



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**Dipartimento di Psicologia Generale**

**Corso di laurea in Scienze Psicologiche Cognitive e Psicobiologiche**

**Tesi di Laurea Triennale**

**L'elaborazione emozionale in pazienti con disturbo di panico:  
una revisione degli studi fMRI**

*The emotional processing in patients with panic disorder: a review of fMRI  
studies*

***Relatore***

Prof. Claudio Gentili

***Laureanda:*** Elena Parise

***Matricola:*** 2013354

Anno Accademico 2022/2023

# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b>	3
<b>CAPITOLO 1: IL DISTURBO DI PANICO</b>	5
1.1 Caratteristiche generali	5
1.2 Criteri diagnostici (DSM-V-TR)	7
1.3 Correlati neurali dell'elaborazione emozionale in pazienti con disturbo di panico: il bisogno di una metanalisi	8
<b>CAPITOLO 2: METODO E ANALISI DEI DATI</b>	11
2.1 La ricerca bibliografica sistematica	11
2.2 Analisi dei dati con il software GingerALE	13
<b>CAPITOLO 3: RISULTATI</b>	16
3.1 Caratteristiche degli studi presi in esame	16
3.2 Risultati della metanalisi	20
<b>CAPITOLO 4: DISCUSSIONE</b>	24
4.1 Il ruolo del giro temporale superiore nell'elaborazione di stimoli emotigeni	24
4.2 Tra memoria ed emozioni: il giro paraippocampale, una regione poliedrica	25
<b>CONCLUSIONI</b>	29
<b>RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI</b>	32

## INTRODUZIONE

Il termine “panico” proviene dal greco πανικός, aggettivo derivato a sua volta dal nome del dio Πάν (Pan). In particolare, veniva definito “terrore panico” «quel timore misterioso e indefinibile che gli antichi ritenevano cagionato dalla presenza del dio Pan» (La Piccola Treccani).

Spesso è stupefacente constatare quanto conoscere l’etimologia delle parole ne arricchisca il significato corrente. Infatti, se prendiamo in esame il caso specifico del termine “panico”, è facile accorgersi di quanto la sua attuale accezione sia profondamente connessa con quella citata all’inizio di questo paragrafo.

Nel linguaggio corrente, il sostantivo “panico” designa infatti una condizione estremamente spiacevole ed invalidante per il soggetto che la esperisce, caratterizzata dalla presenza di forti ansia e paura nonché da tutta una serie di reazioni psicofisiologiche sgradevoli, correlate a queste specifiche emozioni. In campo medico, si parla di disturbo di panico quando quest’ultimo compare di frequente sotto forma di quelli che vengono definiti attacchi di panico. È proprio la frequenza di questi ultimi a conferire al panico carattere patologico. Infatti, non sempre fare esperienza di un singolo attacco comporta che l’individuo in questione sviluppi un disturbo di panico. A conferma di ciò, è stato dimostrato che circa il 25% della popolazione è soggetta ad un attacco di panico almeno una volta nella vita (specialmente in seguito ad eventi negativi), ma solo il 5% sviluppa in seguito una vera e propria patologia.

Una delle principali caratteristiche proprie dei pazienti affetti da disturbo di panico è un’elaborazione atipica degli stimoli di natura emotiva. Tale evidenza è stata confermata da svariati studi presenti in letteratura, che evidenziano proprio come il processamento delle informazioni emozionali in coloro che soffrono di disturbo di panico risulti significativamente differente rispetto a quello che avviene in soggetti sani. Anche i principali modelli di concettualizzazione di questa patologia, una tra le più comuni per quanto concerne la categoria diagnostica dei disturbi d’ansia, sono in accordo nell’enfatizzare tale circostanza.

In particolare, è stato dimostrato che all’elaborazione emozionale caratterizzante il disturbo di panico sia sottesa un’attenzione eccessiva rispetto alla norma nei confronti di stimoli reputati minacciosi (per la maggior parte *panic-related*) (Korgaonkar et al., 2021).

Alcuni studi hanno dimostrato che, per esempio, pazienti affetti da questa patologia tendano a percepire come arrabbiati volti che non esprimono rabbia (Kessler et al., 2007); inoltre, sembra che la loro attenzione, rispetto a quella dei soggetti sani, sia maggiormente catalizzata da volti impauriti piuttosto che da altre tipologie di volto (Reinecke et al., 2011).

Tuttavia, nonostante la presenza di un'elaborazione emozionale atipica nel disturbo di panico sia ormai assodata, non si può dire altrettanto per quanto concerne i correlati neurali ad essa relativi. Gli studi presenti in letteratura che hanno indagato questi ultimi non sono molti ed inoltre hanno spesso ottenuto risultati discordanti.

La presente metanalisi è stata svolta proprio nel tentativo di ovviare a tali problematiche. Infatti, il suo scopo è quello di individuare le regioni cerebrali in cui si riscontra un'attivazione significativamente differente tra pazienti con disturbo di panico e controlli sani durante lo svolgimento di *task* emotivi.

Nei capitoli che seguono verrà fornita una panoramica completa del disturbo di panico, con particolare attenzione al tema dell'elaborazione emozionale. In seguito, verranno descritte nel dettaglio tutte le fasi costitutive della metanalisi, dalla ricerca sistematica in bibliografia ai risultati ottenuti, corredati da relativa discussione.

# CAPITOLO 1: IL DISTURBO DI PANICO

## 1.1 Caratteristiche generali

Il disturbo di panico (PD, *Panic Disorder*) è un disturbo mentale facente parte dei disturbi d'ansia. Si tratta di una patologia abbastanza comune, le cui stime di prevalenza a 12 mesi e *lifetime* corrispondono rispettivamente al 2.7% e al 4.7% (Roy-Byrne, Craske & Stein, 2006). L'età d'esordio di tale disturbo si colloca tra i 15 e i 35 anni; secondo quanto riportato nell'ultima edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), ovvero il DSM-5-TR (*Text-Revised*) sono molto rari i casi di disturbo di panico che insorgono in età infantile od oltre i 55 anni d'età. Inoltre, in termini di genere, il PD risulta essere maggiormente diffuso tra le femmine, con un rapporto di 5:2 rispetto ai maschi.

Il PD può compromettere in maniera piuttosto significativa il normale funzionamento dell'individuo e di conseguenza la sua qualità di vita: si tratta infatti di un disturbo assai debilitante, in particolare in condizioni di comorbidità con l'agorafobia (diventata a tutti gli effetti un disturbo mentale a sé stante, afferente alla categoria diagnostica dei disturbi d'ansia, con l'avvento del DSM-5). Il PD può inoltre trovarsi in comorbidità anche con altri disturbi d'ansia, con il disturbo depressivo maggiore, con il disturbo bipolare di I tipo e di II tipo, con il disturbo da ansia di malattia (i.e. ipocondria) ed eventualmente con una lieve forma del disturbo da uso di alcol. In generale, si stima che all'80% degli individui affetti da PD venga diagnosticata almeno una comorbidità con altri disturbi mentali nel corso della vita (DSM-5-TR).

I pazienti con PD sono caratterizzati da livelli d'ansia disfunzionali. Si tratta nello specifico di una forma d'ansia di intensità estremamente elevata, pervasiva (si estrinseca in molteplici contesti) e persistente, percepita dal soggetto come fuori dal proprio controllo; per tali motivi risulta particolarmente invalidante. L'ansia raggiunge il suo culmine durante gli attacchi di panico, caratteristica fondamentale del PD: con essi si fa riferimento alla comparsa improvvisa ed inaspettata di ansia, per l'appunto, accompagnata da un'intensa paura (DSM-5-TR) relativa allo stato di disagio fisico e psicologico esperito dai soggetti affetti da PD durante i suddetti attacchi. Generalmente, il primo attacco di panico avviene in seguito ad un evento particolarmente stressante:

l'80-90% dei pazienti afferma infatti di aver fatto esperienza del primo attacco di panico dopo uno o più eventi negativi.

Quando si verifica un attacco di panico gli individui manifestano sintomi quali vertigini, sudorazione, dolore al petto, paura di morire o di impazzire e perdita di controllo su se stessi (DSM-5-TR). Tali sensazioni sono però inspiegabili ed immotivate (nella stragrande maggioranza dei casi), ed è questo che differenzia marcatamente il PD da altri disturbi d'ansia, quali per esempio il disturbo d'ansia sociale o le fobie specifiche; in questi ultimi casi, infatti, i soggetti affetti sono perfettamente consapevoli di quale sia la fonte delle proprie ansia e paura (Roy-Byrne et al., 2006).

