

SERIE EDITORIALE

Disease **Management**

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

Che cosa è l'ansia: basi biologiche e correlazioni cliniche

Riccardo Torta, Paola Caldera

Psicologia Clinica e Oncologica, Università di Torino

Prefazione di Paolo Carbonatto

Responsabile Nazionale, Area Psichiatrica SIMG



SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE

PACINIeditore
MEDICINA

© Copyright 2008 by Pacini Editore S.p.A. – Pisa

Realizzazione editoriale
Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca 1
56121 Ospedaletto – Pisa
info@pacinieditore.it
www.pacinimedicina.it

Grafica e stampa
IGP Industrie Grafiche Pacini – Pisa

La pubblicazione è resa possibile grazie al contributo di LUNDBECK ITALIA SpA

Edizione fuori commercio. Omaggio per i Signori Medici

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org.



Indice

Prefazione	5
Introduzione	9
Circuiti neuronali implicati nella modulazione dell'ansia	11
Meccanismi neurotrasmettitoriali	15
Acido γ -amino butirrico (GABA)	15
Neurotrasmettitori eccitatori	17
Monoamine	21
Neurosteroidi	25
L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)	26
Sistema immunitario	30
Disturbi d'ansia e circuiti psicobiologici	33
Disturbo di panico	33
Disturbo d'ansia generalizzato	38
Disturbo post-traumatico da stress.....	39
Fobia semplice	40
Disturbi da ansia sociale	40
Disturbo ossessivo-compulsivo (DOC)	42

L'ansia è un termine di cui tutti siamo convinti di conoscere il significato, anche se poi compaiono difficoltà quando si cerca di darne una definizione precisa. Sicuramente appartiene alla sfera dell'affettività ed è un'emozione o un sentimento che può avere intensità o cause diverse; l'ansia è una condizione fisiologica e psicologica non anormale in sé, ma che può interessare la psichiatria.

Il problema cruciale è distinguere tra ansia normale e ansia patologica. L'ansia normale è un fenomeno importante per la nostra sopravvivenza, uno stato di allerta psichica con attivazione generalizzata delle risorse individuali, diretta contro uno stimolo ben conosciuto e reale. L'ansia normale è dunque una reazione d'allarme che non solo non interferisce negativamente, ma al contrario potenzia le capacità operative del soggetto nel risolvere una situazione. Bisogna essere consapevoli che se l'ansia esiste è anche perché i geni che la permettono sono arrivati fino a noi; mentre i nostri progenitori che non avevano "i geni per l'ansia" sono probabilmente finiti, prima di potersi riprodurre, nello stomaco di qualche animale carnivoro.

L'ansia diventa patologica quando tali reazioni sono quantitativamente esagerate, con conseguente caduta nel livello delle prestazioni. Tutto ciò è stato ben documentato negli animali già nel 1908 da Yerkes e Doson, che elaborarono sulla base dei loro esperimenti l'omonima legge (Fig. 1). Per capire meglio il rapporto tra ansia e prestazioni (e anche l'effetto che su di esso hanno i farmaci ansiolitici) si pensi ad esempio alla situazione di uno studente che deve preparare un esame. Se il suo livello di ansia fosse troppo basso, non si impegnerebbe a sufficienza nella preparazione: un minimo di ansia costituisce uno stimolo indispensabile. Ma se il livello di ansia fosse troppo elevato, egli rischierebbe di non riuscire a concentrarsi abbastanza per studiare e di sentirsi poi paralizzato davanti al professore ed incapace di proferire parola. Quindi l'uso eventuale di un ansiolitico potrebbe rivelarsi utile nel caso di un'ansia eccessiva, migliorando la prestazione; ma il medesimo ansiolitico, se usato per sedare un'ansia fisiologica, peggiorerebbe la prestazione ed il nostro studente potrebbe essere rallentato non più dalla paura ma dalla sonnolenza.

In alcune condizioni morbose, l'ansia ed i disturbi somatici ad essa correlati vengono individuati in termini operativi come veri e propri criteri diagnostici. In questo volumetto saranno esaminati più avanti i vari disturbi d'ansia classificabili secondo i criteri del DSM. Sembra però utile cominciare ad accennare qui in modo sintetico e pratico ai principali quadri sintomatologici che un medico può di fatto trovarsi ad affrontare, inquadrandoli semplicemente in base ai seguenti elementi: a) durata; b) presenza di

stimoli scatenanti; c) presenza di contenuti specifici dei fenomeni psicopatologici. Tali variabili si possono diversamente interfacciare generando schematicamente quattro diverse situazioni.

- 1) quadro a insorgenza acuta senza stimolo scatenante: attacco di panico;
- 2) quadro a insorgenza acuta con stimolo scatenante: fobia sociale e fobie specifiche;
- 3) quadro perdurante nel tempo con contenuti aspecifici: disturbo d'ansia generalizzato;
- 4) quadro perdurante nel tempo con fenomeni psicopatologici specifici: disturbo ossessivo-compulsivo.

Non si può poi affrontare il problema ansia senza pensare automaticamente ai farmaci ansiolitici, che sono i farmaci più utilizzati in Italia e nel mondo. Appare doveroso fare qualche riflessione su questa diffusa abitudine. Nei disturbi d'ansia non sono così ben definibili i limiti tra disagio esistenziale, problema psicologico e malattia psichiatrica. La sequenza logica eziologia-patogenesi-sintomatologia-terapia, alla quale noi medici siamo molto legati, fatica a trovare riscontri nell'ambito della sofferenza psicologica e di un disturbo d'ansia, in cui l'eziologia è ignota e la sintomatologia spesso è al limite con le manifestazioni fisiologiche del disagio. In effetti questi pazienti esprimono (direttamente o indirettamente, consapevolmente o non) una richiesta di aiuto e gli psicofarmaci non sono sempre la risposta più adatta; al massimo possono essere un frammento di risposta che, riducendo la pressione di alcuni sintomi, permette al paziente di mettersi più facilmente in relazione con se stesso, con le persone che lo circondano e quindi anche con coloro i quali è rivolta la domanda di aiuto. Si verifica invece molto spesso che l'uso degli ansiolitici rappre-

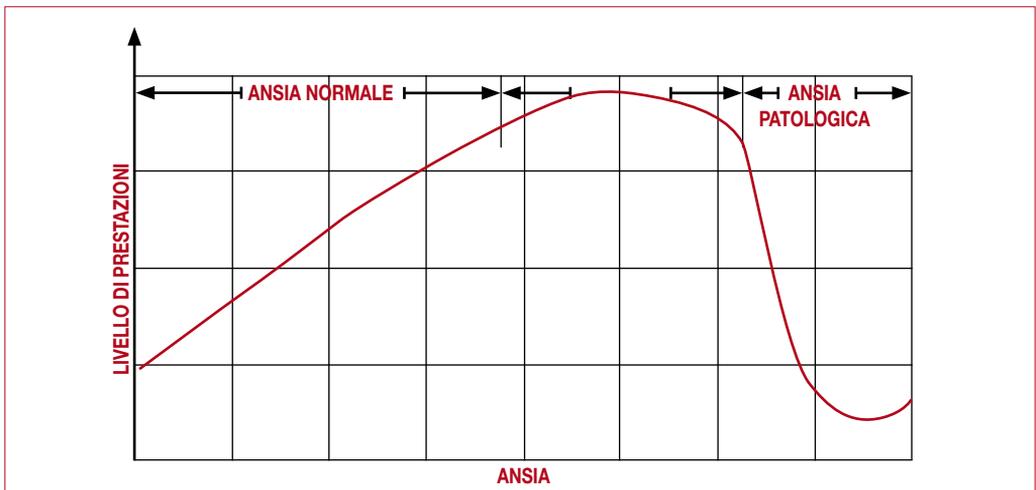


FIGURA 1

Correlazione tra ansia e prestazioni. Legge di Yerkes-Dodson ¹.

senti un abuso, spiegabile nell'ambito di una relazione medico-paziente carica di equivoci e poco terapeutica. Da un lato ci sono pazienti sempre meno in grado di reggere al continuo aumento di richieste di prestazioni da parte della società che li circonda e che hanno fatto proprio un modello miracolistico di medicina da cui si aspettano una risposta a ogni loro esigenza o difficoltà. Dall'altro lato ci sono medici sull'orlo del *burn-out*, che si sentono sempre più impotenti di fronte a molte domande di aiuto e che finiscono per prescrivere un ansiolitico soprattutto per sedare la propria ansia davanti a pazienti ai quali non sanno più cosa dire, né cosa dare come risposta.

Possiamo quindi concludere questa breve introduzione ricordando la grande importanza per noi medici di non dare risposte frettolose e precostituite a tutti i pazienti che lamentano sintomi d'ansia.

L'attenzione per gli aspetti relazionali del nostro lavoro e la nostra capacità di ascolto saranno determinanti per capire qualcosa del paziente che si rivolge a noi.

Taluni avranno magari solo bisogno di sentirsi spiegare che l'ansia (inquadrando il discorso in un'ottica evoluzionistica) fa parte della vita e non è necessariamente sempre un fenomeno patologico.

