria consentono di ottenere delle rappresentazioni precise delle caratteristiche del suddetto stimolo nella corteccia sensoriale primaria. Quest'ultima si collega a sua volta alle "aree visive degli stadi avanzati di elaborazione (secondaria e terziaria) che integrano le caratteristiche visive (forma, colore, movimento) per la costruzione di rappresentazioni percettive degli oggetti e degli eventi" (LeDoux, 2016, p.305). Tramite le connessioni tra la corteccia sensoriale e le reti dell'attenzione e della memoria di lavoro, "le rappresentazioni create nelle ultime aree della corteccia visiva possono essere usate nei processi cognitivi e nella creazione della consapevolezza conscia dello stimolo" (LeDoux, 2016, p.305). Per quanto concerne la *via bassa*, le cellule talamiche proiettano direttamente all'amigdala, fornendo delle informazioni grezze degli stimoli. Il suo valore adattivo consiste nel fatto che essa risulta essere un percorso più breve rispetto alla via alta (in quanto prevede meno passaggi di elaborazione). Ciò può rivelarsi particolarmente utile in una situazione di pericolo, poiché la risposta che verrà messa in atto sarà più rapida, anche se meno precisa.

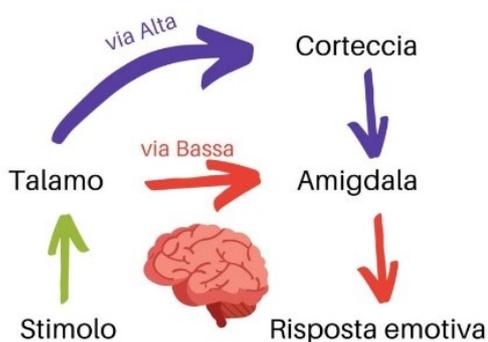


Figura 1: La via alta e la via bassa verso l'amigdala

Montagnoni, G. (2022a). *Phronesis – Antropia* [Figura 1]. Antropia. <https://www.antropia.it/phronesis/>

A differenza degli stimoli neutri, le minacce producono risposte da parte del sistema nervoso autonomo in quanto attivano dei circuiti specifici responsabili di queste risposte. Tali circuiti sono quelli di sopravvivenza (o circuito della paura), in cui l'amigdala svolge un ruolo essenziale (LeDoux, 2016, p.303). Pertanto, in seguito alla loro attivazione, i circuiti di sopravvivenza darebbero l'avvio all'espressione di comportamenti di difesa e di reazioni fisiologiche. La risposta difensiva viene spesso considerata come segnale del fatto che un essere umano o un animale stiano provando paura (LeDoux, 2016, p.61). Secondo il *modello dell'ansia basato sull'incertezza e sull'anticipazione* proposto da Dan Groupe e Jack Nitschke (2013, in LeDoux, 2016) nei disturbi d'ansia l'elaborazione delle minacce risulta essere alterata. Infatti, “le persone ansiose mostrano: 1) una maggiore attenzione alle minacce; 2) una discriminazione carente fra minaccia e sicurezza; 3) un aumento dell'evitamento delle possibili minacce; 4) una sopravvalutazione della probabilità delle minacce e delle loro conseguenze; 5) esagerata reattività all'incertezza delle minacce; 6) un controllo comportamentale e cognitivo di fronte alle minacce.” (LeDoux, 2016, p.163). La corteccia prefrontale mediale è coinvolta nella regolazione dell'amigdala (Kring et al., 2017, p.181). Nel dettaglio, la corteccia prefrontale è collocata nella parte più rostrale dei lobi frontali e si collega a diverse aree del cervello ovvero quelle motorie, percettive e limbiche (Fiore, 2017). Essa ricopre un ruolo essenziale per quanto riguarda i processi cognitivi e la regolazione del comportamento oltre a costituire il substrato neuroanatomico delle funzioni esecutive, grazie alle connessioni con differenti aree corticali (Fiore, 2017). Le connessioni con le aree limbiche consentono il riconoscimento e la gestione delle emozioni. Lesioni a carico della corteccia prefrontale possono condurre a deficit a livello delle funzioni esecutive “quali perdita di iniziativa, apatia, lentezza nell'iniziare azioni, comportamenti di perseverazione, risposte emozionali ridotte oppure disinibizione, euforia, impulsività”; e a livello cognitivo “come disturbi a carico della memoria di lavoro, deficit di pianificazione, incapacità di usare strategie e perdita dell'attenzione” (Fiore, 2017). Come accennato precedentemente, la corteccia prefrontale mediale, in particolare la sua regione ventromediale (PFC_{VM}), sembrerebbe regolare l'amigdala (LeDoux, 2016, p.149). Di fatto, essa

svolge un ruolo “sia nell’estinzione delle risposte di paura apprese, sia nelle strategie di regolazione e controllo emozionale” (Indovina, Robbins, Núñez-Elizalde, Dunn, & Bishop, 2011; Kim et al., 2011). Per quanto riguarda l’acquisizione ed espressione della paura condizionata, la corteccia prefrontale risulta essere poco attivata rispetto a segnali che predicono o meno uno stimolo avversivo non condizionato in individui che presentano alti tratti ansiosi (Indovina et al., 2011). Al contrario, l’amigdala sembrerebbe essere molto attiva rispetto a segnali che predicono la comparsa di uno stimolo avversivo in tali individui (Indovina et al., 2011). Inoltre, questi due meccanismi di regolazione risultano “essere indipendentemente associati al tratto di vulnerabilità all’ansia” (Indovina et al., 2011). Per quanto riguarda le strategie di regolazione e di controllo emozionale, possiamo affermare che un’efficace gestione delle emozioni implica un incremento dell’attività prefrontale e una diminuzione dell’attività dell’amigdala (Kim et al., 2011). In particolare, un’interazione funzionale tra quest’ultima e la corteccia prefrontale mediale consente un adeguato controllo dell’ansia (Kim et al., 2011). Al contrario, l’aumento dell’attività dell’amigdala è stato associato a elevati livelli di ansia, e tale effetto risulta essere più evidente nelle donne rispetto agli uomini (Kim et al., 2011). Inoltre, è stato riscontrato come l’incremento dell’attività dell’amigdala possa verificarsi non solo in assenza di stimoli minacciosi, ma anche di stimoli non minacciosi. Ciò suggerisce che l’attività dell’amigdala possa riflettere più alti livelli d’ansia anche in assenza di una minaccia chiara (Kim et al., 2011). Inoltre, si è rilevato in letteratura come un’alterata attività della corteccia prefrontale mediale sia associata ad ansia. Infine, altri studi hanno dimostrato che, da un punto di vista dell’integrità strutturale, le connessioni tra amigdala e corteccia prefrontale ventromediale risultano essere compromesse nei soggetti con un alto tratto d’ansia (Kim & Whalen, 2009). Riassumendo, questi dati suggeriscono che una connessione funzionale tra amigdala e corteccia prefrontale mediale consente un’adeguata gestione dell’ansia (Kim et al., 2011). Al contrario, nel caso dei disturbi d’ansia, sembrerebbe verificarsi un disequilibrio tra queste due aree del cervello che si rifletterebbe in un’iperattività dell’amigdala e ipoattività della corteccia prefrontale (Kim et al., 2011). Dunque, le persone che soffrono di disturbi d’ansia possono presentare dei deficit a livello delle connessioni neurali tra corteccia prefrontale mediale e amigdala (Kim et al., 2011), il che può comportare delle conseguenze per quanto riguarda i processi di regolazione ed estinzione dell’ansia (Yehuda & LeDoux, 2007, in Kring et al., 2017).