I pazienti affetti da PD possiedono delle credenze irrazionali rispetto a sé e al mondo che li circonda; per esempio, tendono a sovrastimare in modo irragionevole sia la probabilità che un attacco di panico si manifesti (essa infatti si tramuta quasi in certezza), sia la sua presunta gravità. A livello cognitivo, inoltre, i pazienti affetti da PD sviluppano una sorta di bias attentivo nei confronti degli stimoli legati agli attacchi di panico in quanto considerati minacciosi e preoccupanti (Van den Heuvel et al., 2005). Di conseguenza, buona parte delle loro risorse cognitive sono spesso impegnate nell'iper-monitoraggio dell'ambiente circostante e delle proprie sensazioni corporee, al fine di individuare segnali anomali che potrebbero indicare l'insorgenza di un attacco di panico.

I soggetti affetti da PD spesso costruiscono la propria vita attorno ad un unico scopo, ossia quello di evitare in tutti i modi che l'attacco di panico si verifichi. Un tipico esempio di alterazione comportamentale finalizzata a prevenire l'attacco di panico è l'evitamento attivo, una strategia disfunzionale di riduzione del distress che consiste propriamente nell'evitare quei contesti in cui gli attacchi di panico si sono manifestati in passato o in cui è probabile che si manifestino in futuro. Il paziente sarà spinto pertanto a tenersi lontano da tutta una serie di situazioni sociali, abituali e non, o a pretendere l'aiuto di un accompagnatore fidato (spesso un familiare) nello svolgimento delle attività della vita quotidiana, anche di quelle più banali, al di fuori della propria dimora.

Infine, per quanto concerne il decorso del PD, la maggior parte degli studi sottolinea come tale patologia risulti cronica per molti degli individui che ne sono affetti. Infatti, nonostante la maggioranza dei pazienti migliori in maniera significativa grazie alla terapia (farmacologica o cognitivo-comportamentale), solo una piccola parte di questi riesce a guarire completamente (Pollack & Marzol, 2000). Quasi il 50% dei pazienti

continua ad esperire attacchi di panico dopo il primo anno di trattamento, nei due terzi di essi persiste l'evitamento delle situazioni considerate minacciose ed il 50% rimane comunque compromesso a livello funzionale (Roy-Byrne & Cowley, 1994).

Risulta dunque evidente la gravità del PD, considerata la sua elevata capacità di compromettere la vita sociale, lavorativa e familiare degli individui che ne sono affetti e la scarsa probabilità di remissione completa dei sintomi.

## **1.2 Criteri diagnostici (DSM-5-TR)**

Secondo quanto riportato nel DSM-5-TR, con disturbo di panico si intende la presenza di «ricorrenti ed inaspettati attacchi di panico», i quali identificano la comparsa improvvisa di paura, ansia o disagio intensi. Durante un attacco di panico, che può sorgere sia da uno stato di calma che di ansia, si verificano 4 o più dei seguenti sintomi, cognitivi o somatici (molto spesso si manifesta una combinazione dei due), la cui intensità cresce molto rapidamente:

- 1) paura di morire;
- 2) paura di impazzire e perdere il controllo;
- 3) derealizzazione e depersonalizzazione (sensazione di irrealtà e di distacco da sé stessi);
- 4) parestesia (sensazione di intorpidimento o formicolio degli arti);
- 5) vertigini, capogiri ed instabilità;
- 6) palpitazioni ed aumento consistente della frequenza cardiaca;
- 7) sudorazione e brividi;
- 8) sensazione di soffocamento;
- 9) dolore o fastidio al petto;
- 10) tremore;
- 11) nausea e disturbi addominali.

Affinché il PD venga diagnosticato non solo è necessaria la presenza di molteplici attacchi di panico, ma almeno uno di questi deve essere seguito per un mese o più da uno od entrambi i seguenti sintomi:

- 1) una preoccupazione persistente per l'insorgere di altri attacchi o per le loro conseguenze (ossia la comparsa dei sintomi di cui sopra);

- 2) un'alterazione disadattiva del comportamento correlata agli attacchi di panico (ossia comportamenti messi in atto per sfuggire a questi ultimi); ne è un tipico esempio l'evitamento attivo descritto nel paragrafo precedente.

Naturalmente, affinché il PD venga diagnosticato devono essere escluse altre possibili cause della sintomatologia quali l'uso di sostanze (farmaci e droghe) o altre condizioni mediche (ad esempio l'ipertiroidismo o disturbi cardiopolmonari). Inoltre, è necessario appurare che i sintomi non siano meglio ricondotti ad un altro disturbo mentale (ad esempio, bisogna assicurarsi che gli attacchi di panico non avvengano solo ed esclusivamente in determinati contesti sociali, come accade nel disturbo d'ansia sociale).

### **1.3 Correlati neurali dell'elaborazione emozionale in pazienti con disturbo di panico: il bisogno di una metanalisi**

Come già anticipato nel paragrafo 1.1, i pazienti con PD sono caratterizzati da un'irrazionale ed estremamente invalidante preoccupazione per la comparsa di attacchi di panico futuri. Tale preoccupazione rappresenta una costante nella quotidianità di questi individui e di conseguenza permea tutti i loro contesti di vita. Ciò comporta che, in qualsiasi situazione, tali soggetti si impegnino attivamente ad iper-monitorare l'ambiente circostante, al fine di individuare potenziali fattori scatenanti (*trigger*) che potrebbero elicitarne la comparsa di un eventuale attacco di panico. I pazienti affetti da PD sviluppano quindi un bias attentivo nei confronti di tutti quegli stimoli che considerano minacciosi e di fatto in grado di scatenare un attacco di panico.

Quella che i pazienti provano nei confronti di tutto ciò che è relato al panico è una forma di paura molto intensa, spropositata, che suggerisce un'alterazione significativa a livello del funzionamento delle strutture cerebrali adibite all'elaborazione emozionale. Ciò risulta evidente anche considerando le reazioni autonome estremamente potenti che si manifestano durante gli attacchi di panico (Oliva et al., 2021), correlate a livelli di paura ed ansia anormali. Sono proprio queste emozioni disfunzionali ad alimentare il bias attentivo prima citato, relativo agli stimoli *panic-related*; per questo possiamo dire che esse rappresentano un aspetto centrale del PD.

È proprio in ragione di tali constatazioni che, negli ultimi anni, sono stati svolti diversi studi con l'obiettivo di dimostrare che nei pazienti con PD vi sono delle anomalie



funzionali che interessano le regioni cerebrali implicate nel processamento degli stimoli emotigeni. Spesso ciò è stato fatto anche con approcci più inclusivi, considerando non solo la paura ma l'intero assetto emozionale. Nella presente metanalisi ci si concentrerà pertanto sull'indagine dei correlati neurali dell'elaborazione emozionale nei soggetti affetti da PD e di come questi differiscono da quelli dei controlli sani (HC, *healthy controls*), con l'intenzione di ampliare il repertorio di conoscenze già esistente in materia. È bene sottolineare che il numero di ricerche effettuate fino ad oggi al fine di identificare i neurocircuiti sottesi all'elaborazione emozionale in soggetti affetti da PD non è molto ampio; di conseguenza, la piena comprensione di tale oggetto di studio risulta attualmente ancora assai remota. Inoltre, gli studi che hanno effettivamente individuato la presenza di divergenze a livello funzionale in alcune regioni cerebrali nei pazienti con PD rispetto ai controlli sani (Oliva et al., 2021) spesso sono giunti a risultati discordanti, a volte addirittura opposti tra loro; ciò si è verificato nonostante essi abbiano indagato, nella maggioranza dei casi, i pattern di attivazione neurale delle medesime aree con l'ausilio delle stesse tecniche di neuroimmagine. La presenza di risultati eterogenei può essere attribuita a diversi fattori, quali l'utilizzo di campioni esigui di soggetti sperimentali, marcate differenze a livello di genere, età, medicalizzazione e comorbidità (le ultime due variabili riguardanti i pazienti) tra gli individui che hanno preso parte agli studi e l'utilizzo di paradigmi sperimentali o *task* differenti.

Tali constatazioni impongono la necessità di portare avanti ulteriori indagini sperimentali in materia, ed è questa la principale motivazione a monte della presente metanalisi. Quest'ultima si pone l'obiettivo di individuare delle analogie tra i diversi studi presi in esame in termini di risposte cerebrali a determinati tipi di stimoli, in questo caso emotigeni, nel tentativo di conferire maggior coerenza alle evidenze sperimentali attualmente esistenti in materia.