Altri invece risulteranno affetti da un vero e proprio disturbo d'ansia ed avranno bisogno di cure sia psicologiche che farmacologiche; le cure psicologiche in alcuni casi potranno essere rappresentate dalla nostra capacità di avere un atteggiamento psicoterapico e, quindi, non dovranno per forza consistere nel delegare a qualcun altro un vero e proprio intervento psicoterapico; le cure farmacologiche invece potranno essere in molti casi realizzate con l'uso di uno dei diversi antidepressivi che esplicano la loro attività anche nei disturbi d'ansia, lasciando agli ansiolitici un ruolo di secondo piano e possibilmente solo al bisogno.

Paolo Carbonatto

Bibliografia

- ¹ Yerkes RM, Dodson JD. *The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation*. J Comp Neurol Psychol 1908;18:459-82.

I disturbi d'ansia rappresentano il tipo più comune di patologia psichiatrica, con una incidenza del 18,1% ed una *prevalenza*, nel corso della vita, del 28,8%¹. Tuttavia solamente il 37% dei pazienti con disturbi d'ansia ricorre ad una qualche forma di assistenza sanitaria, chiedendo per lo più aiuto ai Medici di Famiglia (24,3%), piuttosto che agli Psichiatri (13%)². Tali dati dimostrano come, in molti soggetti, l'ansia venga vissuta più come una caratteristica del proprio modo di essere piuttosto che come una patologia. Solo quando, nel continuum fra ansia normale e patologica, si supera una soglia oltre la quale si manifesta una limitazione funzionale, o una compromissione invalidante della qualità di vita, la richiesta di intervento terapeutico diviene impellente.

Tale dato clinico è sotteso da un insieme di complessi aspetti psicobiologici, di seguito trattati, che risultano strettamente collegati agli aspetti terapeutici che saranno affrontati in un altro volume.

Il termine *ansia* definisce uno stato psicofisico caratterizzato da una sensazione di apprensione, di incertezza, di paura e di allarme con anticipazione di eventi negativi mal definiti, verso i quali il soggetto si sente indifeso e impotente. Essa riconosce manifestazioni proprie della sfera psichica e somatica, associandosi a modificazioni biologiche, con coinvolgimento di diversi sistemi (neuro-trasmittitoriali, neuroendocrini, immunitari, neuropeptidici, ecc.). Alla sintomatologia emotiva si accompagnano sintomi neurovegetativi, rappresentati da aumento della sudorazione, tachicardia, tensione muscolare, aumento della pressione arteriosa, tremori, tachipnea, midriasi, disturbi degli apparati digerente e genitourinario, ecc.

A differenza della *paura*, che rappresenta una risposta emotiva ad una minaccia reale, l'ansia risulta talora priva dell'oggetto scatenante, oppure questo non è chiaramente riconosciuto come tale dal soggetto. Tuttavia questa distinzione teorica non è sempre applicabile: una situazione esterna, realmente pericolosa, può evocare pulsioni istintuali che producono ansia. L'ansia, in realtà, è una *manifestazione fisiologica*, un meccanismo innato che permette di affrontare, con un adeguato aumento delle prestazioni di vigilanza, attenzione e con la messa in atto di una risposta biologica di attacco o fuga, un eventuale pericolo futuro: a tal fine può anticipare la percezione del pericolo prima che questo sia chiaramente identificato.

Lo stato ansioso è suscettibile di modificazioni che dipendono strettamente dal livello di apprendimento e di esperienza del soggetto. L'ansia svolge, quindi, una *funzione di adattamento* all'ambiente, migliorando le prestazioni nei confronti di situazioni di emergenza: in una prima fase quindi, all'incrementarsi del livello d'ansia, le prestazioni dell'individuo migliorano; se tuttavia i livelli d'ansia continuano a crescere la risposta

prestazionale (fisica, emozionale, cognitiva) viene a decrementarsi e diventa disfunzionale.

In tal senso, un concetto fondamentale, sotteso alla comprensione di ansia e paura è rappresentato dal cosiddetto “stimolo incondizionato”: se un bambino che gioca tranquillamente con un topino viene contemporaneamente stimolato con un importante rumore, che ne induce il pianto per lo spavento, in seguito, anche la sola esposizione al gioco con il topino comporterà una “risposta condizionata” di paura. Quindi, anche se la risposta di paura ha evolutivamente un significato di protezione da potenziali pericoli, tale fenomeno può divenire disadattivo, quando stimoli incondizionati inducono reazioni apparentemente immotivate di ansia e paura ^{3,4}.

In altri termini, la condizione ansiosa diviene patologica quando tale meccanismo di adattamento e protezione diviene disfunzionale e l'ansia realizza una risposta inadeguata o irrealistica verso preoccupazioni relative all'esistenza. In tal caso, invece di favorire l'adattamento della persona all'ambiente, lo peggiora e rende necessario un intervento terapeutico.

L'ansia può essere un sintomo che si ritrova in numerosi disturbi di interesse psichiatrico e medico.

In altri casi, diviene il quadro predominante del contesto clinico, con conseguente diagnosi di disturbi d'ansia. Secondo il DSM-IV TR ⁵, i disturbi d'ansia sono suddivisi in *disturbo di panico (PD) con e senza agorafobia*; *agorafobia senza storia di disturbo da attacchi di panico*; *disturbo d'ansia generalizzato (GAD)*; *fobia sociale*; *fobia specifica*; *disturbo ossessivo-compulsivo (OCD)*; *disturbo post-traumatico da stress (PTSD)*; *disturbo da stress acuto*; *disturbo d'ansia dovuto a condizioni mediche*; *disturbo d'ansia indotto da sostanze*.

La comprensione delle basi biologiche sottese alla paura, all'ansia ed ai disturbi correlati, nonostante non sia ancora del tutto completa, risulta notevolmente progredita, grazie agli sviluppi della genetica, della neurochimica, della psicofisiologia e delle tecniche di *neuroimaging*. In particolare, nello scorso decennio, un rilevante incremento riguardante la conoscenza delle basi neurobiologiche dell'ansia è derivato dallo studio delle componenti comportamentali della risposta di paura, con particolare riguardo alle nozioni riguardanti le vie neuroanatomiche sottese (amigdala, corteccia prefrontale, talamo ed ippocampo), nonché agli aspetti recettoriali e genetici che possono, almeno in parte, spiegare la diversa vulnerabilità individuale ai disturbi d'ansia ⁴.

CIRCUITI NEURONALI IMPLICATI NELLA MODULAZIONE DELL'ANSIA

L'ansia rappresenta una situazione psicofisica che comporta manifestazioni della sfera psichica e somatica, coinvolgendo complessi meccanismi e diversi circuiti neuronali. Sono state identificate diverse zone implicate nella modulazione dell'ansia, tra cui risultano più importanti il talamo, con funzione di collegamento primario tra i sistemi recettoriali esterocettivi e le aree corticali, per l'elaborazione dello stimolo ansiogeno; l'amigdala, responsabile dell'acquisizione e dell'espressione della paura condizionata, attraverso una via breve, automatica ed involontaria, ed una via lunga, che implica la processazione dello stimolo da parte della corteccia.

Le vie efferenti del circuito ansia-paura innescano una risposta autonoma, che coinvolge il sistema simpatico e parasimpatico, determinando sintomi somatici quali l'aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, sudorazione, piloerezione, dilatazione pupillare, urinari e gastrointestinali.

Il talamo svolge una funzione di collegamento primaria tra i sistemi sensoriali esterocettivi (uditivi, visivi, somatosensoriali), principali afferenze dei circuiti neuronali che determinano ansia e paura, e le aree sensoriali primarie della corteccia cerebrale, che proiettano l'input sensoriale alle aree adiacenti associative, per l'elaborazione integrata dello stimolo. Le aree associative corticali inviano quindi proiezioni a varie strutture cerebrali, come amigdala, corteccia entorinale, corteccia orbito-frontale e il giro del cingolo. Le afferenze viscerali non convergono sul talamo ed attivano il *locus coeruleus* e l'amigdala, sia attraverso connessioni dirette, sia attraverso vie mediate dal nucleo paraventricolare e dal nucleo del tratto solitario⁶. Dunque la maggior parte delle informazioni relative agli stimoli che inducono ansia e paura viene dapprima elaborata nella corteccia sensoriale e nelle aree associative, per essere trasferita alle strutture sottocorticali coinvolte nelle risposte affettive, comportamentali e somatiche.

L'amigdala è l'area del cervello responsabile dell'acquisizione ed espressione della paura condi-

zionata. La risposta di paura è particolarmente correlata a tre dei 13 nuclei dell'amigdala: il nucleo centrale (CA), il nucleo amigdaloidale laterale (LA) e quello basale (BA). Sono noti due circuiti: quello breve (*short loop*) che riceve gli stimoli dal talamo sensoriale e li trasmette al nucleo amigdaloidale laterale che, a sua volta li trasmette al nucleo centrale. Il circuito lungo (*long loop*) invia invece segnali al LA, da parte della corteccia sensoriale (SC), insula (INS) e corteccia prefrontale (PFC). Da tali aree vengono inviati segnali al tronco cerebrale (BS) ed all'ipotalamo (HYP), a cui consegue la risposta autonoma e comportamentale della paura (Fig. 1)^{7,8}.