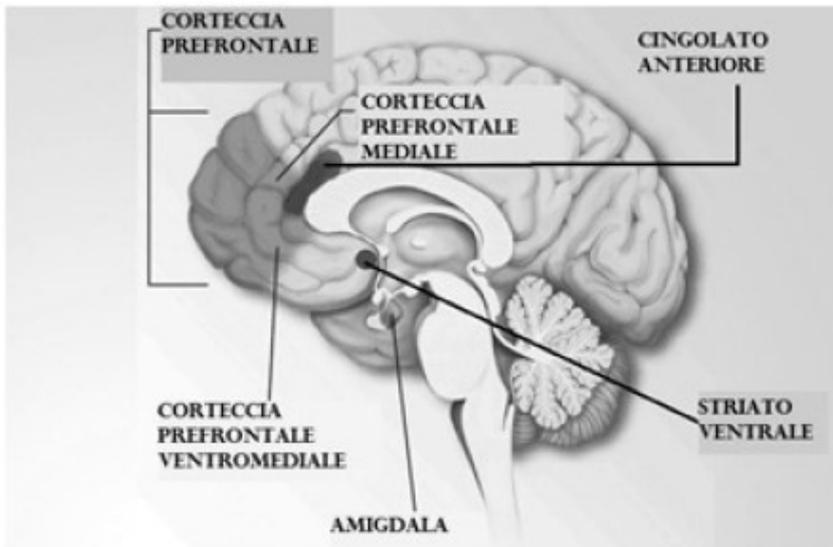


Figura 2: la corteccia prefrontale e l'amigdala

Il cervello emotivo - Centro di Neuroscienze Comportamentali di Bruno Carmine Gargiullo [Figura 2]. (2022). Centro di Neuroscienze Comportamentali di Bruno Carmine Gargiullo. <https://www.neuroscienzecomportamentali.it/2022/09/28/il-cervello-emotivo/>

Oltre al circuito della paura, sembrerebbero essere coinvolti nei disturbi d'ansia quei sistemi che utilizzano due tipi di neurotrasmettitori: la serotonina e la noradrenalina. La prima risulta partecipare alla regolazione delle emozioni (Carver, Johnson & Joormann, 2008, in Kring et al., 2017), infatti è implicata nei disturbi dell'umore; mentre la seconda costituisce un elemento fondamentale nella risposta di lotta-o-fuga legata al sistema nervoso simpatico. Serotonina e noradrenalina sono neurotrasmettitori a piccole molecole facenti parte della classe delle monammine (Freberg, 2007, p. 106). Queste ultime possono essere ulteriormente suddivise in catecolammine (che comprendono dopamina, noradrenalina e adrenalina) e indolammine (che comprendono serotonina e melatonina). La serotonina viene sintetizzata a partire dall'amminoacido triptofano e sembrerebbe svolgere una funzione essenziale in un'ampia gamma di comportamenti tra cui quelli legati all'umore (Freberg, 2007, p. 108). Nel dettaglio, un sottogruppo di neuroni serotoninergici locati nella parte dorsale del nucleo del rafe sembrerebbe modulare gli stati d'ansia attraverso le proiezioni che li collegano all'amigdala basolaterale e all'ippocampo ventrale (Abrams et al., 2005; Hale et al., 2008, in Lowry & Hale, 2010). La noradrenalina invece, viene secreta da neuroni principalmente presenti nel ponte, nel bulbo e nell'ipotalamo (Freberg, 2007, p. 107). Il *locus coeruleus* è stato identificato come la sede più importante di neuroni noradrenergici. Da qui partono le proiezioni dirette "al midollo spinale e, in sostanza, a tutte le principali aree del cervello" (Freberg, 2007, p.108). Questi circuiti determinano un innalzamento dello stato di attivazione fisiologica e di vigilanza. Inoltre, la noradrenalina è "il principale neurotrasmettitore dei neuroni postgangliari del sistema nervoso simpatico" (Ubuka, 2021) e consente dunque di apportare una serie di modificazioni fisiologiche all'organismo, quali accelerazione della frequenza cardiaca, aumento della pressione arteriosa, aumento di flusso ematico ai muscoli scheletrici etc.

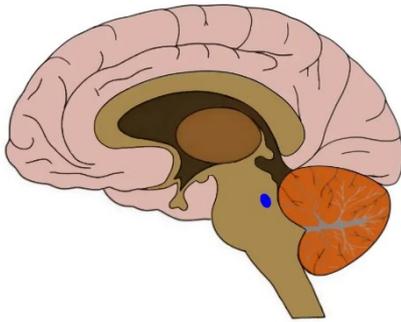


Figura 3: in blu il locus coeruleus

Know Your Brain: Locus Coeruleus [Figura 3]. (s.d.).
@neurochallenged. <https://neuroscientificallychallenged.com/posts/know-your-brain-locus-coeruleus>

Tali variazioni possono essere indotte da stimoli di elevata intensità, potenzialmente pericolosi o dolorosi che consentono di preparare l'organismo all'azione, ossia alla messa in atto di una risposta di tipo lotta-o-fuga. Alcuni studi (Nikolaus, Antke, Beu, & Müller 2010) hanno dimostrato come i disturbi d'ansia siano associati ad un funzionamento non ottimale nei recettori della serotonina (e del GABA, che vedremo in seguito). Di fatto, è stata osservata una diminuzione dei recettori di tali neurotrasmettitori in soggetti con diversi disturbi d'ansia (Nikolaus et al., 2010). D'altro canto, ulteriori ricerche hanno dimostrato come i disturbi d'ansia siano correlati ad “un aumento nel livello di noradrenalina e a cambiamenti nella sensibilità dei recettori per la noradrenalina” (Neumeister et al., 2005, in Kring et al., 2017). Serotonina e noradrenalina sono inoltre coinvolte nell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*), che nel caso dell'ansia può presentare delle anomalie. In particolare, quando l'amigdala recepisce un'informazione sensoriale relativa ad una minaccia, il nucleo paraventricolare dell'ipotalamo rilascia il fattore liberante la corticotropina (CRF) che “funge da messaggero chimico tra l'ipotalamo e l'ipofisi anteriore” (Freberg, 2007, p. 488). Nell'ipofisi anteriore, il CRF stimola il rilascio di corticotropina (ACTH) nel flusso sanguigno, che giunge alle ghiandole surrenali dove promuove la liberazione di cortisolo. Quest'ultimo permette di dare avvio ai cambiamenti fisici che predispongono il corpo alla risposta di lotta-o-fuga. Anche l'ippocampo interviene in tale processo in quanto dotato di siti recettori dei glicocorticoidi, che gli permettono di inibire il rilascio eccessivo di CRF quando i livelli di cortisolo in esso presenti sono eccessivamente elevati (Freberg, 2007, p. 488). Il minor rilascio di CRF induce a sua volta un minor rilascio di ACTH e di cortisolo. Questo circuito detto «a feedback» consente quindi di mantenere il controllo sul rilascio di cortisolo, ma può presentare un funzionamento alterato nelle persone che soffrono di un disturbo d'ansia o dell'umore (Freberg, 2007, p.538). Probabilmente, il fatto di avere costantemente alti livelli di cortisolo conduce ad una compromissione del circuito a feedback dell'ippocampo, che in condizioni normali dovrebbe controllare il livello nel sangue di questo ormone: ciò porterebbe le persone ad essere maggiormente vulnerabili agli effetti negativi dello stress cronico (Freberg, 2007, p.488). Occorre infine sottolineare come l'asse HPA “può costituire una sorta di ponte fra la depressione e i disturbi