La maggioranza delle ricerche presenti in letteratura è in accordo nell'assegnare ad alcune regioni cerebrali una particolare rilevanza per quanto concerne l'elaborazione emozionale nei pazienti con PD vs controlli sani, nonostante esistano delle discrepanze tra i risultati delle suddette ricerche relativi all'attivazione di tali aree; tra queste ultime troviamo di frequente l'amigdala, l'insula e la corteccia cingolata anteriore (ACC). Tali strutture detengono delle connessioni le une con le altre e fanno parte del sistema limbico, in gran parte deputato all'elaborazione emozionale.

I soggetti affetti da PD mostrano generalmente un funzionamento anomalo di queste regioni se paragonati ai controlli in studi condotti con l'ausilio della risonanza magnetica funzionale (fMRI, *Functional Magnetic Resonance Imaging*).

Per esempio, per quanto concerne l'amigdala, struttura sottocorticale che è stata ed è tuttora oggetto d'interesse principale per quanto riguarda i processi emotivi, è stato dimostrato che pazienti con PD sono caratterizzati da una minore attivazione di questa regione se confrontati con soggetti sani durante l'esposizione a volti che esprimono un'intensa paura (Pillay et al., 2006); nella stessa condizione sperimentale si è inoltre riscontrata nei pazienti una minore attivazione sia dell'ACC che del giro cingolato. Al contrario, altri studi hanno rilevato una maggiore attivazione dell'amigdala nei soggetti con PD durante la presentazione di volti impauriti rispetto ai controlli (Killgore et al., 2014).

Anche i pattern di attivazione neurale di ACC ed insula sono stati indagati in molti studi in cui veniva operato il confronto tra pazienti con PD e soggetti sani durante *task* emotivi; questo perché esse rappresentano, insieme all'amigdala, dei veri e propri "centri emozionali".

L'insula sembra essere coinvolta nella percezione del significato emotivo degli stimoli nonché nel controllo delle risposte viscerali correlate alla paura durante gli attacchi di panico (Nagai, Kishi & Kato, 2006). In uno studio condotto da Fonzo et al. (2015) è emersa un'iperattivazione dell'insula negli individui affetti da PD rispetto a quelli sani durante un compito di abbinamento espressione emotiva-volto; tale pattern è stato riscontrato nella condizione "espressione di paura".

L'ACC rappresenta invece quella parte della corteccia cingolata implicata nella valutazione e nell'espressione di emozioni negative ed ha inoltre un ruolo regolativo nella genesi delle risposte emotive (Etkin, Egner, & Kalisch, 2011). Un'ipoattivazione di alcune sue regioni è stata rilevata in pazienti con PD durante l'ascolto di descrizioni dettagliate di scenari *panic-related*, dunque particolarmente spaventosi per gli individui affetti da PD (Burkhardt et al., 2019).

## CAPITOLO 2: METODO ED ANALISI DEI DATI

### 2.1 La ricerca bibliografica sistematica

Ai fini dello svolgimento della presente metanalisi è stata svolta in primis una ricerca sistematica della letteratura esistente relativa all'ambito di interesse, ossia l'elaborazione emozionale nel PD. Tale operazione è stata condotta con l'ausilio di PubMed e PsycInfo, due piattaforme di ricerca molto rinomate grazie alle quali risulta possibile reperire materiale attendibile di natura scientifica.

La ricerca sistematica consiste nel raccogliere la quasi totalità del materiale esistente per quanto concerne un determinato oggetto di studio tramite l'utilizzo di una stringa di ricerca. In questo caso specifico sono state utilizzate due stringhe di ricerca leggermente differenti tra loro, una per PubMed ed una per PsycInfo, in quanto si è scelto di utilizzare le stringhe che fornissero il maggior numero di risultati possibili. Esse sono:

“panic disorder AND emot\*<sup>1</sup> AND (fMRI OR functional magnetic resonance imaging OR brain imaging OR neuroimaging)”;

“panic disorder AND emotion AND (fMRI OR functional magnetic resonance imaging OR brain imaging OR neuroimaging)”.

Le stringhe scelte per svolgere la ricerca sistematica rappresentano le migliori combinazioni di termini utilizzabili per reperire il maggior numero possibile di studi eleggibili per questa peculiare metanalisi. Si è trattato nello specifico di raccogliere tutti gli studi presenti in letteratura effettuati su soggetti affetti da PD e controlli sani grazie all'ausilio della risonanza magnetica funzionale (fMRI) durante compiti di natura emotiva.

---

<sup>1</sup> Il simbolo “\*” consente di reperire tutto il materiale contenente termini con un determinato prefisso, in questo caso “emot” (ad esempio, “emotive”, “emotion”, “emotional” ecc.), il che permette di ottenere un maggior numero di risultati dalla ricerca sistematica. Esso ha prodotto un maggior numero di articoli rispetto ad “emotion” su PsycInfo ma non su Pubmed; per tale ragione sono state utilizzate due stringhe differenti per le due piattaforme di ricerca.

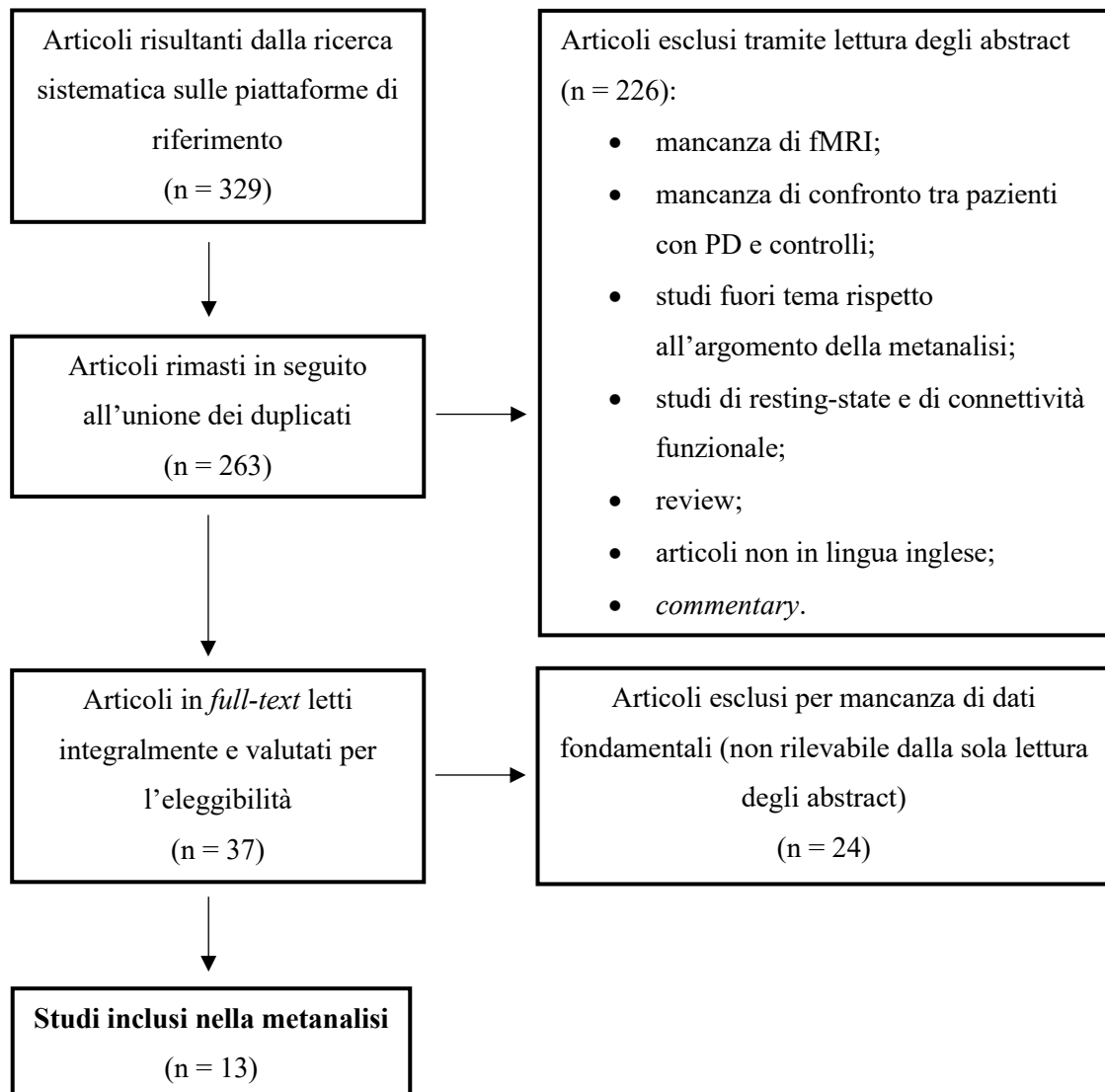
La ricerca sistematica ha prodotto complessivamente 329 risultati (pubblicazioni). Dopo aver provveduto all'unione dei duplicati, è stata operata una meticolosa procedura di selezione degli articoli sulla base di criteri predefiniti, elencati di seguito:

- 1) Lo studio doveva necessariamente prevedere un confronto diretto tra i pattern di attivazione neurale dei pazienti con PD e quelli dei controlli sani, relativi al medesimo compito; perciò, tutti i casi in cui tale confronto non era presente o in cui l'indagine coinvolgeva solamente il gruppo dei pazienti sono stati esclusi.
- 2) Lo strumento utilizzato per indagare l'attività cerebrale dei pazienti e dei controlli doveva essere la risonanza magnetica funzionale (fMRI); di conseguenza, sono stati esclusi tutti gli studi che hanno adottato strumenti differenti, quali per es. la tomografia ad emissione di positroni (PET) o la spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS).
- 3) Il confronto tra pazienti e controlli doveva essere operato sulla base dell'attività neurale di questi ultimi durante compiti emotivi di varia natura; tutte le ricerche in cui i soggetti hanno svolto *task* differenti (non emotivi) sono state escluse.
- 4) I risultati degli studi potevano essere presi in considerazione unicamente se derivanti da un'analisi di tipo *whole brain* e non per regioni di interesse (ROI, Region Of Interests).