L'amigdala quindi riceve dal talamo anche informazioni non elaborate. Essa rappresenta l'epicentro degli eventi coinvolti nella modulazione degli stati d'ansia, nell'animale come nell'uomo, con un ampio spettro di connessioni reciproche con le strutture corticali, limbiche, implicate nella risposta emozionale, cognitiva, autonoma ed endocrina allo stress. Le interazioni neuronali tra l'amigdala e le altre regioni corticali e sottocorticali

consentono la messa in atto di comportamenti di reazione al pericolo, dipendenti da molteplici variabili quali le caratteristiche biologiche dell'individuo, il suo temperamento, le pregresse esperienze, la contingente situazione emozionale, ecc. (Fig. 2).

In tal senso l'importanza del carico stressogeno di un evento risulta più correlato alla valutazione soggettiva di un individuo che alla realtà obiettiva dell'evento stesso^{7 9 10}. Una differente decodificazione corticale dello stressor influenzata dal contesto e dalle caratteristiche del singolo individuo, attiverà quindi la risposta emozionale a livello del lobo limbico e, da questa area, l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene: ne deriva una cascata di eventi finalizzati all'incremento della risposta neurovegetativa (es. aumento pressione arteriosa, frequenza cardiaca, dilatazione bronchiale, ecc.).

Un ruolo peculiare riscontrato nell'amigdala riguarda il contesto dell'*incertez-*

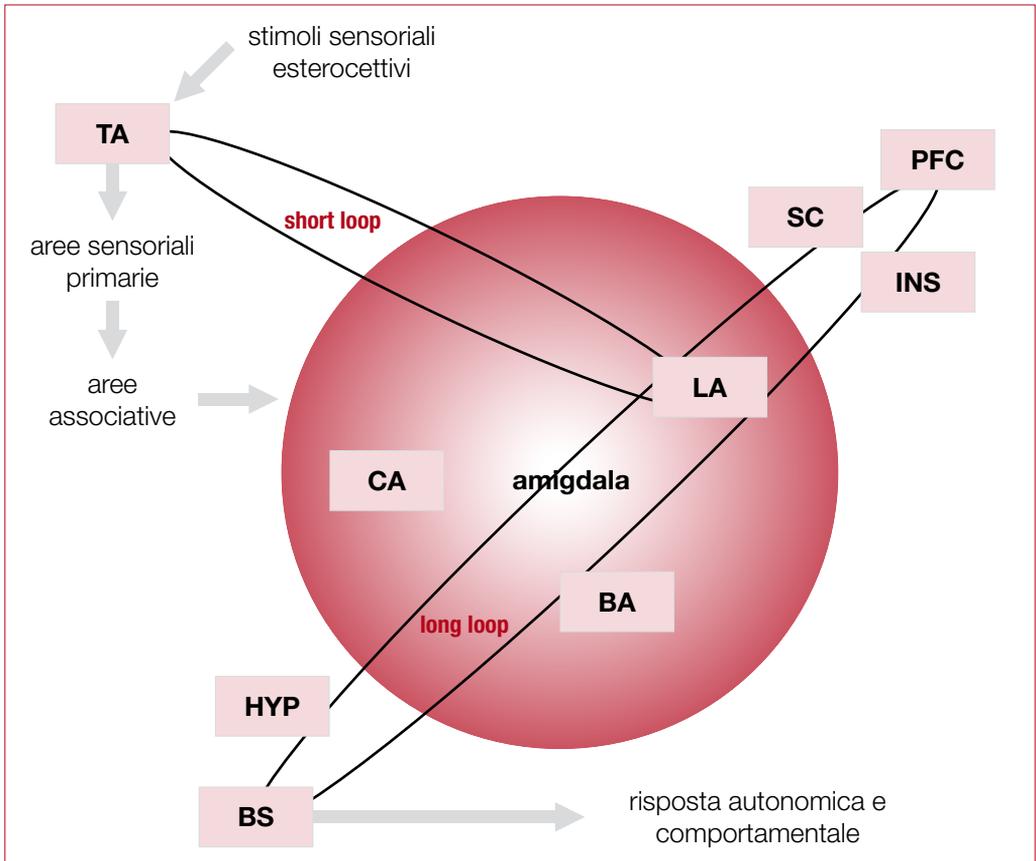


FIGURA 1.

Amigdala: short e long loop (vedi testo).

za, costruito che sta alla base di molti paradigmi d'ansia, soprattutto di quella anticipatoria. L'incertezza può essere attesa, in un contesto già percepito come a rischio, o manifestarsi come inattesa quando esiste una modificazione di un contesto precedentemente non preoccupante. Basti pensare a quanto pesi il senso di incertezza in un paziente oncologico che si presenti per un controllo nel contesto del follow-up della malattia attualmente silente. Sia studi animali che di *neuroimaging* umana hanno dimostrato come non solamente l'amigdala sia coinvolta nell'apprendimento dell'ansia e nella valutazione se uno stimolo risulti essere allarmante o pericoloso, ma anche venga attivata nelle fasi di incertezza o quando il livello di minaccia non risulti ben chiaro o non raggiunga un livello di paura esplicita ¹¹.

Inoltre, l'esposizione allo stress determina una modificazione dei sistemi neurotrasmettitoriali del Sistema Nervoso Centrale (SNC), in particolare della noradrenalina (NA), della serotonina (5-HT) e della dopamina (DA),

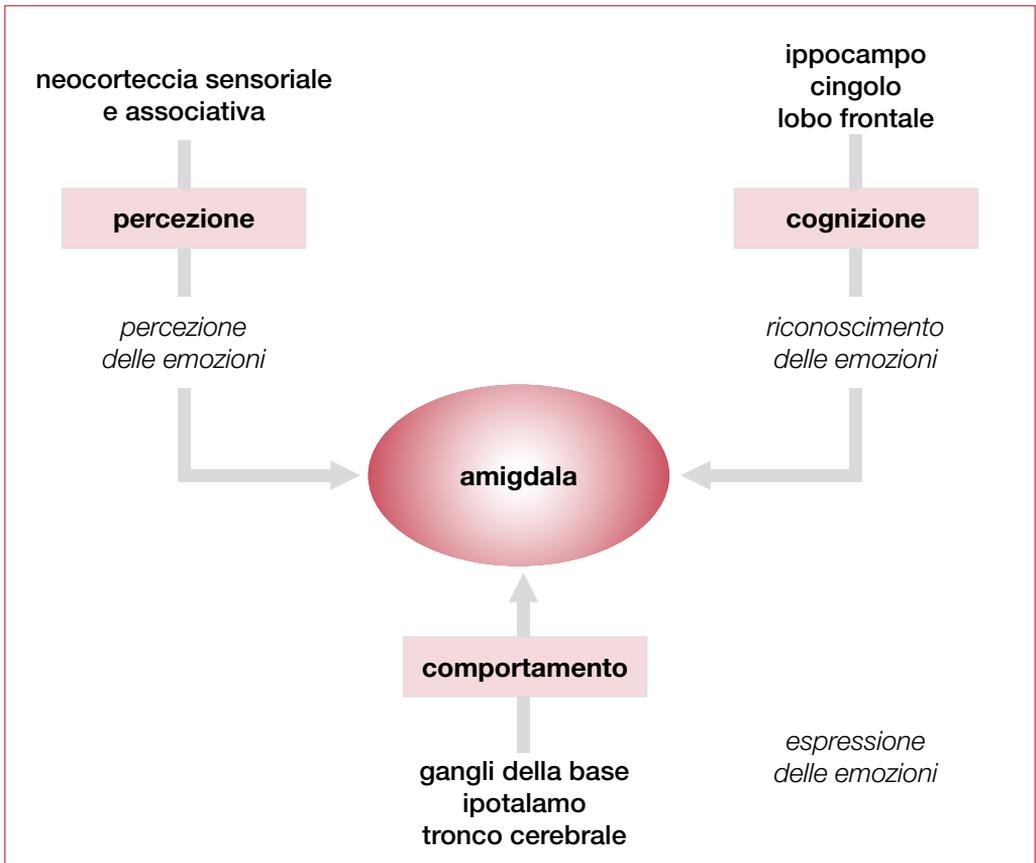


FIGURA 2.

Modulazione cognitiva e percettiva dell'amigdala sul comportamento emozionale.

oltre al coinvolgimento del sistema gabaergico, con riduzione della funzione inibitoria dell'acido γ -amino butirrico (GABA) e liberazione di sostanze endogene ad azione ansiogenica.

Le vie efferenti del circuito ansia-paura innescano una *risposta autonoma*, che coinvolge il sistema simpatico e parasimpatico (Fig. 3).

L'*attivazione simpatica*, mediata dalla stimolazione dell'ipotalamo da parte di amigdala e *locus coeruleus*, determina un aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, sudorazione, piloerezione e dilatazione pupillare ^{12 13}.