d'ansia, che spesso compaiono insieme nello stesso individuo” (Freberg, 2007, p.543). Un altro fattore coinvolto in questo tipo di disturbi è il GABA, che esercita un'azione inibitoria sull'ansia e, in generale, su tutto il sistema nervoso centrale. Si tratta di un amminoacido denominato *acido gamma-amminobutirrico* in grado di fungere da neurotrasmettitore. Esso viene sintetizzato a partire dal glutammato tramite l'enzima *acido glutammico decarbossilasi* (Freberg, 2007, pp.109-110). Occorre sottolineare come “le sostanze agoniste del GABA tendono a ridurre la sensazione d'ansia; l'aumento dell'attività GABAergica riduce sia l'esperienza soggettiva dell'ansia sia l'attività del *locus coeruleus*, [come accennato precedentemente], una delle principali fonti di noradrenalina del cervello” (Freberg, 2007, p.543). L'alcol e le benzodiazepine sono due sostanze che favoriscono gli effetti inibitori del GABA a livello sinaptico e che per questo motivo probabilmente permettono di ridurre l'ansia. I recettori delle benzodiazepine sono diffusi a livello cerebrale in quelle aree coinvolte nella valutazione di pericoli potenziali come l'ippocampo, l'amigdala e la corteccia. In assenza di un adeguato grado di inibizione comportato dal GABA, una persona potrebbe reagire in modo eccessivo di fronte alle minacce ambientali da lei percepite (Freberg, 2007, p.543).

CAPITOLO 2 – Il disturbo di panico

2.1 Criteri diagnostici e incidenza

Il disturbo di panico consiste in attacchi di panico ricorrenti, non riconducibili a circostanze specifiche, e dalla preoccupazione del sopraggiungere di altri attacchi. Un attacco di panico coincide con la comparsa improvvisa di paura o disagio intensi, insieme al manifestarsi di almeno altri quattro sintomi. Questi ultimi possono includere sintomi fisici quali: “dispnea, palpitazioni, nausea, mal di stomaco, dolori al petto, senso di soffocamento e di asfissia, capogiri, sudorazione profusa, brividi, sensazioni di intorpidimento e formicolio” (Kring et al., 2017, p.175). Altri tipi di sintomi che possono comparire durante un attacco di panico consistono in derealizzazione, ossia senso di irrealtà, e depersonalizzazione, ossia senso di distacco da se stessi (come al di fuori del proprio corpo) oltre alla paura di “perdere il controllo, di impazzire o perfino di morire” (Kring et al., 2017, p.175). Tali sintomi possono raggiungere il picco di intensità nel giro di una decina di minuti e, molto spesso, ciò che accade a chi esperisce il primo attacco di panico consiste nel rivolgersi al pronto soccorso per la paura di avere in corso un infarto (Kring et al., 2017, p.175). I criteri diagnostici segnalati dal DSM-5 per quanto riguarda il disturbo di panico sono i seguenti:

- “Ricorrenti attacchi di panico inaspettati.
- Almeno uno degli attacchi è stato seguito da un mese (o più) di uno o entrambi i seguenti sintomi:
 1. Preoccupazione persistente per l'insorgere di altri attacchi o per le loro conseguenze.
 2. Significativa alterazione disadattiva del comportamento correlata agli attacchi” (DSM-5, American Psychiatric Association, 2013).

Tuttavia, occorre segnalare come il fatto di esperire occasionalmente un attacco di panico sia un'esperienza piuttosto comune nella popolazione come evidenziato da Kessler: “negli Stati Uniti più di un quarto della popolazione riferisce di aver sofferto un attacco almeno una volta nel corso dell'esistenza” (Kessler et al., 2006, in Kring et al., 2017). Al contrario, l'incidenza del disturbo di panico vero e proprio risulta essere molto inferiore, pari al 3,1% nell'arco di un anno e al 5,2% nell'arco della vita nella popolazione adulta di età compresa tra i 18 e 64 anni (Kring et al., 2017). L'insorgenza si verifica per lo più in adolescenza ed è maggiormente diffuso nella popolazione femminile. Di fatto, “la prevalenza del disturbo di panico risulta essere dalle due alle tre volte superiore nelle donne rispetto agli uomini” (Donner & Lowry, 2013). Sono state proposte diverse teorie in merito a tale differenza. Da un punto di vista psicobiologico, uno studio (Kelly et al. 2006)

ha permesso di osservare come, inducendo in alcuni soggetti sani un attacco di panico (mediante somministrazione di CO₂), le risposte del sistema nervoso autonomo siano simili in uomini e donne, mentre l'esperienza soggettiva di paura sia maggiore nelle donne. Inoltre, un altro fattore da tenere in considerazione è relativo alla fase del ciclo estrale in cui si trova la donna. Infatti, il cervello della donna "deve avere dei meccanismi in grado di far fronte alle fluttuazioni mensili degli ormoni sessuali, molti dei quali sono neuroattivi" (Donner & Lowry, 2013). Probabilmente, la compromissione di tali meccanismi può essere all'origine della manifestazione di alcuni disagi mentali quali il disturbo di panico. "Donne che soffrono di disturbo di panico hanno inoltre più probabilità di esperire un attacco di panico dopo la somministrazione di CO₂ in laboratorio durante la fase premenstruale (23-28 giorni) rispetto alla fase intermenstruale (8-22 giorni) o ai soggetti sani in entrambi le fasi" (Donner & Lowry, 2013).

2.2 Fattori neurobiologici

L'attacco di panico può essere concepito come il malfunzionamento del circuito della paura che abbiamo approfondito precedentemente. Da un punto di vista fisiologico, si ha un'attivazione del sistema nervoso simpatico analoga a quella che la maggior parte delle persone sperimenterebbe se si trovasse in pericolo di vita. Ciò che fa la persona che esperisce l'attacco di panico consiste nel cercare di dare una spiegazione a ciò che sta vivendo in quel momento, dunque "se comincia a credere di stare per morire, perdere il controllo o diventare pazzo, con ogni probabilità sentirà ancora più paura" (Kring et al., 2017, p.175). Da un punto di vista neurobiologico, risulta essere di fondamentale importanza una specifica componente del circuito della paura precedentemente citata, ossia il *locus coeruleus*. In particolare, durante l'attacco di panico sembrerebbe verificarsi un'eccessiva attivazione del *locus coeruleus*, responsabile di un grande rilascio di noradrenalina associata ad una maggiore attività del sistema nervoso simpatico (Kring et al., 2007, p.187). Ciò comporterebbe dunque l'eccitazione di vari organi producendo sintomi fisici quali aumento della frequenza cardiaca, sudorazione etc. atti a sostenere la risposta di lotta-o-fuga. Un'altra componente fondamentale implicata nel disturbo di panico è la serotonina. Infatti, sono state osservate alterazioni del sistema serotoninergico a livello dei nuclei del rafe, in pazienti con disturbo di panico (Lowry & Hale, 2010). In particolare, diversi dati sostengono l'ipotesi secondo cui i neuroni serotoninergici presenti nelle «ali laterali» (DRVL, nucleo dorsale del rafe e VLPAG, grigio periacqueduttale ventrolaterale) dei nuclei dorsali del rafe svolgerebbero un ruolo nella soppressione di risposte autonome a stimoli che inducono panico (Lowry & Hale, 2010). Dunque, la mancanza di inibizione di serotonina riscontrata nei pazienti con disturbo di panico