Al termine del processo di selezione sono risultati aderenti ai criteri e dunque idonei alla metanalisi 13 articoli, i cui dati sono stati successivamente analizzati.

L'intero processo di selezione degli articoli derivanti dalla ricerca sistematica è riportato nel diagramma di flusso rappresentato nella pagina seguente (**Figura 1**).

**Figura 1.** Diagramma di flusso del processo di selezione degli studi



## 2.2 Analisi dei dati con il software GingerALE

Una volta conclusa la fase di selezione degli studi con caratteristiche idonee all'inclusione nella metanalisi, i dati relativi ai suddetti studi sono stati analizzati per mezzo di GingerALE 3.0.2. Si tratta di un'applicazione di *brain-mapping* che consente di effettuare una metanalisi di tipo ALE (*Activation Likelihood Estimation*) su una serie di coordinate di attivazione cerebrale prescelte, siano esse in formato TLRC (Talairach) o MNI

(*Montreal Neurological Institute*), due differenti sistemi tridimensionali di coordinate del cervello umano.

Quando si parla di ALE ci si riferisce nello specifico ad una tipologia di metanalisi *coordinate-based* (CBMA) che va ad utilizzare come input picchi di attivazione neurale riportati in spazi di coordinate standardizzati, ossia i foci di attivazione. Essa viene impiegata al fine di identificare pattern di attività neurale concordi tra diversi studi in merito ad uno specifico processo cognitivo d'interesse (Turkeltaub et al., 2012), spesso con l'obiettivo di operare un confronto tra una popolazione clinica e la popolazione sana. L'analisi dei dati è stata svolta allo scopo di individuare differenze statisticamente significative tra l'attivazione cerebrale dei pazienti affetti da PD e quella dei controlli sani durante la rispettive performance in compiti emotivi di vario tipo.

Per poter confrontare gruppo sperimentale (PD) e gruppo di controllo (HC) sono state svolte due diverse analisi: nella prima sono state prese in considerazione le coordinate relative alle specifiche regioni cerebrali in cui i soggetti sani hanno mostrato una maggiore attivazione rispetto ai pazienti con PD (HC > PD); nella seconda sono state invece analizzate le coordinate relative alle aree cerebrali in cui i pazienti affetti da PD hanno mostrato una maggiore attivazione rispetto ai controlli sani (PD > HC).

Le coordinate di attivazione sono state ricavate grazie ad una meticolosa lettura integrale dei 13 articoli selezionati per la metanalisi. Alcuni di essi riportavano le coordinate in formato TLRC mentre altri in formato MNI, perciò per renderle confrontabili è stato necessario convertirle in un unico sistema di coordinate con l'ausilio di GingerALE; in questo caso, al fine di ridurre al minimo le distorsioni dovute alla conversione, si è optato per convertire il tutto in MNI in quanto la maggior parte degli studi aveva utilizzato questo atlante di riferimento.

Per svolgere le analisi descritte in precedenza sono stati quindi prodotti due file di testo distinti (HC > PD e PD > HC) contenenti le coordinate in formato MNI ed utilizzati in seguito come input su GingerALE. Inoltre, prima di effettuare le suddette analisi sono stati impostati i seguenti parametri:

- *Cluster-level FWE* = 0.05;
- *Threshold Permutatios* = 2000;
- *P-value* < 0.05.

Successivamente, per consentire la visualizzazione grafica dei cluster di attivazione risultanti dall'analisi dei dati, si è usufruito del software Mango (acronimo di *Multi-image Analysis GUI*), nella versione v4.1.

## CAPITOLO 3: PRESENTAZIONE DEI RISULTATI

### 3.1 Caratteristiche degli studi presi in esame

Come già anticipato nel capitolo precedente, al termine del processo di scrematura eseguito sugli articoli risultanti dalla ricerca sistematica (n = 329) si è giunti ad un numero di studi eleggibili pari a 13.

Per quanto concerne il campione complessivo di soggetti sulle cui coordinate di attivazione neurale è stata svolta la presente metanalisi, esso conta in totale 691 individui ed è composto nello specifico da 369 pazienti affetti da PD (con o senza agorafobia) e da 322 controlli sani (HC). A livello di genere vi è una netta maggioranza femminile: sono presenti infatti complessivamente 430 femmine e 261 maschi. Ciò è in accordo con i dati epidemiologici attualmente disponibili sul PD, i quali dimostrano come tale patologia risulti maggiormente diffusa tra le donne rispetto agli uomini.

Inoltre, dei 369 soggetti con PD 203 presentavano in comorbilità uno tra i disturbi mentali di seguito elencati:

- disturbo depressivo (maggiore o persistente) o episodio depressivo, n = 68;
- altri disturbi d'ansia (disturbo d'ansia generalizzata, fobia specifica, disturbo d'ansia sociale), n = 96;
- disturbo ossessivo-compulsivo, n = 9;
- disturbo da stress post-traumatico, n = 1;
- bulimia, n = 2;
- disturbo somatoforme o ipocondria, n = 27.

Nella maggioranza dei casi non veniva operata una distinzione tra pazienti affetti da PD e pazienti affetti da PD con agorafobia, pertanto non è stato possibile riportare una quantificazione numerica in questo senso.

Entrando invece nel merito della medicalizzazione, molti studi hanno escluso dal gruppo sperimentale i soggetti con PD in trattamento con terapia farmacologica; in alcune circostanze, inoltre, anche coloro che usufruivano della psicoterapia sono stati estromessi dall'indagine. In diversi casi, pazienti che assumevano farmaci *on-demand* o abitualmente sono stati inclusi nello studio ma vi era la certezza che, al momento dello scanning,



fossero *medication free* da giorni, settimane o mesi; tale periodo di tempo variava in base al farmaco in questione e spesso anche a seconda delle richieste degli sperimentatori.

Su un totale di 369 individui affetti da PD facenti parte del campione complessivo di soggetti inclusi nella presente metanalisi, 64 erano trattati con uno tra i seguenti farmaci al momento dello scanning: SSRI o SNRI (rispettivamente, inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina e della norepinefrina, n = 59), TCA (antidepressivi triciclici, n = 3) o antipsicotici (n = 2). Infine, solo 4 pazienti erano sottoposti a psicoterapia.

Per quanto riguarda invece i compiti eseguiti dai pazienti durante la risonanza magnetica funzionale, si trattava in tutti i casi di *task* di natura emotiva. Nella maggioranza dei casi, il compito implicava la semplice percezione di volti con espressioni emotive specifiche o di altri stimoli emotivi negativi o più specificamente *panic-related*; tuttavia, erano presenti anche compiti di regolazione emozionale in cui i soggetti dovevano agire attivamente al fine di ridurre lo stato affettivo negativo in loro suscitato da immagini sia aversive in generale che *panic-related*. Spesso, in co-occorrenza ai *task* appena citati, veniva richiesto di valutare l'emozione provata a seguito della visione di determinati stimoli oppure la valenza, l'arousal e l'ansia ad essi associati. Dalla lettura degli articoli è emerso inoltre l'utilizzo dell'*Emotional Stroop Task* o di compiti in cui i soggetti dovevano abbinare dei volti alle relative espressioni emotive. In un unico caso le immagini *panic-related* sono state utilizzate come distrattori e non come stimoli primari su cui il compito doveva essere eseguito.

Nella tabella della pagina seguente (**Tabella 1**) sono riportate le specifiche degli studi presi in considerazione nella metanalisi, sia in merito ai campioni di ciascuno di essi che ai *task* utilizzati per confrontare l'attivazione neurale relativa all'elaborazione emozionale di pazienti affetti da PD e controlli sani.