L'*attivazione parasimpatica*, le cui principali proiezioni sono rappresentate dai nervi vago e splancnico, mediata dall'ipotalamo, dal nucleo paraventricolare, dall'amigdala e dal *locus coeruleus*, può essere collegata ai sintomi viscerali associati all'ansia, come i disturbi gastrointestinali e genito-urinari ¹⁴.

Infine, il sistema nervoso centrale influenza direttamente e indirettamente, attraverso complesse interazioni neuroendocrine e neurotrasmettitoriali, il sistema immunitario (Fig. 3): la modulazione della immunosorveglianza può, allora, in determinate condizioni di esposizione a stress intenso e protratto, determinare una meiorpragia d'organo o di sistema, fino alla comparsa di una malattia organica ¹⁵.

L'evoluzione delle tecniche di biologia molecolare, ha inoltre consentito di evidenziare modificazioni nell'espressione dei fattori di crescita neuronali, in particolare del *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF), in corso di disturbi dell'umore e d'ansia ¹⁶.

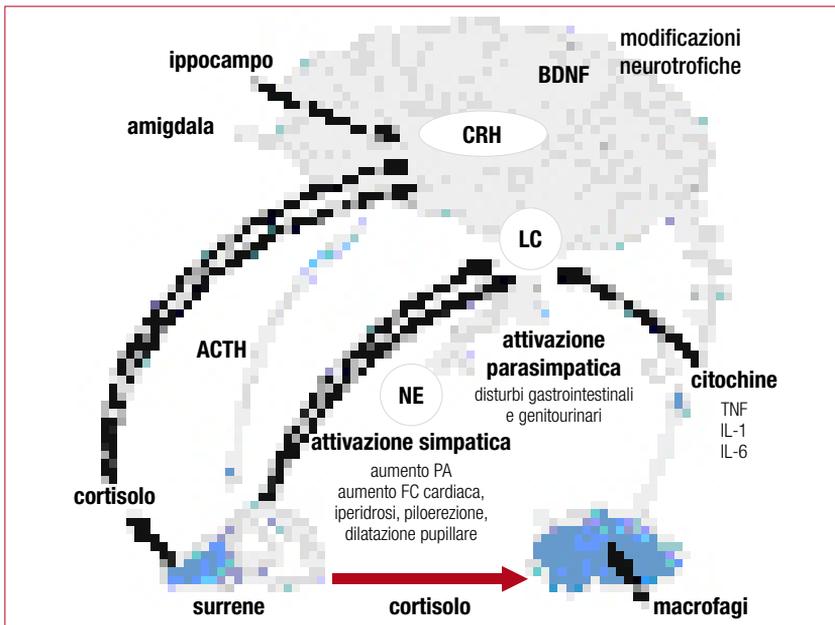


FIGURA 3.

Circuiti dello stress, attivazione simpatica, parasimpatica e risposta immunitaria.

Acido γ -amino butirrico (GABA)

Alla luce dell'importanza per la sopravvivenza dell'individuo di mantenere un'adeguata risposta agli eventi avversi, non deve stupire che siano implicati nel controllo dell'ansia diversi sistemi. Oltre ai più noti neurotrasmettitori, già da tempo associati alla modulazione dell'ansia, quali il GABA, l'acido glutammico, le monoamine, sono stati identificati diversi altri mediatori, come i neurosteroidi, alcuni ormoni (particolarmente associati all'attività dell'asse HPA) e le citochine, con conseguente azione sul sistema immunitario. Ancora non è chiara l'associazione tra alterazione dei fattori neurotrofici ed ansia, più ampiamente studiata nei confronti di stress cronico e depressione.

Il sistema GABAergico gioca un ruolo fondamentale nella regolazione dell'eccitabilità neuronale del sistema nervoso centrale (SNC) e svolge un'azione inibitoria molto vasta, modulando il rilascio di diversi mediatori ansiogenici, come glutammato, noradrenalina e dopamina, corticotropina (CRF) e colecistochinina (CCK) ¹⁷.

Le ben note proprietà ansiolitiche delle benzodiazepine, farmaci ad azione facilitante il GABA, sottolineano l'importanza di tale neurotrasmettitore nella fisiopatologia dei disturbi d'ansia.

La ridotta funzione GABAergica facilita l'attività eccitatoria dell'acido glutammico, mentre l'incremento della funzione GABAergica induce l'inibizione dello stimolo nervoso e la sedazione. Il GABA esercita un effetto inibitorio, sia a livello dei corpi cellulari

sia a livello sinaptico, sulle proiezioni corticolimbiche noradrenergiche e serotoninergiche, la cui iperattivazione è implicata nell'induzione degli stati d'ansia. Tuttavia, l'importanza di questo effetto inibitorio del GABA sulla trasmissione noradrenergica (*locus coeruleus*) e serotoninergica (nuclei del *raphe*), per quanto attiene alle proprietà ansiolitiche degli agenti GABAergici non risulta ancora chiara. L'azione ansiolitica del GABA si esplica inoltre attraverso l'inibizione postsinaptica delle vie noradrenergiche e serotoninergiche, a livello dell'ippocampo e di altre strutture limbiche ¹⁸.

Il neurotrasmettitore inibitorio GABA agisce a livello di una complessa struttura recettoriale che comprende recettori per il GABA e le benzodiazepine (BDZ) ed i canali del cloro (Fig. 4): i recettori per il GABA sono situati attorno al canale centrale del cloro e, in presenza del ligando specifico (il GABA), modulano la conduttanza a tale ione attraverso il canale, grazie ad un meccanismo di modificazione allosterica ¹⁹. Pertanto, quando una BDZ si lega al proprio sito recettoriale, adiacente al sito per il GABA, non accade nulla se contemporaneamente il GABA non risulta disponibile. Per contro, quando il GABA è presente, il legame di una BDZ al proprio sito allosterico produce un effetto facilitante sulla capacità del GABA di aumentare la conduttanza al cloro attraverso il canale. Sono state identificate negli anni differenti subunità di tale sito: l'azione del GABA è infatti mediata dalla presenza di due tipi di recettori, il recettore GABA-A, maggiormente espresso a livello del SNC, ed il recettore GABA-B.

I recettori GABA-A regolano la neurotrasmissione GABAergica controllando l'apertura dei canali del cloro e risultano composti da diverse subunità molecolari, variamente combinate tra loro, di cui la forma più comune è quella composta da subunità alfa, beta e gamma, presenti in rapporto stechiometrico 2, 2, 1.

I siti recettoriali per le BDZ, dei loro agonisti e antagonisti inversi, sono presenti sulle subunità alfa, mentre sulle subunità beta è presente il sito recettoriale per il GABA. Le subunità gamma risultano necessarie per formare il sito recettoriale per le benzodiazepine, dal momento che queste possono esercitare i loro effetti funzionali sul complesso recettoriale solo in presenza della subunità gamma.

L'assunzione a lungo termine di una BDZ determina una modificazione nella popolazione recettoriale corticolimbica, implicata nei meccanismi di tolleranza e dipendenza.

I risultati di questi studi pertanto, indicano un probabile coinvolgimento non solo di diversi sistemi neurotrasmettitoriali, ma sottolineano l'importanza del ruolo differenziato da parte di varie aree del SNC nella genesi o nel controllo della sintomatologia ansiosa²⁰.

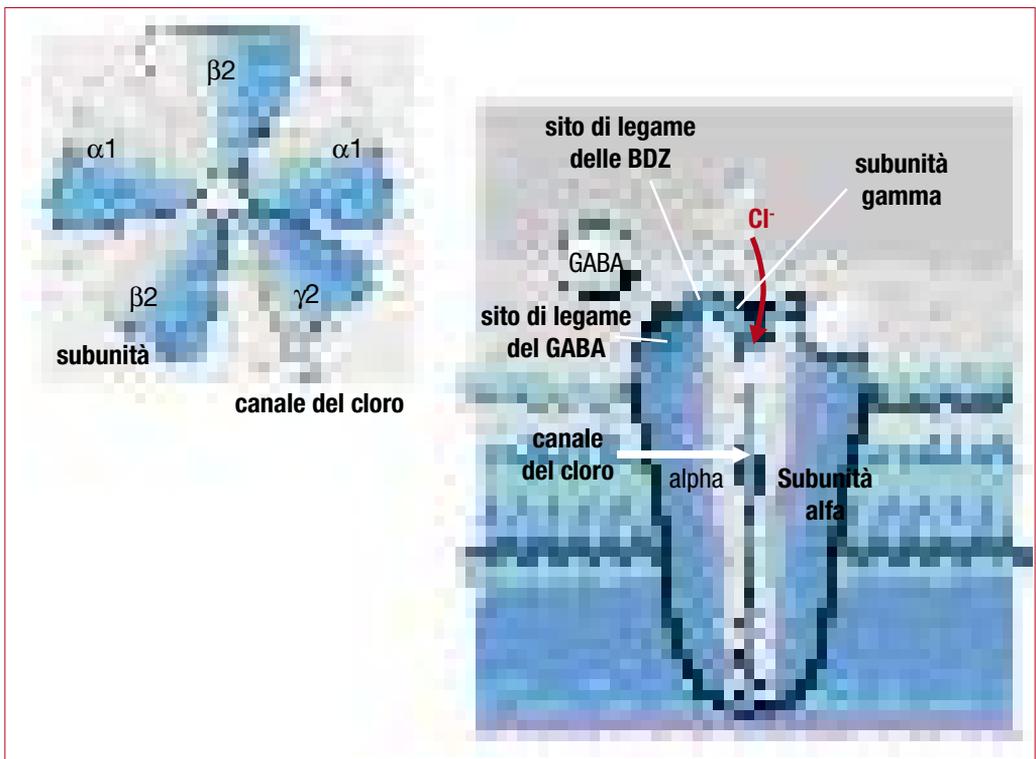


FIGURA 4.