condurrebbe ad un aumento del livello della stessa, portando all'attivazione del sistema nervoso autonomo (Lowry & Hale, 2010). Inoltre, "eventi di vita avversi nella prima infanzia possono comportare una vulnerabilità rispetto agli effetti indotti dallo stress sul gruppo DRVL/VLPAG dei neuroni serotonergici" (Lowry & Hale, 2010). Altri neurotrasmettitori coinvolti nel disturbo di panico sono il GABA e la colecistochina. Sembrerebbe infatti che i pazienti presentino delle alterazioni per quanto riguarda l'attività GABAergica a livello di alcune aree corticali. Nello specifico, "il disturbo di panico sembra essere associato ad una riduzione dei livelli di GABA nella corteccia occipitale e ad una carente risposta neurale del GABA alla somministrazione acuta di benzodiazepine" (Ham et al., 2007). Alcuni studi hanno dimostrato come compromissioni dell'attività GABAergica conduca gli animali a provare livelli di paura maggiore e una minore sensibilità alle benzodiazepine (Goddard et al., 2004). Lo studio di Ham et al. effettuato nel 2007 mediante risonanza magnetica protonica ha riscontrato inoltre una diminuzione della concentrazione di GABA nei gangli della base e nella corteccia cingolata anteriore, in pazienti con disturbo di panico. Per quanto concerne i gangli della base, essi sembrano svolgere un ruolo importante relativamente all'elaborazione ed integrazione di informazioni sensomotorie, cognitive e limbiche (Rogers et al., 2004). Si ipotizza inoltre che essi svolgano una funzione modulatrice rispetto alla trasmissione di segnali di *gating* alla corteccia frontale. A causa della diminuzione dell'attività del GABA riscontrata nei pazienti con disturbo di panico, sembrerebbe che la funzione sopracitata possa essere ostacolata in questi soggetti. Infine, la colecistochina (CCK) risulta giocare un ruolo rilevante per quanto riguarda i circuiti neurali implicati nel disturbo di panico (Zwanzger, Domschke & Bradwejn, 2012). Si tratta infatti di un neuropeptide che interagisce con alcuni sistemi coinvolti nei disturbi d'ansia, quali il sistema GABAergico, serotonergico, noradrenergico oltre che con alcuni endocannabinoidi (Zwanzger et al., 2012). In particolare, alcuni studi hanno evidenziato come le persone che soffrono di disturbo di panico siano più sensibili al CCK rispetto ai soggetti sani. Si è ipotizzato dunque che le proiezioni di tale neuropeptide trasmettano informazioni all'interno delle reti neurali implicate nella mediazione della paura e dell'ansia. Di fatto, sono state riscontrate alte concentrazioni di CCK e dei suoi recettori CCK2R in aree cruciali implicate nel circuito della paura tra cui "l'amigdala, l'ippocampo, la corteccia, il talamo e l'ipotalamo" (Zwanzger et al., 2012). Rispetto al sistema serotonergico, sembrerebbe che la somministrazione di CCK induca un decremento di serotonina all'interno di varie aree cerebrali, migliorando quindi il funzionamento del suddetto sistema. Per quanto riguarda il sistema GABAergico, risulta che il GABA sia in grado di sopprimere tali effetti indotti dal CCK. Rispetto al sistema noradrenergico, è stato dimostrato che "la somministrazione endovenosa di CCK-4 [una forma particolare del peptide CCK] conduce ad un aumento immediato e significativo di concentrazione periferica di

norepinefrina [noradrenalina] e di epinefrina [adrenalina]” (Zwanzger et al., 2012). Infine, per quanto concerne altri neurotrasmettitori, sembra esserci un legame tra il sistema CCK e il sistema endocannabinoide, che sarebbe alla base dell'estinzione della paura condizionata (Zwanzger et al., 2012). Dunque, il disturbo di panico deriverebbe verosimilmente da una serie di disfunzioni relative ad una complessa rete di neurotrasmettitori, tra cui quelli approfonditi pocanzi.

CAPITOLO 3 – Il disturbo d’ansia generalizzato

3.1 Criteri diagnostici e incidenza

Il disturbo d’ansia generalizzato (GAD, *generalized anxiety disorder*) è principalmente caratterizzato da una preoccupazione persistente, spesso relativamente a questioni di scarsa importanza. I criteri diagnostici riportati dal DSM-5 sono i seguenti:

- “Ansia e preoccupazione eccessive, per la maggior parte dei giorni per almeno 6 mesi relative a un gran numero di eventi o di attività.
- L’individuo ha difficoltà nel controllare la preoccupazione.
- L’ansia e la preoccupazione sono associate a tre (o più) dei seguenti sintomi. Nei bambini è richiesto uno solo item.
 1. irrequietezza;
 2. facile affaticamento;
 3. difficoltà a concentrarsi o vuoti di memoria;
 4. irritabilità;
 5. tensione muscolare;
 6. alterazioni del sonno” (DSM-5, American Psychiatric Association, 2013).

Preoccuparsi è qualcosa che fa parte della vita, “ma coloro che soffrono di GAD sono preoccupati in modo eccessivo, incontrollabile e prolungato nel tempo” (Kring et al., 2017, p.177). La diagnosi di GAD non viene effettuata nel caso in cui la preoccupazione derivi unicamente da un altro disturbo psicologico. L’esordio del GAD si verifica solitamente in adolescenza sebbene coloro che ne soffrono dichiarano che questa preoccupazione sia sempre stata presente. Inoltre, si tratta di un disturbo che con il tempo assume carattere cronico, motivo per cui probabilmente presenta una più forte correlazione con “l’insoddisfazione nella relazione coniugale” rispetto ad altri disturbi d’ansia (Kring et al., 2017, p.177). Per quanto riguarda l’incidenza, questo disturbo risulta essere piuttosto raro, con una percentuale pari al 2% della popolazione adulta in Europa (Lieb, Becker & Altamura, 2005). In particolare, le donne hanno dal doppio al triplo delle possibilità di sviluppare un disturbo d’ansia generalizzato rispetto agli uomini (Donner & Lowry, 2013). Tale differenza può essere dovuta al fatto che “diversi tassi di gametogenesi, [ossia il] grado di disponibilità dei gameti, e la scelta di un partner” (Donner & Lowry, 2013) possano aver condotto il genere femminile ad assumere un comportamento più ansioso rispetto agli uomini, ad eccezione di alcune fasi specifiche quali la gravidanza o il periodo di allattamento. Questi ultimi sono caratterizzati infatti da una

maggior livello di aggressività e da un minor livello di comportamenti ansiosi al fine di poter proteggere la prole. Altri fattori di rischio includono: “cattiva salute, basso status socio-economico, abuso infantile, eventi di vita avversi, celibato/nubilato, abuso di sostanze, e storia familiare positiva” (Qian, Al-Chalabi, Wang, Iglblom, Fatemi & De Luca 2022).