**Tabella 1.** Caratteristiche demografiche dei soggetti sperimentali e tipologia di compito somministrato

Studio	Pazienti (PD)			Controlli sani (HC)			Task
	N	M/F	Età	N	M/F	Età	
Kaldewaij et al., 2019	18	14/4	36.5 ± 13.8	17	14/3	34.1 ± 11.7	Visione di volti impauriti, tristi o con espressione neutra (intensità dell'emozione espressa dal volto: alta, media o bassa) + <i>Gender Identification Task</i>
Demenescu et al., 2013	14	3/11	33.07 ± 10.27	16	5/11	33.56 ± 9.62	Visione di volti impauriti, tristi, felici, arrabbiati, con espressione neutra + <i>Gender Identification Task</i>
Feldker et al. (a), 2016	26	6/20	24.88 ± 6.12	26	7/19	23.96 ± 3.18	Visione di immagini <i>panic-related</i> e neutre
Fonzo et al., 2015	15	5/10	27.00 ± 7.00	15	6/9	30.00 ± 10.21	<i>Emotion Face Assessment Task</i> (abbinamento di un volto arrabbiato, felice o impaurito con la relativa espressione emotiva tramite una <i>button box</i> )
Engel et al., 2015	21	12/9	33.58 ± 8.69	21	11/10	36.89 ± 11.03	<i>Visual Stimulation Paradigm</i> (visione di stimoli <i>panic-specific</i> , aversivi e neutri)
Dresler et al., 2012	20	9/11	31.34 ± 7.41	23	11/12	31.35 ± 7.99	<i>Emotional Stroop Task</i> con parole <i>panic-related</i> e neutre
Manber Ball et al., 2012	18	3/15	29 ± 7	22	11/11	27 ± 9	<i>Emotion Regulation Task</i> (mantenere o ridurre mediante strategie di rivalutazione cognitiva la propria risposta emozionale ad immagini negative) + valutazione dell'emozione provata a seguito della visione di ogni immagine (da "per niente negativa" a "molto negativa")

Feldker et al. (b), 2017	26	6/20	24.88 ± 6.12	26	7/19	24.46 ± 2.79	<i>Bar Orientation Task</i> con scene panic-related e neutre come distrattori, presentate al centro dello schermo + valutazione delle suddette scene per quanto concerne valenza, arousal ed ansia (9-point Likert scale)
Reinecke et al., 2015	18	4/14	36.5 ± 13.8	18	4/14	32.3 ± 12.1	<i>Emotion Regulation Task</i> (mantenere o ridurre tramite rivalutazione cognitiva la propria risposta emozionale ad immagini raffiguranti aspettative catastrofiche, caratteristicamente relate al panico) + valutazione dell'intensità dell'emozione provata (da 1 = neutra a 4 = negativa)
Wang et al., 2021	26	13/13	35.6 ± 8.0	25	12/13	35.2 ± 6.7	<i>Implicit Cognitive Reappraisal Paradigm</i> (visione di stimoli negativi preceduti da una loro descrizione negativa o neutra) + valutazione della loro valenza emotiva
Korgaonkar et al., 2021	22	6/16	39.09 ± 2.58	33	15/18	33.58 ± 2.14	<i>Emotional Faces Processing Task</i> (visione di volti impauriti, arrabbiati, disgustati, felici, tristi e con espressione neutra)
Wittmann et al., 2018	51	17/34	36.4 ± 11.1	51	17/34	36.0 ± 11.1	Visione di immagini agorafobiche e neutre la cui comparsa è preannunciata dalle parole "panic" o "neutral" + immaginare di trovarsi nelle situazioni presentate
Liebscher et al., 2016	94	32/62	36.28 ± 11.31	29	11/18	34.09 ± 10.09	Visione di immagini agorafobiche e neutre la cui comparsa è preannunciata dalle parole "panic", "neutral" o da una stringa

### 3.2 Risultati della metanalisi

Grazie al software GingerALE sono state svolte complessivamente due diverse analisi, come già accennato precedentemente.

In una prima analisi sono state prese in considerazione le coordinate relative a tutti quei casi in cui i controlli sani hanno mostrato una maggiore attivazione cerebrale rispetto ai pazienti durante lo svolgimento di *task* emotivi (HC > PD). I dati utilizzati per svolgere quest'analisi sono stati reperiti da 9 studi, con un campione complessivo di 529 soggetti (HC + PD) e per un totale di 80 foci di attivazione.

La suddetta analisi non ha rilevato la presenza di differenze statisticamente significative tra l'attivazione neurale dei controlli e quella dei pazienti affetti da PD (i. e. non è emerso alcun cluster di attivazione).

La seconda analisi si è invece concentrata sulle coordinate relative alle regioni cerebrali in cui i soggetti con PD hanno mostrato un'attivazione superiore rispetto a quella dei controlli, anche in questo caso durante compiti di natura emotiva (PD > HC). I dati inclusi in quest'analisi sono stati ricavati da 9 studi, con un campione complessivo di 511 soggetti ed un totale di 129 foci.

Per quanto concerne i risultati di quest'analisi, da essa sono emersi 2 cluster di attivazione. Di seguito sono riportate nel dettaglio le specifiche di questi ultimi (**Tabella 2**).

**Tabella 2.** Cluster di attivazione risultanti dall'analisi dei dati relativi alla condizione PD < HC

Cluster #	Regione	Emisfero	Volume (mm <sup>3</sup> )	Weighted Center (x y z)	Extrema Value	x	y	z
1	Area di Brodmann 47	Sx	7176 mm <sup>3</sup>	-37.4 14.1 -11	0.010899841	-38	12	-14
	Area di Brodmann 47	Sx			0.010050076	-40	24	-18
	Area di Brodmann 13	Sx			0.00993777	-40	0	-12

	Area di Brodmann 47	Sx			0.009931141	-36 32 -6
	Area di Brodmann 22	Sx			0.00989863	-50 10 -8
	Area di Brodmann 20	Sx			0.009501673	-36 -8 -18
	Area di Brodmann 47	Sx			0.009343009	-30 22 -6
	Area di Brodmann 47	Sx			0.008983024	-24 28 -4
2	Nucleo Rosso	Sx	7176 mm <sup>3</sup>	-0.4 -23.3 -8.7	0.010858046	-4 -22 -14
	Substantia Nigra	Dx			0.010684703	6 -14 -10
	Substantia Nigra	Sx			0.010679124	-12 -20 -14
	Culmen	Dx			0.01038948	12 -30 -8
	Nucleo Rosso	Dx			0.009950008	6 -20 -6
	Talamo	Dx			0.00986491	18 -24 0
	Culmen	Sx			0.009519826	-10 -32 -10
	Area di Brodmann 28	Sx			0.009517426	-20 -26 -6

Innanzitutto, è bene sottolineare che entrambi i cluster di attivazione coinvolgono per il 100% la sostanza grigia.

Il primo cluster di attivazione riguarda principalmente il giro temporale superiore (41.2%) e il giro frontale inferiore (39.9%); tali aree sono infatti quelle in cui si è registrata la

maggiore differenza a livello di attività neurale tra pazienti con PD e controlli sani durante lo svolgimento di *task* emotivi. In particolare, è stato rilevato un picco di attivazione a livello delle coordinate (-38, 12, 14).

Le tipologie di cellule caratterizzanti il suddetto cluster sono per il 35.8% cellule dell'area di Brodmann 47, per il 32.1% cellule dell'area di Brodmann 38, per il 21.8% cellule dell'area di Brodmann 13 ed infine per l'8.2% cellule dell'area di Brodmann 22.

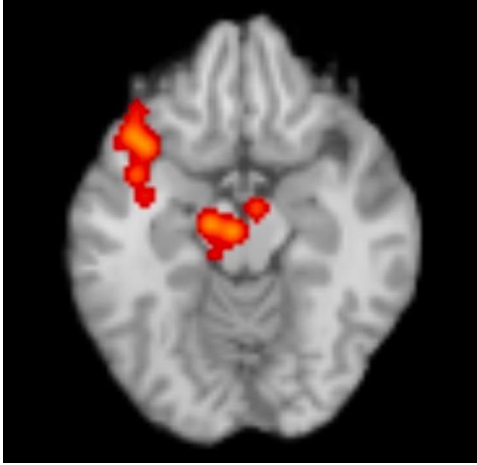
Sempre per quanto concerne il primo cluster, quest'ultimo è contraddistinto da una lateralizzazione emisferica sinistra pari al 100% e da un volume totale di 7176 mm<sup>3</sup>.