Complesso recettoriale del GABA.

Neurotrasmettitori eccitatori

Molti studi hanno dimostrato che la situazione di *arousal* da una parte determina conseguenze ansiogeniche, dall'altra facilita la memoria. Parallelamente, l'inibizione dell'attività cerebrale, determinata ad esempio dal GABA e dai farmaci GABAergici, si correla a risposte ansiolitiche e a disfunzioni mesiche^{21 22}. In tal senso esistono importanti interazioni fra memoria e ansia, a cui è sottesa l'attività di peculiari sistemi trasmettitoriali, quali quello del glutammato e dell'acetilcolina.

Acido glutamico

Il glutammato, principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale dei mammiferi, svolge un ruolo prioritario nella risposta cognitiva ed emozionale agli stimoli ansiogeni, interagendo con i sistemi GABAergico e monoaminergici. La rete glutamatergica, ampiamente diffusa nelle regioni corticolimbiche, sostiene le funzioni associative della corteccia e dell'ippocampo, le funzioni di analisi del pericolo dell'amigdala, i sistemi motivazionali del proencefalo basale²³.

Inoltre, la neurotrasmissione glutamatergica esplica un'importante funzione nei meccanismi di plasticità centrale²⁴. L'esposizione a stress psicosociali e stimoli avversi si associa ad un incremento delle concentrazioni extracellulari di glutammato²⁵. Un'alterazione della trasmissione glutamatergica sembra implicata anche nella manifestazione di sintomi emozionali e mnesici, in diverse patologie neurologiche o psichiatriche, come ad esempio i disturbi d'ansia²⁶. Un'iperattività glutamatergica, associata a stress, può incrementare i livelli di calcio intracellulari e indurre danni neuronali, in particolare nell'ippocampo^{22 27}.

Tale stabilizzazione del danno neuronale, conseguente ai fenomeni di apoptosi in corso di stress cronico, patologia accumulante sia l'ansia che la depressione protratte, è imputabile sia a meccanismi glutamatergici, sia all'azione diretta dell'eccesso del cortisolo (vedi paragrafo *Iperfunzione HPA*) sui circuiti encefalici, specie ippocampali.

In tali condizioni il meccanismo patogenetico di tipo biopsicosociale (in cui accadimenti esistenziali favoriti da una predisposizione genica inducono le manifestazioni cliniche di ansia o depressione), a seguito della cronicizzazione di stress, ansia o depressione, richiedono livelli minori di stress ed accadimenti di minor impatto emotivo per scatenare le manifestazioni cliniche²⁸.

Il glutammato extracellulare viene rapidamente captato da almeno cinque classi di trasportatori, che svolgono un ruolo determinante nel complesso meccanismo di comunicazione tra terminali glutamatergici ed astrociti²⁹.

La scoperta di un trasportatore del glutammato in neuroni non glutamatergici, a livello delle proiezioni dopaminergiche dall'area tegmentale ventrale, serotoninergiche del nucleo del *raphe*, gli interneuroni colinergici striatali e GABAergici ippocampali e corticali ha portato a nuovi sviluppi nella ricerca sulla possibile funzione svolta da questo neurotrasmettitore nel controllo degli stati d'ansia.

L'ipotesi di un coinvolgimento del glutammato nel controllo dell'ansia (Fig. 5) è supportato dall'elevata densità dei recettori ionotropici NMDA del glutammato e della glicina nelle strutture corticolimbiche, dal suo ruolo a livello amigdaloideo nei processi cognitivi sottesi alla paura condizionata³⁰; dall'effetto modulatore sui sistemi monoaminergici²⁶, dalla sua azione facilitatoria nel rilascio del neuropeptide ansiogenico CRF³¹; dagli effetti comportamentali simili tra antagonisti del recettore glutamatergico e agonisti GABAergici³²; infine dall'evidenza della reciproca interazione tra benzodiazepine e recettori NMDA nella modulazione degli stati d'ansia³³.

Esistono inoltre, riguardo ai circuiti glutamatergici, importanti correlazioni fra intensità dello stimolo emozionale (ad esempio ansiogeno) e memorizzazione dello stesso, strettamente associati al concetto della *Long Term*

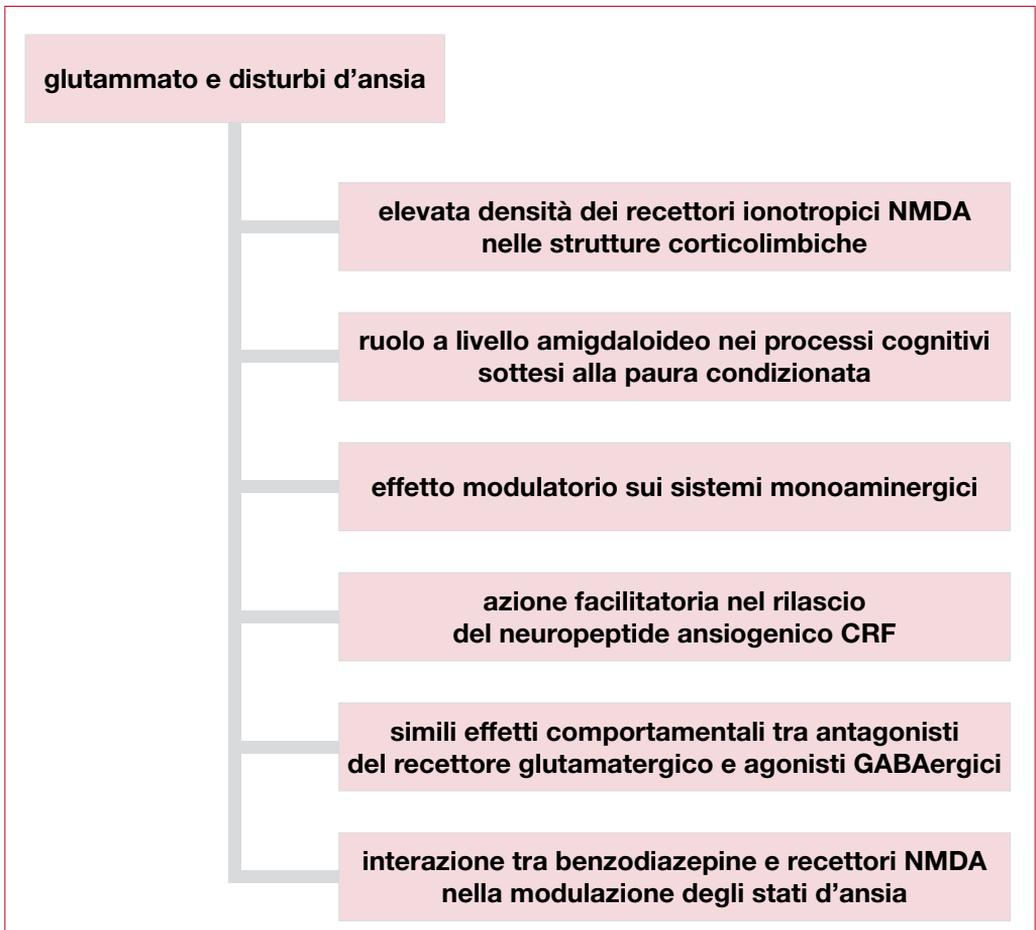


FIGURA 5.

Coinvolgimento del glutammato nel controllo dell'ansia.

Potentiation (LTP), fenomeno neurofisiologico, caratterizzato dal progressivo aumento dell'efficacia sinaptica, che segue ad una serie ripetuta di stimoli, particolarmente a livello delle aree ippocampali ³⁴.