3.2 Fattori neurobiologici

Spesso il GAD si presenta in associazione con altri disturbi d'ansia e con la depressione. In particolare, i pazienti che soffrono di GAD hanno bassi livelli di attivazione del sistema nervoso simpatico, a differenza di quanto si verifica nel caso di altri disturbi d'ansia. Tuttavia, questi soggetti presentano un'insolita tensione muscolare e ipersensibilità a possibili minacce (Freberg, 2007, p.544). La teoria cognitiva ha offerto una spiegazione rispetto a quanto descritto sopra. Infatti, sembrerebbe che la preoccupazione sia una sorta di strategia disfunzionale atta a ridurre l'attivazione psicofisiologica e ad evitare emozioni negative, molto più intense della preoccupazione. I fattori neurobiologici alla base del GAD non sono ancora del tutto conosciuti. Diverse teorie hanno individuato dei cambiamenti a livello strutturale, chimico e funzionale nelle persone che soffrono di GAD. In particolare, alcuni studi hanno mostrato come le principali strutture implicate nel disturbo siano: l'amigdala, l'insula, il *locus coeruleus*, il grigio periacqueduttale e l'ipotalamo (Qian et al., 2022). Come sappiamo, l'amigdala svolge un ruolo essenziale nella risposta di paura e “il suo malfunzionamento altera l'attività nei centri cognitivi” (Qian et al., 2022). Studi di imaging hanno mostrato come pazienti che soffrono di GAD presentino un'attività ridotta oltre che una compromissione a livello della corteccia prefrontale, area deputata alla regolazione delle emozioni e dell'attenzione (Qian et al., 2022). Inoltre, le connessioni tra amigdala e corteccia prefrontale laterale risultano essere ridotte sia in adulti che in adolescenti con GAD. Come sottolineato precedentemente, un'efficiente comunicazione tra amigdala e corteccia prefrontale consente di regolare adeguatamente le emozioni e di controllare l'ansia. Pertanto, nei soggetti che soffrono di GAD la mancata regolazione delle emozioni deriva da un carente controllo dei pensieri a livello prefrontale, oltre che da un costante fallimento di regolazione autonoma dello stato di attivazione (Borkovec, Alcaine, & Behar, 2004). In una situazione di stress mentale ed emotivo l'amigdala e la corteccia prefrontale mediale sono coinvolte nello stato di attivazione autonoma (Makovac et al., 2016). Ciò che ne deriva consiste in un aumento della risposta simpatica dell'organismo che si traduce in un aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa e in un decremento della variabilità della frequenza cardiaca (HRV, *heart rate variability*), tipica degli stati di preoccupazione (Makovac et al., 2016). Relativamente all'insula, recenti studi di

neuroimaging hanno dimostrato come essa ricopra un ruolo fondamentale in merito alla consapevolezza enterocettiva. L'insula è costituita da due regioni ovvero quella anteriore e quella posteriore. Quest'ultima è coinvolta nel processamento delle caratteristiche fisiche dell'informazione enterocettiva. L'insula anteriore è deputata all'integrazione di tali caratteristiche con quelle di tipo cognitivo (Babo-Rebelo, Wolpert, Adam, Hasboun & Tallon-Baudry, 2016; Kuehn, Mueller, Lohmann, & Schuetz-Bosbach, 2016). Pertanto, l'informazione proveniente dagli organi interni (come il battito cardiaco) viene inviata all'insula posteriore per una prima "mappatura" (Cui et al., 2020) e, in seguito, all'insula anteriore per una percezione cosciente più accurata. Tuttavia, i soggetti che soffrono di GAD mostrano una consapevolezza enterocettiva alterata che può essere ricondotta ad una anomala attività dell'insula. Più nello specifico, uno studio effettuato nel 2020 (Cui et al., 2020) ha evidenziato una maggiore attività dell'insula anteriore in soggetti con GAD sia durante lo svolgimento di un compito di consapevolezza enterocettiva che a riposo. Inoltre, è stata riscontrata una connessione non funzionale tra l'insula (sia anteriore che posteriore) e altre aree del cervello implicate nel controllo cognitivo e nei processi affettivi (aree frontali, parietali e limbiche) e sensomotori (aree temporali e cingolate posteriori). Infine, "l'insula anteriore gioca un ruolo nell'elaborazione delle decisioni cognitive connettendosi con la corteccia prefrontale mediale, il che potrebbe contribuire alla psicopatologia del GAD" (Cui et al., 2020).

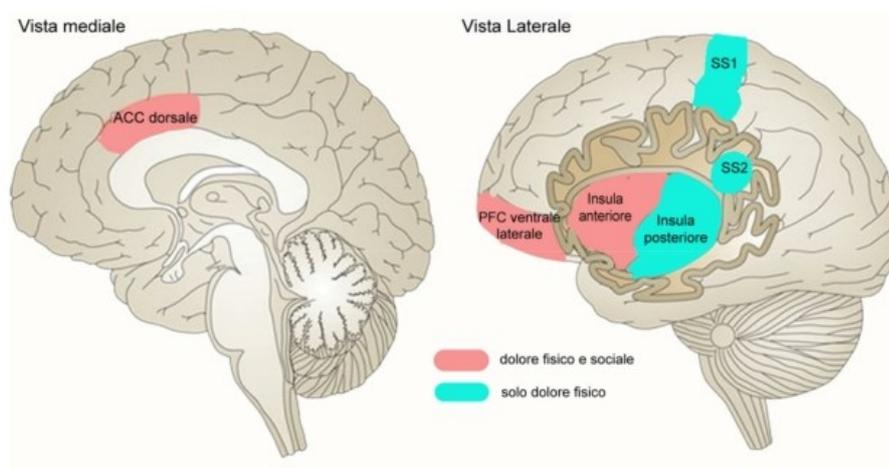


Figura 4: insula anteriore e posteriore

Cristofori, I. (2016). *Perche' fa così male? le basi neurologiche del dolore sociale* [Figura 4]. AIRInforma. <http://informa.airicerca.org/it/2016/01/18/perche-fa-cosi-male-basi-neurologiche-dolore-sociale/>

Come accennato precedentemente, la preoccupazione tipica del GAD può essere concepita come una "strategia di prevenzione cognitiva in risposta a una minaccia" (Borkovec, 1994, in Kring et al., 2017). Da un punto di vista fisiologico, la preoccupazione risulta essere associata alla riduzione

dell'HRV (Meeten et al., 2016). Da un punto di vista neurologico invece, essa è correlata ad una maggiore connettività tra amigdala destra e *locus coeruleus*, deputato alla regolazione dello stato di attivazione e dell'attività autonoma (Meeten et al., 2016). Ciò supporterebbe l'ipotesi secondo cui i soggetti che soffrono di GAD metterebbero in atto una strategia atta a mantenere uno stato di attivazione per poter far fronte a possibili minacce future e a mantenere la preoccupazione nel tentativo di trovare delle soluzioni. Quanto detto è in linea con il modello dell'evitamento della preoccupazione (Borkovec et al., 2004), secondo cui tale stato sarebbe rinforzato dal fatto di permanervi in modo tale da potersi preparare in vista del verificarsi di un evento peggiore. Inoltre, altre due strutture che risultano essere alterate nelle persone che soffrono di GAD sono il grigio periacqueduttale (PAG) e l'ippocampo, "coinvolti nella discriminazione fra situazioni pericolose e sicure" (LeDoux, 2016, p.166). In particolare, l'ippocampo è implicato nel controllo contestuale delle risposte di difesa, mentre il PAG, insieme all'amigdala, consente all'ipotalamo di svolgere il suo ruolo nella difesa. Quest'ultimo è fondamentale per quanto riguarda il controllo del sistema nervoso simpatico. Pertanto, un alterato funzionamento dell'ippocampo può essere all'origine della mancanza di una corretta discriminazione del contesto, impedendo così di attuare quei processi che permetterebbero una riduzione del valore di minaccia degli stimoli (si parla in questo caso di "compromissione dell'estinzione", LeDoux, 2016, p. 166). Inoltre, nei soggetti che soffrono di GAD si riscontra un aumento della sensibilità rispetto al rilevamento di possibili minacce. La tendenza ad interpretare stimoli benigni come minacciosi viene definita "*bias* (pregiudizio) *interpretativo*" (LeDoux, 2016, p.165). Si verifica quindi un'attivazione dell'amigdala che recluta il PAG, dando avvio alle risposte di difesa. "Vengono anche attivati i sistemi di eccitamento sia nel prosencefalo basale e nel tronco cerebrale, che facilitano l'elaborazione nell'amigdala, sia nelle aree sensoriali della corteccia che elaborano attivamente la minaccia" (LeDoux, 2016, p.166). Inoltre, risultano essere coinvolti i sistemi di elaborazione cognitivi nella corteccia, "come la corteccia prefrontale e la corteccia cingolata anteriore" (LeDoux, 2016, p.166), implicati nelle funzioni esecutive quali memoria e attenzione. L'interazione tra amigdala e corteccia ventromediale e orbitofrontale consente l'elaborazione del valore incentivante della minaccia, e questo potrebbe condurre ad una maggiore focalizzazione dell'attenzione rispetto a quest'ultima. In ultimo luogo, occorre evidenziare che le persone che soffrono d'ansia presentano maggiore difficoltà a tollerare l'incertezza. In particolare, quelle che soffrono di GAD mettono in atto delle risposte esagerate di fronte ad una minaccia, soprattutto laddove ci sia incertezza sul loro possibile verificarsi (LeDoux, 2016, p.168). In questo caso, le aree coinvolte in tali risposte risultano essere "l'amigdala, il BNST, l'ipotalamo, l'ippocampo, l'insula e i circuiti fronto-parietali esecutivi e dell'attenzione". In particolare, il BNST (*nucleo del letto della stria terminale*) risulta svolgere un ruolo importante per