Passando ora al secondo cluster di attivazione, esso vede coinvolte aree quali il talamo (30.8%), il culmen (18.9%) ed il giro paraippocampale (9.2%). Anche in questo caso è stato possibile rilevare un picco di attivazione, nello specifico a livello delle seguenti coordinate: -4, -22, -14.

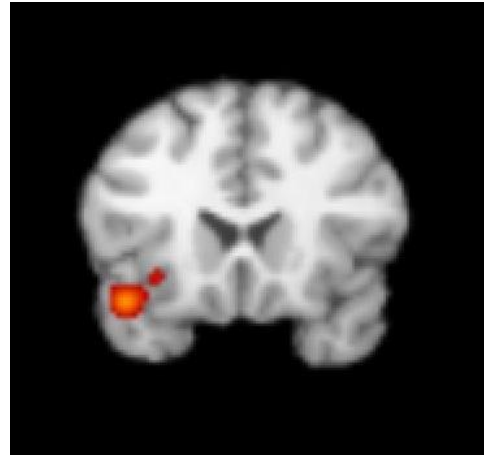
Le tipologie di cellule caratterizzanti il presente cluster sono molte, piuttosto diversificate tra loro e presenti in proporzioni comparabili. Tra esse vi sono, nel dettaglio: cellule del nucleo rosso (18.9%), cellule della substantia nigra (11.9%), cellule dell'area di Brodmann 28 (4.3%), cellule del nucleo laterale ventrale posteriore (4.3%), cellule dei corpi mammillari (3.8%), cellule del corpo genicolato mediale (3.8%), cellule del nucleo mediale ventrale posteriore (3.8%), cellule del pulvinar (3.2%), cellule dell'area di Brodmann 27 (2.2%), cellule del corpo genicolato laterale (2.2%), cellule dell'area di Brodmann 30 (1.6%), cellule del nucleo subtalamico (1.6%) ed infine cellule dell'area di Brodmann 35 (1.1%).

Tale cluster ricopre un volume totale pari anch'esso a 7176 mm<sup>3</sup>, con una lateralizzazione del 33% per il tronco encefalico destro, del 30.3% per l'emisfero cerebrale destro, del 10.8% per l'emisfero cerebrale sinistro, del 10.3 % per il cervelletto sinistro e, in ultimo, del 7% per il tronco encefalico sinistro.

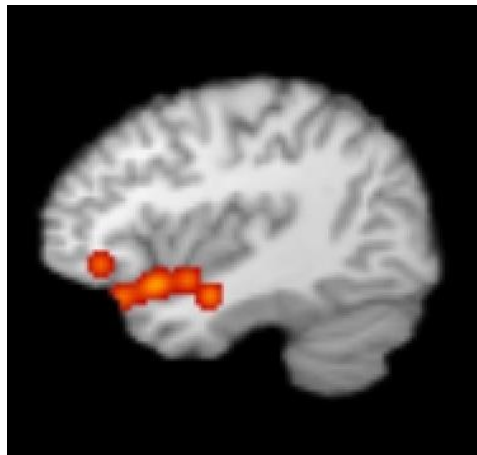
Nella pagina seguente sono riportate le rappresentazioni grafiche dei cluster di attivazione che è stato possibile ricavare grazie all'impiego del software Mango (versione v4.1), a partire naturalmente dai risultati forniti dalla metanalisi. Le presenti immagini raffigurano il cervello in sezione assiale (**Figura 2a**), coronale (**Figura 2b**) e sagittale (**Figura 2c**).



**Figura 2a.** Sezione assiale



**Figura 2b.** Sezione coronale



**Figura 2c.** Sezione sagittale

## **CAPITOLO 4: DISCUSSIONE DEI RISULTATI**

Quest'ultimo capitolo sarà adibito alla discussione dei risultati derivanti dalla metanalisi. In particolare, verranno prese in considerazione due specifiche regioni cerebrali che hanno mostrato una maggiore attivazione (rilevata tramite fMRI) nei pazienti affetti da PD rispetto a quanto avvenuto nei controlli sani, come già ripetuto più volte in precedenza durante lo svolgimento di compiti di natura emotiva.

L'obiettivo del presente capitolo è quello di operare un confronto tra quanto emerso dalla metanalisi a proposito delle suddette regioni, ovvero il giro temporale superiore ed il giro paraippocampale, e ciò che è attualmente presente in letteratura in merito al loro ruolo nell'elaborazione emozionale in soggetti con PD.

La scelta di incentrare la discussione dei risultati della presente metanalisi sulle regioni cerebrali sopra menzionate non è casuale. Infatti, si è optato per procedere in questo modo in ragione del fatto che:

- 1) molte delle restanti aree risultate iperattivate nei pazienti affetti da PD ha a che fare poco o nulla con l'elaborazione emozionale, oggetto di questa tesi;
- 2) il contributo delle restanti aree al cluster non è risultato sufficientemente ampio da consentire che esse venissero prese in considerazione, oppure in letteratura non sono state riscontrate evidenze significative in merito alle suddette aree nell'ambito di interesse della presente tesi.

### **4.1 Il ruolo del giro temporale superiore nell'elaborazione di stimoli emotigeni**

Per quanto concerne il primo cluster di attivazione emerso dalla metanalisi, la regione cerebrale che più ha contribuito a determinarlo è stata il giro temporale superiore. Si tratta nello specifico di una delle 3 circonvoluzioni presenti sul lobo temporale, ossia quella regione della corteccia cerebrale collocata al di sotto dell'osso omonimo. Esso è formato da alcune regioni cerebrali la cui importanza è notevole; tra queste troviamo l'area 41 e 42 di Brodmann, implicate nelle sensazioni uditive, nonché l'area di Wernicke, deputata alla comprensione del linguaggio. Il giro temporale superiore è dunque legato all'elaborazione dei suoni e per tale motivo riveste un ruolo estremamente di rilievo per quanto concerne il linguaggio (Atmaca et al., 2021).



Tuttavia, le funzioni di questa peculiare regione cerebrale non si limitano a quelle appena citate. Infatti, più di recente è stato dimostrato il ruolo del giro temporale superiore (in particolare a livello del solco temporale superiore) nella cognizione sociale, nel processamento dello stimolo sguardo (Iidaka, 2014) e nella percezione ed elaborazione delle emozioni espresse dai volti umani (Atmaca et al., 2021).

È risaputo che i soggetti con PD presentino un'elaborazione emozionale peculiare, differente rispetto a quella tipica della popolazione normale, proprio per via del bias attentivo che essi possiedono nei confronti di stimoli reputati minacciosi di per sé (*panic-related*) o che indicano la possibile comparsa di una minaccia imminente; tra questi ultimi in particolare rientrano proprio i volti che esprimono paura. Diversi studi in letteratura dimostrano come coloro che sono affetti da PD siano estremamente attratti da questo tipo di stimoli (Reinecke et al., 2011) e tendano di conseguenza a sovraelaborarli; ciò a discapito di altre tipologie di informazioni sensoriali.

A partire da tali considerazioni è possibile ipotizzare un potenziale coinvolgimento del giro temporale superiore in *task* sperimentali che prevedono la presentazione di volti caratterizzati da diverse espressioni emotive e la valutazione o il riconoscimento di queste ultime. Dunque, l'elaborazione atipica di questa tipologia di stimoli in pazienti con PD potrebbe auspicabilmente essere ricondotta in parte ad un'attivazione anomala di questa regione. Un'evidenza presente in letteratura suggerisce infatti che soggetti affetti da PD siano caratterizzati da un'iperattivazione del giro temporale superiore posteriore, sia destro che sinistro, durante il processamento di volti impauriti ed arrabbiati all'interno di un paradigma di *Emotion Face Assessment* rispetto a soggetti sani (Fonzo et al., 2015).

Ad essere confermata empiricamente è stata anche un'attivazione della suddetta regione cerebrale durante lo svolgimento di compiti che prevedono la visione di stimoli con forte valenza emotiva ma diversi rispetto ai volti. Infatti, in uno studio di Feldker e colleghi del 2016 è stata rilevata un'iperattivazione del giro temporale superiore in soggetti affetti da PD rispetto ai controlli sani durante la visione di scene *panic-related*.

In conclusione, si potrebbe affermare che il ruolo di questa peculiare area cerebrale nell'elaborazione di stimoli emotivi di vario tipo sembri essere rilevante. Tuttavia, altri studi in materia sono auspicabili al fine di confermare le evidenze già presenti.

#### **4.2 Tra memoria ed emozioni: il giro paraippocampale, una regione poliedrica**

La regione che verrà presa in considerazione in questo paragrafo fa parte del secondo cluster di attivazione emerso dalla metanalisi; si tratta nello specifico del giro paraippocampale.