La LTP, negli studi neurofisiologici, si ottiene attraverso adeguati stimoli ripetuti, oppure mediante un abbinamento. In quest'ultima situazione lo stimolo può essere isolato, ma abbinato ad una marcata sensibilizzazione del neurone. Un'altra importante proprietà della LTP è l'associatività, per cui uno stimolo debole può essere rafforzato da una forte stimolazione di gruppi neuronali adiacenti. Il meccanismo molecolare attraverso cui si struttura la LTP può essere così semplificato (Fig. 6): a livello della terminazione presinaptica viene rilasciato il neurotrasmettitore glutammato, con funzioni attivanti/eccitatorie, che può legarsi a due recettori, AMPA e NMDA,

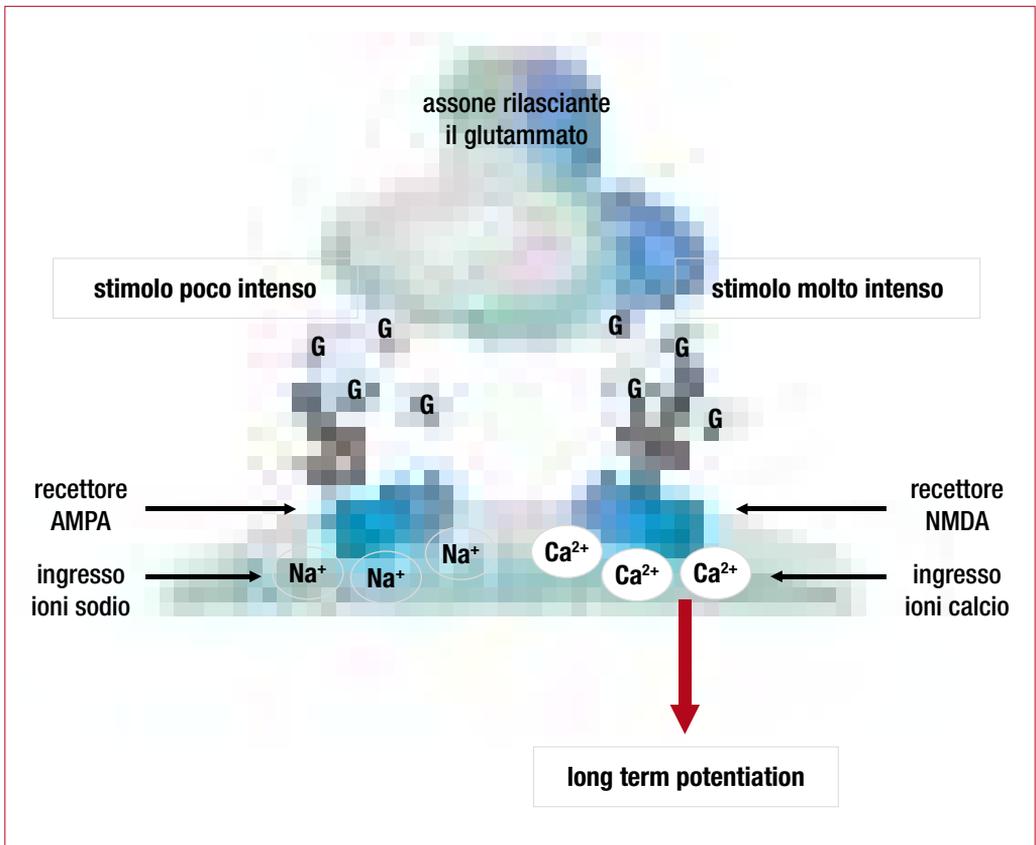


FIGURA 6.

Il meccanismo molecolare della Long Term Potentiation (LTP): a fronte di uno stimolo di bassa intensità vengono attivati solamente i recettori non-NMDA (ad es. i recettori AMPA), che funzionano mediante gli ioni sodio e lasciano una traccia debole. Quando lo stimolo è di elevata intensità vengono invece attivati i recettori NMDA, che, attraverso gli ioni calcio, determinano una risposta più intensa e duratura.

posti a livello del neurone postsinaptico. Quando lo stimolo non è particolarmente intenso il glutammato determina solo l'apertura dei canali non NMDA (es. AMPA), che consentono l'ingresso nel neurone degli ioni sodio (Na+). Quando lo stimolo raggiunge un'intensità adeguata, o viene rinforzato da altri neuroni, il glutammato determina l'apertura dei canali NMDA, che consentono l'ingresso nel neurone postsinaptico degli ioni calcio (Ca²⁺). Solamente il potente segnale degli ioni calcio, rispetto a quello debole del sodio, consente l'induzione del potenziamento a lungo termine (LTP). A fronte quindi di uno stimolo, ad esempio ansiogeno ed a forte intensità emozionale, ancor più se ripetuto nel tempo, l'evento lascia una traccia mnesica molto stabile che interviene, successivamente, nell'intensificare i meccanismi di ansia anticipatoria³⁵.

Acetilcolina

È da tempo noto come la trasmissione colinergica sia implicata nell'apprendimento e nella memoria, ma anche nella regolazione dell'ansia³⁶. Vari sottotipi di recettori colinergici possono giocare ruoli differenziati nell'interazione fra memoria ed ansia: studi animali hanno infatti dimostrato come topi geneticamente privati della subunità alfa4 del recettore nicotinico per l'acetilcolina presentino livelli di ansia e deficit mnesici superiori ai controlli³⁷. Un'alterazione degli stessi recettori è stata riscontrata in pazienti con malattie di Alzheimer e Parkinson che dimostravano alterazioni cognitive associate a marcati disturbi ansiosi³⁸.

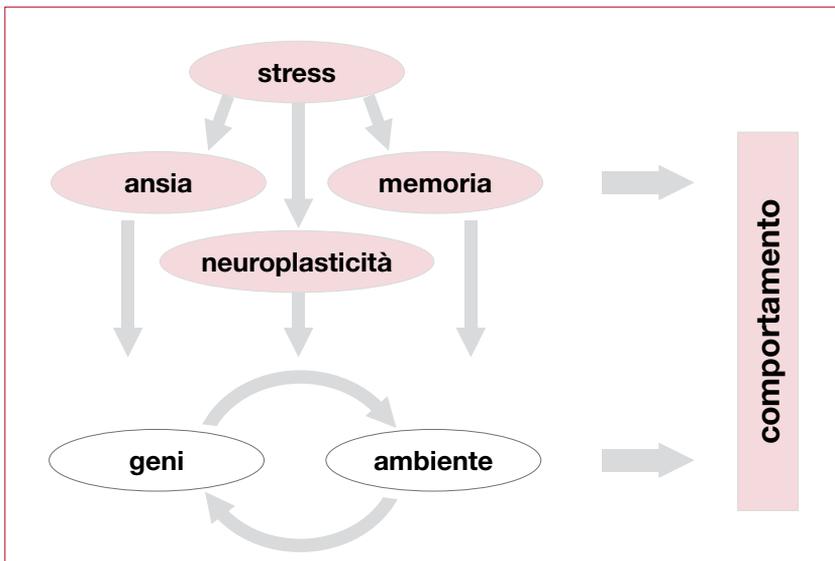


FIGURA 7.

Modulazioni fra stress, geni, ambiente e comportamento.

Le complesse modulazioni che reciprocamente si attivano fra meccanismi dello stress, ansia, neuroplasticità (vedi dopo) e memoria influenzano l'interazione fra geni ed ambiente che si esprime attraverso il comportamento (Fig. 7).

Monoamine

L'importante ampliamento della indicazione d'impiego degli antidepressivi ai vari disturbi d'ansia, con studi specialmente riguardanti le molecole ad azione serotoninergica e serotoninergica/noradrenergica, nasce dalla frequente osservazione clinica dell'associazione tra ansia e depressione, che ha indotto fin dagli anni '80 ad utilizzare gli antidepressivi nei disturbi d'ansia con buoni risultati, come confermato dall'evidenza della riduzione della sintomatologia ansiosa indipendentemente dall'effetto sulla sfera timica. Tali dati rafforzano l'ipotesi che, alla base delle manifestazioni ansiose, sia presente anche una disregolazione di serotonina e noradrenalina³⁹. In condizioni di stress acuto, viene indotto un aumento del rilascio di questi neurotrasmettitori, come risposta adattativa allo stress. Una esposizione cronica a fattori stressogeni, d'altro canto, determina una deplezione neurotrasmettitoriale, con conseguente up-regulation dei recettori post-sinaptici (Fig. 8).

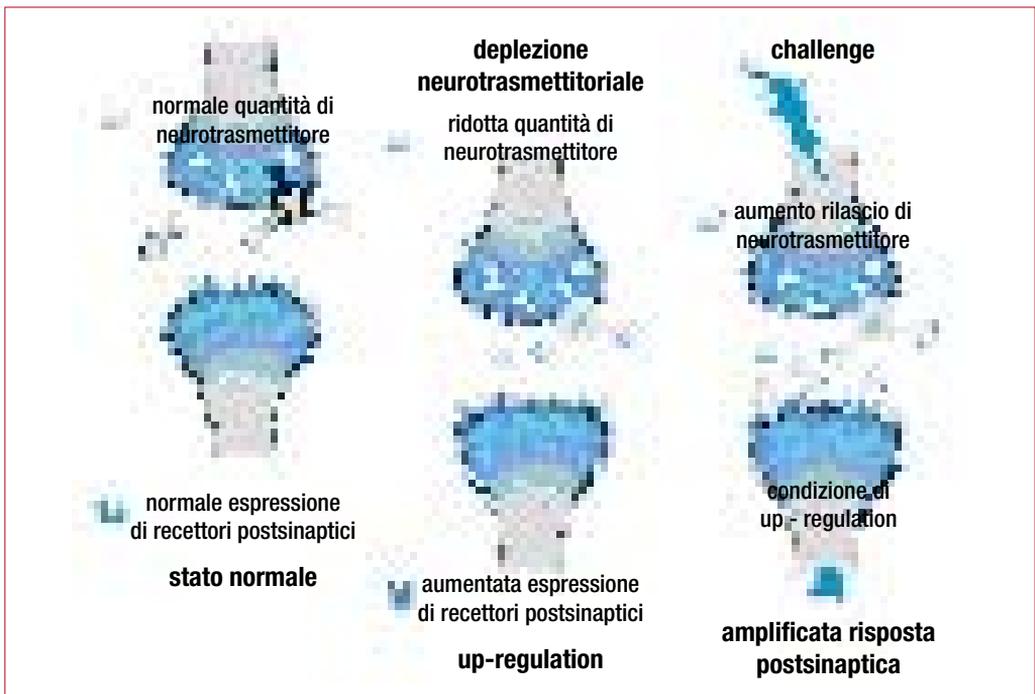


FIGURA 8.