quanto riguarda l'elaborazione dell'incertezza, in quanto ritenuto responsabile del controllo delle reazioni e azioni di difesa sulla base delle minacce incerte. Esso è connesso oltre che all'amigdala (responsabile delle reazioni difensive a minacce presenti o altamente probabili), a aree corticali implicate nell'elaborazione cognitiva, "tra cui l'ippocampo e le varie regioni della corteccia prefrontale" (LeDoux, 2016, p.161) di cui discusso precedentemente. Il BNST è in grado di coordinare sia i circuiti difensivi che di valutazione del rischio, determinando a quale di essi attribuire il controllo del comportamento sulla base del grado di incertezza rilevato.

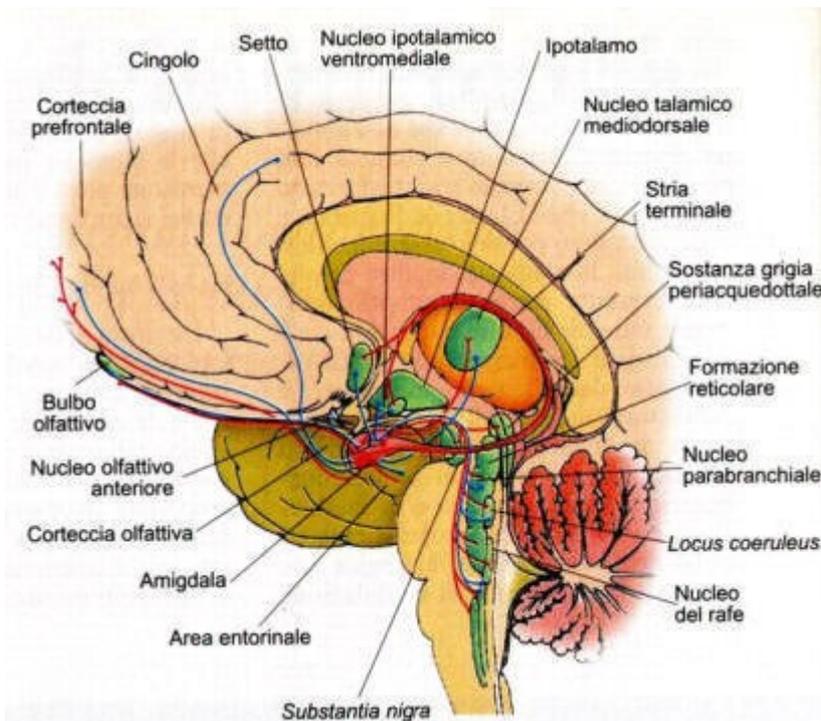


Figura 5: principali componenti del sistema limbico

Italiano, C. (2018). *Il sistema limbico, circuito delle emozioni e del piacere o repulsione* [Figura 5]. Blog del dott. Claudio Italiano in tema di medicina interna. https://www.gastroepato.it/anatomia_sistema_limbico.htm

CAPITOLO 4 – Trattamenti per i disturbi d’ansia

4.1 Trattamenti farmacologici

I farmaci atti a ridurre l’ansia prendono il nome di ansiolitici. Esistono due tipi di farmaci principalmente utilizzati per trattare i disturbi d’ansia: le benzodiazepine e gli antidepressivi. Questi ultimi “comprendono gli antidepressivi triciclici, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) e della noradrenalina (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*)” (Kring et al., 2017, p.194). Ad oggi, è stato dimostrato che benzodiazepine e antidepressivi sono più efficaci di un placebo nel trattamento dei disturbi d’ansia (Kapczinski, Lima, Souza et al., 2002; Moylan, Staples, Ward et al., 2011; Stein, Ipser, Balkom et al., 2004, in Kring, 2017). Esistono inoltre altre sostanze efficaci per trattare disturbi d’ansia specifici, come nel caso del GAD, in cui viene utilizzato un farmaco chiamato buspirone (BuSpar). Tuttavia, occorre sottolineare come generalmente sia preferito il trattamento a base di antidepressivi rispetto a quello a base di benzodiazepine, in quanto queste ultime provocano astinenza nel momento in cui se ne sospende l’assunzione, ossia causano dipendenza (Schweizer et al., 1990, in Kring et al., 2017). Inoltre, esse possono comportare diversi “effetti collaterali di tipo cognitivo e motorio, come problemi di memoria e sonnolenza” (Kring et al., 2017, p.195) oltre che a impattare in maniera significativa sulla vita quotidiana (è stata individuata una correlazione con l’aumento del rischio di incidenti d’auto). D’altro canto, sebbene gli antidepressivi provochino meno effetti collaterali rispetto alle benzodiazepine, essi non risultano esserne esenti. In particolare, gli antidepressivi triciclici possono causare “agitazione, aumento di peso, frequenza cardiaca elevata, ipertensione” (Taylor et al., 1990, in Kring et al., 2017). Gli SSRI e gli SNRI risultano essere invece “i farmaci di elezione nel trattamento della maggior parte dei disturbi d’ansia” (Kring et al., 2017, p.195). “Alcune persone tuttavia lamentano effetti collaterali anche in seguito all’assunzione di SSRI e SNRI, come agitazione, insonnia, mal di testa e diminuzione del funzionamento sessuale” (Bandelow et al., 2008 in Kring et al., 2017, p.195). In ultimo luogo, occorre sottolineare come la cessazione dell’assunzione di farmaci comporti nella maggior parte dei casi la recidiva della malattia, motivo per cui il trattamento preferenziale per i disturbi d’ansia risulta essere quello psicologico.