Il giro paraippocampale è una regione corticale localizzata nel telencefalo e situata attorno all'ippocampo, come si può ben intuire dalla denominazione che le è propria. Essa fa parte del sistema limbico, costituito da un insieme di strutture filogeneticamente abbastanza datate nonché le più antiche del telencefalo. Si tratta di un sistema piuttosto diffuso che include tutta una serie di nuclei sottocorticali e di regioni corticali implicati nell'elaborazione emozionale, nell'apprendimento, nella memoria e nel comportamento adattivo e motivato. Tra le componenti principali del sistema limbico troviamo l'amigdala, il giro del cingolo, la corteccia orbitofrontale e quella prefrontale mediale, l'insula, l'ippocampo, l'ipotalamo e i nuclei dorsali ed anteriori del talamo (ma non solo). Quando si parla di giro paraippocampale ci si riferisce ad una regione che potrebbe essere definita multifunzionale; essa infatti risulta essere coinvolta sia nei processi mnestici che nell'elaborazione emozionale.

In particolare, è stata dimostrata l'implicazione del giro paraippocampale nella codifica e nel recupero della memoria episodica. Informazioni spaziali e contestuali sembrano ricoprire una posizione privilegiata in questo senso. Infatti, tale regione corticale sembra essere principalmente adibita all'elaborazione ed all'immagazzinamento di dati visuo-spaziali, il cui processamento risulta fondamentale per la percezione di scene visive, per la rappresentazione mentale dello spazio e la navigazione in quest'ultimo (Lin et al., 2021). Esiste una specifica regione del giro paraippocampale nota come area paraippocampale dei luoghi (PPA, *Parahippocampal Places Area*) che sembra essere quella più deputata al processamento, all'immagazzinamento ed al recupero di informazioni ambientali; essa si attiva in maniera marcata durante la presentazione di immagini raffiguranti "posti" veri e propri nonché durante la visione di scene reali.

Tuttavia, vi sono evidenze presenti in letteratura che sottolineano l'implicazione del giro paraippocampale anche per quanto concerne l'elaborazione di stimoli di natura emotiva. A tal proposito, una recente metanalisi, svolta al fine di indagare le analogie tra i vari disturbi d'ansia in termini di attivazione cerebrale atipica in risposta a stimoli emotigeni, ha dimostrato che il giro paraippocampale risulta iperattivato in tutti i pazienti rispetto ai controlli sani, insieme a diverse altre regioni, durante lo svolgimento di *task* emotivi di

vario tipo (principalmente visione di immagini e volti con connotazione emotiva) . Nello specifico, i pazienti che più hanno mostrato una marcata iperattivazione di questa regione sono stati proprio quelli affetti da PD (Liu et al., 2022). Tali risultati suggeriscono quindi un'anomalo funzionamento del giro paraippocampale in questi soggetti.

Vi sono inoltre in letteratura ulteriori evidenze relative a pattern di attivazione atipici propri di questa peculiare area corticale in pazienti con PD durante l'esecuzione di compiti con stimoli emotigeni. Per esempio, da uno studio di Killgore e colleghi del 2014 è emersa un'iperattivazione del giro paraippocampale nei pazienti con PD rispetto ai controlli sani durante la visione di volti impauriti.

Dal momento che memoria ed emozioni sono strettamente collegate, è possibile osservare un'attivazione marcata della regione paraippocampale nel momento in cui ad un individuo viene presentata l'immagine di un luogo in cui in passato ha esperito emozioni negative (Chan et al., 2013). È risaputo che l'entità del ricordo di un'esperienza è positivamente correlata all'impatto che quest'ultima ha avuto su colui che l'ha vissuta. Per tale motivo, essendo la paura e l'ansia associate agli attacchi di panico ed ai contesti in cui questi si sono presentati estremamente intense e disfunzionali, si potrebbe ipotizzare che il ricordo di tali eventi in pazienti con PD sia decisamente più destabilizzante rispetto al ricordo di un qualsiasi evento ansiogeno in soggetti sani.

Infatti è stato dimostrato che, se a pazienti affetti da PD viene richiesto di ricordare situazioni ansiogene o attacchi di panico vissuti in passato con anche l'ausilio di immagini raffiguranti i contesti in cui tali esperienze sono avvenute, si osserva un'iperattivazione del giro paraippocampale (adibito come sappiamo anche al recupero di informazioni spaziali ed ambientali specifiche). Anche nei controlli sani risulta esserci un'attivazione di questa regione cerebrale durante la visione di immagini raffiguranti i contesti spaziali in cui essi hanno vissuto esperienze ansiogene, ma in questo caso si tratta di una risposta neurale del tutto normale (Bystritsky et al., 2001), come evidenziato dallo studio di Chan e colleghi precedentemente menzionato.

Per concludere, oltre alla sua ormai assodata funzione mnestica, sembrerebbe che il giro paraippocampale giocasse un ruolo importante anche nell'elaborazione di stimoli emotigeni di vario tipo. Proprio per questo motivo, non essendoci un numero consistente di evidenze in letteratura che testimoni quest'aspetto, sarebbe interessante condurre altri

studi che indagassero la funzione emotiva di questa regione poliedrica nel contesto specifico del PD.

## CONCLUSIONI

Come ribadito più volte nel corso di quest'elaborato, l'obiettivo a monte della presente metanalisi era quello di indagare i correlati neurali dell'elaborazione emozionale atipica caratterizzante il PD. Ciò è stato fatto operando un confronto tra i pattern di attivazione cerebrale dei soggetti affetti da questa patologia e quelli dei controlli sani, rilevati tramite l'ausilio dell'fMRI durante lo svolgimento di *task* emotivi, al fine di individuare differenze statisticamente significative tra i due gruppi. I risultati della suddetta metanalisi hanno suggerito la presenza di un'iperattivazione di alcune regioni cerebrali nei pazienti con PD rispetto ai soggetti sani; tra queste troviamo il giro temporale superiore ed il giro paraippocampale.

Vi sono alcuni aspetti rilevanti che risulta necessario sottolineare a proposito dei risultati ottenuti dalla metanalisi. Gli studi presi in esame per lo svolgimento di quest'ultima hanno effettivamente riscontrato un'attivazione esagerata delle aree poco sopra menzionate nei pazienti affetti da PD. Ciò che però stupisce è che, all'interno dei cluster di attivazione emersi dall'analisi dei dati, non siano presenti regioni cerebrali classicamente associate all'elaborazione emozionale, alla percezione degli stimoli emotigeni o al controllo delle risposte emotive, quali ad esempio l'amigdala o la corteccia cingolata anteriore (ACC). Negli articoli raccolti tramite ricerca sistematica venivano spesso menzionate differenze di attivazione tra individui con PD e soggetti sani all'interno delle suddette regioni; ciò nonostante, esse non sono comparse nei risultati della metanalisi.

Diversi motivi potrebbero aver contribuito a determinare tale circostanza. In primis vi è il fatto che in letteratura sono presenti risultati discordanti tra loro per quanto concerne il funzionamento di regioni quali l'amigdala o la ACC nel PD; conseguentemente, trovando poche o nulle concordanze tra i diversi studi in merito all'attivazione di queste regioni, la metanalisi non ha potuto produrre risultati significativi a riguardo.

In secondo luogo, al fine di svolgere una metanalisi che risultasse rigorosa e corretta dal punto di vista metodologico (il che prevede l'utilizzo di dati derivanti solo ed esclusivamente da *whole brain analysis*), sono stati esclusi tutti gli articoli relativi a quegli studi che si sono proposti di indagare delle regioni scelte a priori (*ROI analysis*). Essi costituivano circa la metà degli articoli a disposizione per quanto concerne l'ambito

dell'elaborazione emozionale caratterizzante il PD; inoltre, molti di loro indagavano il pattern di attività neurale di regioni quali l'amigdala o la ACC, di conseguenza dati anche rilevanti relativi a queste regioni non si sono potuti includere nella metanalisi.

Pertanto, al fine di approfondire ulteriormente la conoscenza dell'ambito di indagine della presente ricerca, le cui evidenze in letteratura sono peraltro piuttosto esigue, risulta necessaria la conduzione di ulteriori studi in materia; inoltre, questi ultimi dovrebbero auspicabilmente dare spazio ad analisi di tipo *whole brain*.