Amplificata risposta allo stimolo ansigeno in condizioni di ansia cronica (vedi testo).

Quando, in tale condizione di up-regulation, quindi di sensibilizzazione post-sinaptica, giunge uno stimolo (ansigeno, depressogeno, stressogeno) che aumenti il rilascio di neurotrasmettitore, si determina una amplificazione dello stimolo stesso che si tramuta, sul versante clinico, in una ipersensibilità a tali stimoli e quindi ad una amplificazione emozionale e somatica degli stessi ³⁵.

Noradrenalina (NA)

L'esposizione a vari stimoli stressogeni determina un'attivazione del sistema noradrenergico, con aumento del turnover della noradrenalina a livello del *locus coeruleus*, dell'ipotalamo, dell'ippocampo, dell'amigdala e della corteccia cerebrale, anche in soggetti sani ¹⁸.

Nei disturbi d'ansia si osservano eccessiva reattività ed un cronico incremento del tono simpatico, correlabile per l'appunto ad un aumento della funzione noradrenergica. In pazienti con disturbo post-traumatico da stress e con disturbo di panico è stata evidenziata un'elevata eccitabilità del sistema nervoso simpatico, compatibile con l'ipotesi di un incremento della attività noradrenergica a livello centrale, in particolare a livello del *locus coeruleus* ⁴⁰. Inoltre, in soggetti affetti da PTSD, PD e fobie specifiche, si osserva una attenuazione dei sintomi correlati all'ipereccitabilità del sistema nervoso autonomo e dei pensieri intrusivi dopo assunzione di alcool, benzodiazepine o oppioidi, sostanze note per la loro azione inibitoria sul *firing* neuronale a livello del *locus coeruleus*, mentre con la cocaina si osserva un effetto opposto ⁶.

Gli studi che hanno valutato la funzionalità del sistema adrenergico in corso di disturbi d'ansia hanno evidenziato come la concentrazione plasmatica di noradrenalina e del metabolita 3-metossi-4-idrossifenilglicole (MHPG) risulti aumentata, mentre il numero dei recettori alfa-2-adrenergici è ridotto nei pazienti con disturbi d'ansia ⁴¹. Questi dati, completati dagli studi di stimolazione/inibizione farmacologica di tale sistema neurotrasmettitoriale (studi con clonidina e con yoimbina), evidenziano l'importanza della iperattivazione del sistema noradrenergico nella patogenesi del GAD e del PD ⁶.

Serotonina (5HT)

È ormai noto come il sistema serotoninergico e quello noradrenergico siano intimamente connessi, e che i neuroni serotoninergici esercitino un controllo tonico inibitorio sui neuroni del *locus coeruleus*, meccanismo che potrebbe essere alla base del controllo dei sintomi ansiosi da parte dei farmaci con spettro di azione serotoninergico, come ad esempio nel contesto del PD ⁴². Diversi studi sul possibile coinvolgimento della trasmissione serotoninergica nell'ansia, hanno evidenziato che, alla base dei possibili meccanismi fisiopatologici dell'ansia, sia presente un maggior coinvolgimento dei neuroni serotoninergici del sistema del rafe dorsale ⁴³. I dati anatomofisiologici indicano il coinvolgimento del *locus coeruleus*,

dell'amigdala e dell'ippocampo, alla base della genesi della risposta ansiosa. Nel GAD, ad esempio, è stato evidenziato che il comportamento appreso di difesa potrebbe essere determinato dall'attivazione in particolare del circuito ascendente dal nucleo dorsale del *raphe*, che raggiunge l'amigdala e la corteccia frontale ⁴⁴. Sempre a livello amigdaloidale, è stato osservato come una situazione di ansia acuta si correli ad un aumento del tono noradrenergico e serotonergico, mentre gli stessi neurotrasmettitori si riducono in situazioni di ansia cronica.

In tal senso, lo stress acuto determina una iperattivazione neuronale, tale da determinare, nel tempo, l'esaurimento funzionale del neurone. Questa situazione, che in acuto può caratterizzarsi per la *down-regulation* dei recettori post-sinaptici, si traduce, nel lungo termine in una riduzione della disponibilità di neurotrasmettitore a livello sinaptico, con la conseguente sensitivizzazione della membrana post-sinaptica (Fig. 7) ³⁵.

Relativamente all'ansia generalizzata occorre segnalare come, da parte di molti autori, l'effetto ansiolitico delle benzodiazepine sia stato posto in relazione alla loro capacità di modificare anche la neurotrasmissione serotonergica ⁴⁵.

Il coinvolgimento della serotonina nei meccanismi sottesi all'ansia, sembra confermato anche da un maggiore turnover del neurotrasmettitore, osservato ad esempio in pazienti con PD rispetto a controlli sani, con valori correlati in modo statisticamente significativo alla gravità dei sintomi e modificabili mediante la somministrazione cronica di SSRI ⁴⁶.

Dopamina (DA)

La relazione tra trasmissione dopaminergica e disturbi d'ansia appare complessa e scarsamente conosciuta, per la maggiore attenzione del suo ruolo patogenetico in disturbi quali la depressione, la schizofrenia, l'abuso di sostanze e la malattia di Parkinson ⁴⁷⁻⁴⁹. Questo orientamento della ricerca in ambito psichiatrico sembra curioso, dato il noto coinvolgimento delle vie dopaminergiche mesocorticali e mesolimbiche in risposta a stimoli stressogeni, nel controllo dell'umore ⁵⁰. Infatti, una appropriata risposta alla paura e allo stress sembra in parte dipendere dall'equilibrio della funzione dopaminergica nella corteccia frontale ⁵¹, come sottolineato anche dall'evidenza che i sintomi d'ansia si accompagnano comunemente a patologie in cui è chiaramente coinvolta una disregolazione di tale sistema.

Alcuni studi hanno osservato l'associazione tra la fobia sociale, particolarmente comune in pazienti con malattia di Parkinson, e la riduzione della trasmissione dopaminergica e dell'attività dei recettori della DA ⁴⁸. D'altra parte, soggetti con elevati livelli di ansia di tratto, particolarmente predisposti a sviluppare attacchi di panico, sembrano mostrare un incremento nell'attività centrale delle vie dopaminergiche ⁵². Alcuni studi sperimentali hanno evidenziato come la paura condizionata, l'ansia ed altri stressor siano in grado di elicitare l'attivazione delle vie dopaminergiche verso

l'amigdala e il *bed nucleus* della stria terminale⁵³, verso il nucleo *accumbens*^{54 55} e verso la corteccia frontale^{56 57}.

Come già riferito nel contesto dei circuiti psiconeurobiologici dell'ansia la dopamina riveste un ruolo differenziato per quanto attiene alla risposta comportamentale: ad esempio, mentre un incremento della DA limbica migliora il tono timico, ma può anche determinare fenomeni di attivazione, un incremento della dopamina a livello dei circuiti frontali, oltre a migliorare le prestazioni cognitive ed il disturbo dell'umore, favorisce l'attività inibitoria cortico-sottocorticale (Fig. 9).

Di tale lettura neurofisiologica si trova riscontro in varie situazioni cliniche, come ad esempio nell'azione di controllo comportamentale esercitata dagli psicostimolanti nelle sequele di traumi cranio encefalici⁵⁸, nel potenziamento terapeutico da parte degli antipsicotici atipici (aumentanti il rilascio di dopamina frontale) nel DOC (vedi paragrafo), ed anche nell'azione ansiolitica da parte di antidepressivi ad azione duale su noradrenalina e dopamina come il bupropione⁵⁹.