4.2 Trattamenti psicologici

Per quanto riguarda il trattamento psicologico dei disturbi d'ansia, ciò che risulta essere di fondamentale importanza riguarda l'esposizione. Infatti, il soggetto deve affrontare ciò che gli mette paura. Il confronto con le proprie paure è dunque essenziale. L'esposizione ha un'efficacia "nel 70-90% dei soggetti trattati" (Kring et al., 2017, p.192). La terapia di tipo cognitivo-comportamentale prevede l'esposizione e risulta essere più efficace rispetto ad altri tipi di trattamento. In particolare, ciò che il cliente è chiamato a fare consiste nel compilare una lista di situazioni o attività che possono causargli ansia. In seguito, viene stabilita una «gerarchia di esposizione» per cui il soggetto, in un primo momento, viene inizialmente esposto a situazioni meno problematiche, per poi passare a situazioni via via più complesse (Kring et al., 2017). Pertanto, nel corso delle sedute egli apprende che l'esposizione a ciò che per lui è fonte d'ansia gli consente di estinguerla. Occorre evidenziare però che l'estinzione non implica una cancellazione, bensì un apprendimento di nuove associazioni con lo stimolo o evento ritenuto pericoloso (Kring et al., 2017, p.192). Da un punto di vista cerebrale, l'estinzione avviene grazie ad un cambiamento del controllo esercitato dall'amigdala rispetto alle risposte di difesa da essa indotte di fronte ad uno stimolo temuto (LeDoux, 2016, p.408). Per poter fare ciò, bisogna agire sulla corteccia prefrontale ventromediale che funge da freno delle reazioni difensive di cui l'amigdala è responsabile. Occorre infatti tenere presente che, come illustrato precedentemente, alla base dei disturbi d'ansia vi è un'interazione non funzionale fra i circuiti di queste due aree. Nel dettaglio, l'amigdala consente di memorizzare l'associazione tra stimolo condizionato (SC) ed incondizionato (SI), la PFC_{VM} regola l'amigdala e l'ippocampo permette di codificare il contesto in cui viene appresa l'associazione tra SC e SI (LeDoux, 2016). In particolare, la PFC_{VM} è costituita da due regioni che permettono di modulare l'attività dell'amigdala: la regione prelimbica e la regione infralimbica. La prima consente di regolare l'espressione delle risposte difensive indotte dallo SC senza però produrre cambiamenti rilevanti; mentre la seconda permette di costituire una nuova associazione tra lo SC e alcun stimolo incondizionato mediante l'apprendimento dell'estinzione, generando così dei cambiamenti più duraturi (LeDoux, 2016, pp.411-412). Occorre inoltre evidenziare che l'estinzione dipende fortemente dal contesto in cui avviene, che viene codificato dall'ippocampo (LeDoux, 2016, p.416). Pertanto, sarebbe auspicabile che l'esposizione venisse fatta "nel maggior numero di situazioni possibile, in particolare nel mondo reale, dove si verificano le vere minacce" (LeDoux, 2016, p.418). Secondo la visione cognitiva dell'esposizione, quest'ultima aiuterebbe il cliente a "correggere l'erronea convinzione di non essere in grado di affrontare lo stimolo temuto" (Kring et al., 2017, p.192). Pertanto, l'esposizione gli consentirebbe di prendere consapevolezza del fatto di essere effettivamente capace di gestire l'oggetto o situazione temuta senza perdere il controllo. I

trattamenti cognitivi consentono quindi alla persona di “apprendere che è in grado di far fronte a queste situazioni” (Kring et al., 2017, p.192). Esistono infine altri metodi che vengono impiegati, quali la realtà virtuale e programmi computerizzati che permettono di aiutare il cliente ad alleviare i sintomi d’ansia e trattamenti quali la mindfulness, che vengono utilizzati in abbinamento con tecniche di tipo CBT (Kring et al., 2017, p.192).

4.3 Trattamento psicologico del disturbo di panico

Le terapie di tipo cognitivo-comportamentale incentrate sull’esposizione vengono impiegate anche nel caso del disturbo di panico. Un approccio che risulta essere efficace è la terapia del controllo del panico (PCT, *panic control therapy*). Si tratta di un metodo basato sulla tecnica dell’esposizione in cui il terapeuta guida il cliente ad evocare le sensazioni fisiche associate al panico. Pertanto, quest’ultimo esperisce i sintomi tipici dell’attacco di panico quali battito cardiaco accelerato, stordimento etc. ma in una condizione di sicurezza. In questo modo, il cliente impara a gestire le proprie sensazioni fisiche, le quali non vengono più concepite come un segnale legato alla perdita di controllo, ma a vederle come sensazioni innocue. Inoltre, delle ricerche (Ressler et al., 2004, in Kring et al., 2017) hanno testimoniato come il farmaco D-cicloserina (DCS) permetta di rafforzare gli effetti del trattamento di esposizione, favorendo l’apprendimento. Infine, un ulteriore metodo cognitivo (Clark, 1996, in Kring et al., 2017) impiegato nel trattamento del disturbo di panico è quello che permette di aiutare il cliente a identificare ed affrontare i pensieri che lo conducono a interpretare i propri sintomi fisici come una minaccia.

4.4 Trattamento psicologico del GAD

I trattamenti finora testati per quanto riguarda il GAD includono componenti cognitive o comportamentali. L’approccio comportamentale più utilizzato nel trattamento del GAD consiste in un training di rilassamento, orientato a favorire uno stato di tranquillità nel cliente (DeRubeis e Crits-Christoph, 1998, in Kring et al., 2017). Il metodo può includere il rilassamento di vari muscoli oppure la generazione di immagini mentali con effetto calmante. In questo modo il cliente acquisisce la capacità di rilassarsi in tempi rapidi. D’altra parte, un trattamento di tipo cognitivo implica l’utilizzo di strategie finalizzate a sostenere l’incertezza che, come discusso precedentemente, risulta essere un fattore fondamentale nel caso del GAD. Tale terapia sembra avere una maggiore efficacia rispetto alla sola terapia di rilassamento (Dugas et al., 2010, in Kring

et al., 2017). Esistono infine diverse strategie di tipo cognitivo-comportamentale, quali il focalizzare il proprio pensiero sul momento presente e non sulle preoccupazioni o il cercare di affrontare le situazioni che evitano a causa dei loro pensieri negativi, che consentono di ridurre lo stato di preoccupazione (Borkovec et al., 2004, in Kring et al., 2017).

Conclusione

L'obiettivo del presente elaborato è stato quello di fare chiarezza rispetto al funzionamento cerebrale in individui che soffrono di disturbi d'ansia. In particolare, si è potuto cogliere come l'ansia sia un'esperienza comune a tutte le persone, differente dalla paura. Entrambi questi stati sono dotati di un valore adattivo che ci consente di mettere in atto delle risposte comportamentali finalizzate alla sopravvivenza. Tuttavia, nel momento in cui questi comportamenti diventano disadattivi possiamo trovarci di fronte ad un disturbo d'ansia. Come sottolineato nel primo capitolo, l'incidenza di questi disturbi è aumentata in seguito al periodo pandemico soprattutto tra adolescenti e donne. I fattori neurobiologici alla base di tali disturbi sono svariati. Nel dettaglio, ciò che è risultato particolarmente rilevante è il circuito della paura, in cui l'amigdala svolge un ruolo cruciale; la corteccia prefrontale mediale deputata alla regolazione dell'amigdala, i neurotrasmettitori serotonina, noradrenalina e GABA. Rispetto al disturbo di panico sono stati approfonditi alcuni elementi neurobiologici fondamentali quali l'eccessiva attivazione del *locus coeruleus* registrata durante gli attacchi; le alterazioni del sistema serotoninergico e GABAergico e infine, la maggiore sensibilità dei pazienti alla colecistochina. In riferimento al GAD, si è visto come i soggetti che ne soffrono presentano bassi livelli di attivazione del sistema nervoso simpatico; oltre che il coinvolgimento di aree quali l'amigdala, la corteccia prefrontale, l'insula, il *locus coeruleus*, il PAG, l'ippocampo, l'ipotalamo e il BNST. Infine, i trattamenti farmacologici atti a trattare i disturbi d'ansia si basano principalmente sull'utilizzo di benzodiazepine e antidepressivi, anche se, occorre sottolineare che l'interruzione dell'assunzione di questi farmaci implica una recidiva della malattia. I trattamenti psicologici sono solitamente preferiti ai precedenti e si fondano sui meccanismi dell'estinzione e dell'esposizione. In particolare, il trattamento d'elezione è quello di tipo cognitivo-comportamentale, finalizzato a ristabilire nel cliente un senso di controllo rispetto ai sintomi da lui esperiti. Un altro trattamento utilizzato in questi disturbi è quello cognitivo, che permette al soggetto di modificare la convinzione di non essere in grado di gestire le proprie paure e di apprendere a farlo. Infine, nella consapevolezza di aver approfondito una minima parte di tale tema, la scrivente si augura di aver offerto una delucidazione sufficientemente chiara rispetto ai disturbi trattati in questa sede e ai meccanismi cerebrali coinvolti.