Volendo evidenziare i possibili limiti della presente metanalisi, sicuramente uno di essi è rappresentato dal fatto che gli studi presi in considerazione hanno utilizzato stimoli e *task* differenti gli uni dagli altri, nonostante fossero tutti di tipo emotivo. Tra gli stimoli utilizzati troviamo per esempio volti emotivi, immagini raffiguranti scene *panic-related* o dalla valenza negativa generale ma anche parole *panic-related* o comunque con specifica connotazione emotiva (oltre naturalmente ai rispettivi stimoli neutri che fungono da condizione di controllo). Alcuni compiti riguardavano la semplice visione passiva degli stimoli in questione con eventuale valutazione degli stessi, altri richiedevano che il soggetto intervenisse attivamente, ad esempio regolando le proprie risposte emotive in una certa direzione oppure operando delle rivalutazioni cognitive. L'utilizzo di stimoli e paradigmi sperimentali differenti potrebbe dunque aver condotto a risultati diversi nei vari studi, con un conseguente impatto inevitabile sui risultati della metanalisi (parziale distorsione).

Un ulteriore possibile fattore confondente può essere rappresentato dal fatto che un cospicuo numero di pazienti affetti da PD inclusi negli studi oggetto della metanalisi presentava comorbidità con altri disturbi mentali; la presenza di questi ultimi potrebbe dunque aver influito sui pattern di attivazione neurale osservati nei soggetti con PD.

Inoltre, il numero di articoli da cui sono stati reperiti i dati impiegati nella metanalisi è piuttosto ridotto. Infatti, da un insieme iniziale di 329 articoli raccolti grazie alla ricerca sistematica su Pubmed e Psycinfo si è giunti ad un insieme finale di 13 articoli, in quanto la maggior parte degli studi non rispettava i criteri di selezione stabiliti inizialmente.

In conclusione, per quanto concerne possibili sviluppi futuri, credo che la presente metanalisi abbia contribuito a sottolineare la necessità di espandere ulteriormente il repertorio di conoscenze già presente in termini di correlati neurali dell'elaborazione emozionale atipica nel PD; le attuali evidenze in materia risultano infatti ben lontane

dall'essere esaustive. Sarebbe inoltre opportuno che indagini future «più ampie ed omogenee» (Oliva et al., 2021) indagassero anche il potenziale ruolo di altre regioni cerebrali non ancora prese in considerazione, tenendo sempre presente l'elevato numero di aree che partecipano ai processi emotivi o detengono delle connessioni con questi ultimi.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

American Psychiatric Association (2022). DSM-V-TR. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision*. Washington D.C. (Tr. it.: DSM-V-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, Text Revision. Raffaello Cortina Editore, Milano, 2023).

Atmaca, M., Koc, M., Aslan, S., Mermi, O., Korkmaz, S., Gurok, M. G., & Yildirim, H. (2021). Superior Temporal Gyrus Volumes in Patients With Social Anxiety Disorder. *The primary care companion for CNS disorders*, 23(5), 20m02815. <https://doi.org/10.4088/PCC.20m02815>

Burkhardt, A., Buff, C., Brinkmann, L., Feldker, K., Gathmann, B., Hofmann, D., & Straube, T. (2019). Brain activation during disorder-related script-driven imagery in panic disorder: A pilot study. *Scientific Reports*, 9(1), 2415. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38990-0>

Bystritsky, A., Pontillo, D., Powers, M., Sabb, F. W., Craske, M. G., & Bookheimer, S. Y. (2001). Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. *NeuroReport: For Rapid Communication of Neuroscience Research*, 12(18), 3953–3957. psych. <https://doi.org/10.1097/00001756-200112210-00020>

Chan, E., Baumann, O., Bellgrove, M. A., & Mattingley, J. B. (2014). Negative emotional experiences during navigation enhance parahippocampal activity during recall of place information. *Journal of cognitive neuroscience*, 26(1), 154–164. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00468](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00468)

Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in cognitive sciences*, 15(2), 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.004>

Feldker, K., Heitmann, C. Y., Neumeister, P., Bruchmann, M., Vibrans, L., Zwitterlood,



- P., & Straube, T. (2016). Brain responses to disorder-related visual threat in panic disorder. *Human Brain Mapping*, 37(12), 4439–4453. psych.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.23320>
- Fonzo, G. A., Ramsawh, H. J., Flagan, T. M., Sullivan, S. G., Letamendi, A., Simmons, A. N., Paulus, M. P., & Stein, M. B. (2015). Common and disorder-specific neural responses to emotional faces in generalised anxiety, social anxiety and panic disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 206(3), 206–215. psych.  
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.149880>
- Iidaka, T. (2014). Role of the fusiform gyrus and superior temporal sulcus in face perception and recognition: An empirical review. *Japanese Psychological Research*, 56(1), 33–45. <https://doi.org/10.1111/jpr.12018>
- Istituto Della Enciclopedia Italiana. La Piccola Treccani. Marchesi Grafiche Editoriali S. p. A., Roma, 1995.
- Kessler, H., Roth, J., von Wietersheim, J., Deighton, R. M., & Traue, H. C. (2007). Emotion recognition patterns in patients with panic disorder. *Depression and anxiety*, 24(3), 223–226. <https://doi.org/10.1002/da.20223>
- Killgore, W. D. S., Britton, J. C., Schwab, Z. J., Price, L. M., Weiner, M. R., Gold, A. L., Rosso, I. M., Simon, N. M., Pollack, M. H., & Rauch, S. L. (2014). Cortico-limbic responses to masked affective faces across PTSD, panic disorder, and specific phobia. *Depression and Anxiety*, 31(2), 150–159. Psych  
<https://doi.org/10.1002/da.22156>
- Korgaonkar, M. S., Tran, J., Felmingham, K. L., Williams, L. M., & Bryant, R. A. (2021). Neural correlates of emotional processing in panic disorder. *NeuroImage. Clinical*, 32, 102902. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102902>
- Lin, Y. H., Dhanaraj, V., Mackenzie, A. E., Young, I. M., Tanglay, O., Briggs, R. G.,

- Chakraborty, A. R., Hormovas, J., Fonseka, R. D., Kim, S. J., Yeung, J. T., Teo, C., & Sughrue, M. E. (2021). Anatomy and White Matter Connections of the Parahippocampal Gyrus. *World neurosurgery*, *148*, e218–e226.  
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.12.136>
- Liu, X., Zheng, G., Wang, X., Li, Y., Ji, S., Zhang, Y., Yao, C., Zhang, Y., & Hu, B. (2022). The brain activation of anxiety disorders with emotional stimuli-an fMRI ALE meta-analysis. *Neurocase*, *28*(5), 448–457.  
<https://doi.org/10.1080/13554794.2022.2160262>
- Nagai, M., Kishi, K., & Kato, S. (2007). Insular cortex and neuropsychiatric disorders: a review of recent literature. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, *22*(6), 387–394.  
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.02.006>
- Oliva, A., Torre, S., Taranto, P., Delvecchio, G., & Brambilla, P. (2021). Neural correlates of emotional processing in panic disorder: A mini review of functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Affective Disorders*, *282*, 906–914. psych. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.085>
- Pillay, S. S., Gruber, S. A., Rogowska, J., Simpson, N., & Yurgelun-Todd, D. A. (2006). fMRI of fearful facial affect recognition in panic disorder: The cingulate gyrus-amygdala connection. *Journal of Affective Disorders*, *94*(1–3), 173–181. psych. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.04.007>
- Pollack, M. H., & Marzol, P. C. (2000). Panic: course, complications and treatment of panic disorder. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *14*(2 Suppl 1), S25–S30. <https://doi.org/10.1177/02698811000142S104>
- Reinecke, A., Cooper, M., Favaron, E., Massey-Chase, R., & Harmer, C. (2011). Attentional bias in untreated panic disorder. *Psychiatry research*, *185*(3), 387–393. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.07.020>

- Roy-Byrne, P. P., & Cowley, D. S. (1994). Course and outcome in panic disorder: a review of recent follow-up studies. *Anxiety, 1*(4), 151–160.  
<https://doi.org/10.1002/anxi.3070010402>
- Roy-Byrne, P. P., Craske, M. G., & Stein, M. B. (2006). Panic disorder. *Lancet (London, England), 368*(9540), 1023–1032.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69418-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69418-X)
- Turkeltaub, P. E., Eickhoff, S. B., Laird, A. R., Fox, M., Wiener, M., & Fox, P. (2012). Minimizing within-experiment and within-group effects in Activation Likelihood Estimation meta-analyses. *Human brain mapping, 33*(1), 1–13.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.21186>
- Van den Heuvel, O. A., Veltman, D. J., Groenewegen, H. J., Witter, M. P., Merkelbach, J., Cath, D. C., van Balkom, A. J. L. M., van Oppen, P., & van Dyck, R. (2005). Disorder-Specific Neuroanatomical Correlates of Attentional Bias in Obsessive-compulsive Disorder, Panic Disorder, and Hypochondriasis. *Archives of General Psychiatry, 62*(8), 922–933. psych. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.8.922>