Riferimenti bibliografici

- *American Psychiatric Association (2013). Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali – Quinta edizione. DSM-5. Tr.it. Raffaello Cortina, Milano, 2015
- *Babo-Rebelo, M., Wolpert, N., Adam, C., Hasboun, D., & Tallon-Baudry, C. (2016). Is the cardiac monitoring function related to the self in both the default network and right anterior insula? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 371(1708), 20160004. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0004>
- *Borkovec, T. D., Alcaine, O. M., & Behar, E. (2004). Avoidance Theory of Worry and Generalized Anxiety Disorder. In R. G. Heimberg, C. L. Turk, & D. S. Mennin (Eds.), *Generalized anxiety disorder: Advances in research and practice* (pp. 77–108). The Guilford Press
- *Goddard, A. W., Mason, G. F., Appel, M., Rothman, D. L., Gueorguieva, R., Behar, K. L., & Krystal, J. H. (2004). Impaired GABA Neuronal Response to Acute Benzodiazepine Administration in Panic Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161(12), (pp.2186–2193). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.12.2186>
- *Kelly, M. M., Forsyth, J. P., & Karekla, M. (2006). Sex differences in response to a panicogenic challenge procedure: An experimental evaluation of panic vulnerability in a non-clinical sample. *Behaviour Research and Therapy*, 44(10), (pp.1421–1430). <https://doi.org/10.1016/j.brat.2005.10.012>
- *Kim, M. J., & Whalen, P. J. (2009). The Structural Integrity of an Amygdala-Prefrontal Pathway Predicts Trait Anxiety. *Journal of Neuroscience*, 29(37), (pp.11614–11618). <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2335-09.2009>
- *Kuehn, E., Mueller, K., Lohmann, G., & Schuetz-Bosbach, S. (2016). Interoceptive awareness changes the posterior insula functional connectivity profile. *Brain Structure and Function*, 221(3), (pp.1555–1571). <https://doi.org/10.1007/s00429-015-0989-8>
- *Rogers, R. D., Ramnani, N., Mackay, C., Wilson, J. L., Jezzard, P., Carter, C. S., & Smith, S. M. (2004). Distinct portions of anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex are activated by reward processing in separable phases of decision-making cognition. *Biological Psychiatry*, 55(6), (pp.594–602). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.11.012>

- Cui, H, Zhang, B, Li, W, et al. (2020). Insula shows abnormal task-evoked and resting-state activity in first-episode drug-naïve generalized anxiety disorder. *Depression and Anxiety*, 37, (pp. 632–644). <https://doi.org/10.1002/da.23009>
- Donner, N. C., & Lowry, C. A. (2013). Sex differences in anxiety and emotional behavior. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 465(5), (pp.601–626). <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1271-7>
- Freberg L.A, (2007). *Psicologia biologica*. Bologna: Zanichelli editore S.p.A.
- Ham, B., Sung, Y., Kim, N., Kim, S., Kim J.E., Kim, D.J. et al., (2007). Decreased GABA levels in anterior cingulate and basal ganglia in medicated subjects with panic disorder: A proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) study, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 31(2), (pp. 403-411). <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.10.011>
- Indovina, I., Robbins, T. W., Núñez-Elizalde, A. O., Dunn, B. D., & Bishop, S. J. (2011). Fear-Conditioning Mechanisms Associated with Trait Vulnerability to Anxiety in Humans. *Neuron*, 69(3), (pp.563–571). <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.12.034>
- Kim, M. J., Loucks, R. A., Palmer, A. L., Brown, A. C., Solomon, K. M., Marchante, A. N., & Whalen, P. J. (2011). The structural and functional connectivity of the amygdala: From normal emotion to pathological anxiety. *Behavioural Brain Research*, 223(2), (pp.403–410). <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.04.025>
- Kring, A.M; Johnsonon S.L.; Davison G.C.; Neale J.M. (2017). *Psicologia clinica*. Bologna: Zanichelli editore S.p.A.
- LeDoux, J. (2016). *Ansia. Come il cervello ci aiuta a capirla*. Milano: Raffaello Cortina Editore.
- Lieb, R., Becker, E., Altamura, C., (2005). The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe, *European Neuropsychopharmacology*, 15(4), (pp.445-452). <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.010>
- Lowry, C.A., & Hale, M.W., (2010). CHAPTER 3.6 - Serotonin and the Neurobiology of Anxious States. In C.P. Müller, & B.L. Jacobs (Eds.), *Handbook of Behavioral Neuroscience* (pp. 379-397). [https://doi.org/10.1016/S1569-7339\(10\)70091-6](https://doi.org/10.1016/S1569-7339(10)70091-6)
- Makovac, E., Meeten, F., Watson, D.R., Herman, A., Garfinkel, S.N., Critchley, H.D., Ottaviani, C., (2016). Alterations in Amygdala-Prefrontal Functional Connectivity Account for Excessive Worry and Autonomic Dysregulation in Generalized Anxiety Disorder, *Biological Psychiatry*, 80(10), (pp.786-795). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.10.013>.

- Meeten, F., Davey, G. C. L., Makovac, E., Watson, D. R., Garfinkel, S. N., Critchley, H. D., & Ottaviani, C. (2016). Goal Directed Worry Rules Are Associated with Distinct Patterns of Amygdala Functional Connectivity and Vagal Modulation during Perseverative Cognition. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00553>
- Nikolaus, S., Antke, C., Beu, M., & Müller, H.-W. (2010). Cortical GABA, Striatal Dopamine and Midbrain Serotonin as the Key Players in Compulsive and Anxiety Disorders - Results from In Vivo Imaging Studies. *Reviews in the Neurosciences*, *21*(2). <https://doi.org/10.1515/revneuro.2010.21.2.119>
- Qian, J., Al-Chalabi, N., Wang, Y., Iglblom, A., Fatemi, A.B., De Luca, V., (2022). Chapter 13 - Psychiatric genomics: brain pathophysiology and genetic factors, In E. E. Tsermpini, M. Alda, G. P. Patrinos (Eds.), In Translational and Applied Genomics, *Psychiatric Genomics* (pp.269-287). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819602-1.00016-4>.
- Santomauro, D. F., Mantilla Herrera, A. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., Abbafati, C., Adolph, C., Amlag, J. O., Aravkin, A. Y., Bang-Jensen, B. L., Bertolacci, G. J., Bloom, S. S., Castellano, R., Castro, E., Chakrabarti, S., Chattopadhyay, J., Cogen, R. M., Collins, J. K., ... Ferrari, A. J. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, *398*(10312), (pp.1700–1712). [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02143-7)
- Ubuka, T., (2021). Subchapter 131B - Noradrenaline/adrenaline. In H. Ando, K. Ukena, S. Nagata (Eds.), *Handbook of Hormones (Second Edition)* (pp.1041-1044). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820649-2.00290-4>
- Zwanzger, P., Domschke, K. and Bradwejn, J. (2012), neuronal network of panic disorder: the role of the neuropeptide cholecystokinin. *Depression and Anxiety*, *29*, (pp.762-774). <https://doi.org/10.1002/da.21919>

Note:

*= opere non direttamente consultate

Sitografia

Fiore, F. (2017, 16 novembre). *Lobi frontali, corteccia frontale e corteccia prefrontale- Introduzione alla psicologia*. State of Mind. <https://www.stateofmind.it/2017/11/lobi-frontali-corteccia/>