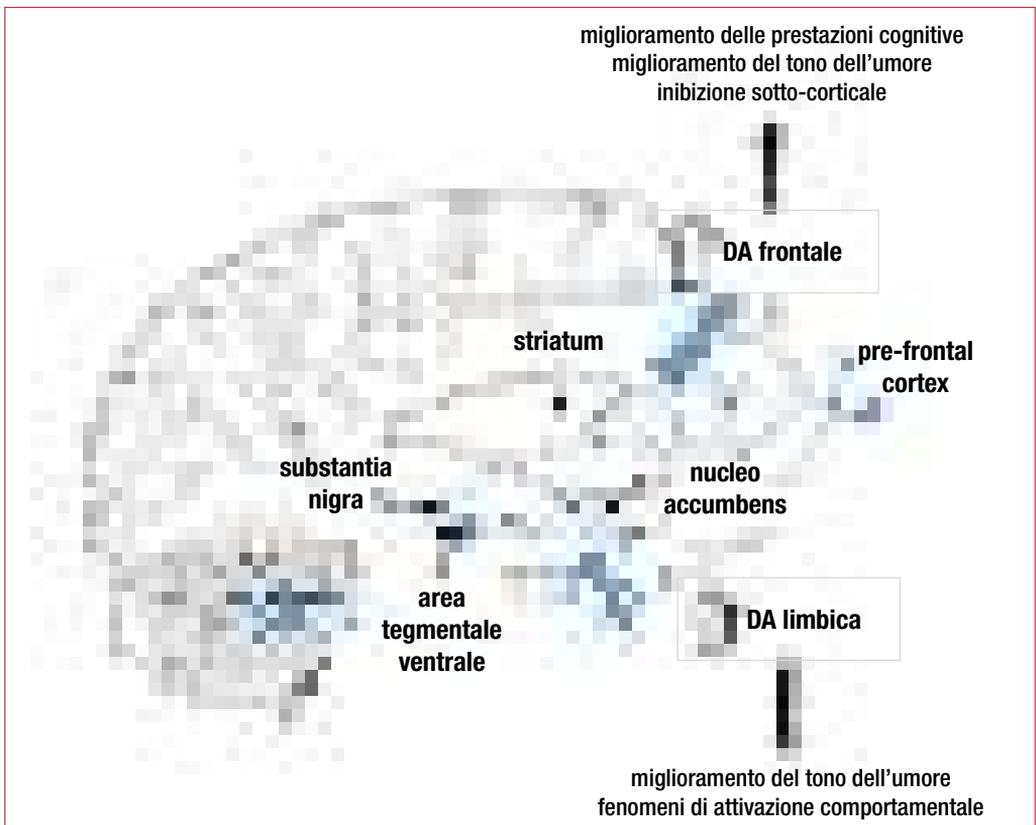


FIGURA 9.

Differenti meccanismi d'azione comportamentali della DA area correlati (vedi testo).

Neurosteroidi

Il termine neurosteroidi identifica una serie di molecole sintetizzate nelle cellule gliali e nei neuroni, a partire da colesterolo o altri precursori, che possono comportarsi come fattori di trascrizione nella regolazione dell'espressione genica, ma anche esercitare una azione modulatoria dell'eccitabilità neuronale attraverso meccanismi non genomici⁶⁰, interagendo con numerosi recettori, come quelli serotoninergici 5HT₃, della glicina di tipo A, nicotinici e muscarinici, dell'ossitocina e glutamatergici. Tuttavia, le proprietà ansiolitiche dei neurosteroidi sembrano implicare principalmente la modulazione positiva allosterica dei recettori GABA A.

La sintesi di neurosteroidi, principalmente *pregnenolone* e *allopregnenolone*, aumenta rapidamente in risposta a stimoli stressogeni e sembra finalizzata al mantenimento dell'omeostasi, contrastando gli effetti negativi dello stress acuto⁶¹.

La riduzione delle concentrazioni di tali sostanze è correlata ad elevati livelli di ansia e, d'altra parte, i neurosteroidi sembrano essere implicati nell'effetto ansiolitico del trattamento a lungo termine con SSRI ed altri psicofarmaci. Studi animali hanno riscontrato un aumento dell'allopregnenolone e del suo precursore in seguito a somministrazione di farmaci serotoninergici (paroxetina, fluoxetina, norfluoxetina), con un possibile ruolo nel controllo della sintomatologia ansiosa. Tale ipotesi è supportata dall'osservazione che la somministrazione di fluoxetina determina un incremento della concentrazione cerebrale di neurosteroidi e GABA, in parallelo ad un miglioramento dei sintomi emozionali, in donne durante la fase premenstruale. I risultati di studi animali sembrano indicare che l'effetto degli antidepressivi SSRI (ma anche SNRI ed antipsicotici atipici), sulla sintesi dell'allopregnenolone sia indipendente dall'effetto sul reuptake della serotonina, e che avvenga a livello dell'enzima di sintesi (Fig. 10)⁶²⁻⁶⁴.

La rilevanza clinica di tale azione nel contesto dell'impiego degli SSRI nei disturbi d'ansia è tale da far ipotizzare l'utilizzo, per gli SSRI, della definizione "SBSSs", cioè *Selective Brain Steroidogenic Stimulants*⁶⁵. Gli steroidi neuroattivi inoltre contrastano gli effetti ansiogeni del CRH e ne riducono l'espressione genica.

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)

Gli stimoli stressogeni sono in grado di evocare, attraverso la produzione ipotalamica dei vari fattori di rilascio (*releasing factors*), un aumento della produzione e della liberazione ipofisaria di varie tropine.

Tra le sostanze ipofisarie, maggiore importanza nella risposta allo stress appare avere, senza dubbio, il *corticotropin-releasing hormon* (CRH), un peptide che si trova in particolare nell'ipotalamo, ma anche in aree cerebrali extraipotalamiche, oltre che in numerosi siti periferici (placenta, cellule immunitarie, testicolo, neoplasie, ecc.).

Le variabili in grado di condizionare questa risposta sono la durata e la qualità dello stimolo, oltre alla valutazione cognitiva specifica per ogni in-

dividuo. La risposta può essere di breve durata (acuta) o, al contrario, persistere nel tempo (cronica).

L'attivazione del nucleo *paraventricolare dell'ipotalamo* (NPV), sulla base di input stressogeni (interni o esterni), mediati dai circuiti ipocampali (in specie limbico e amigdala), induce un aumento del CRH. A sua volta questo, in sinergia con la *vasopressina* (AVP), determina una maggiore secrezione dei peptidi derivati dalla pro-opiomelanocortina (POMC), cioè enkefaline, endorfine e ACTH (ormone adrenocorticotropo). Quest'ultimo stimola, a livello della corticale del surrene, un'aumentata produzione di glucocorticoidi, cioè degli "ormoni dello stress", principalmente rappresentati dal corticosterone nei roditori e dal *cortisolo* nell'uomo (Fig. 11).

In risposta a uno stimolo stressogeno, i glucocorticoidi esercitano risposte metaboliche molto estese, che comportano la mobilitazione delle risorse energetiche mirate all'adattamento alle situazioni di stress. Peraltro la sensibilità della corticale surrenale all'ACTH può anche essere modificata dall'innervazione simpatica della ghiandola.

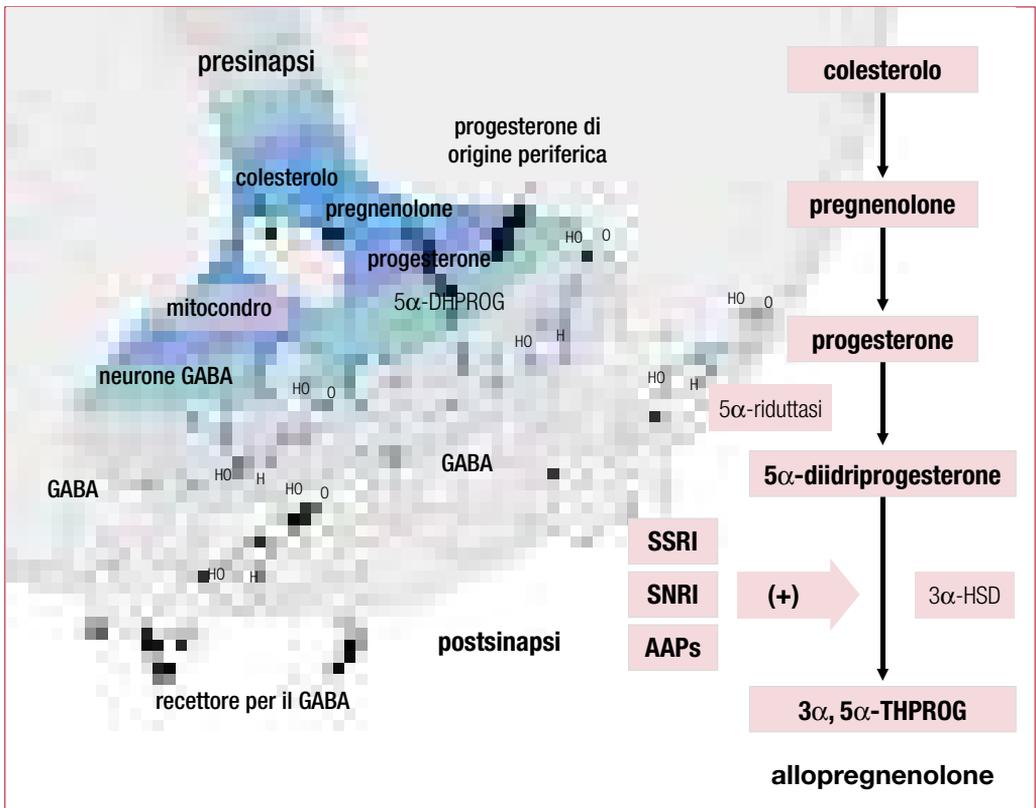


FIGURA 10.

Incremento di allopregnenolone, a potente azione GABAergica, per azione metabolica di antidepressivi e antipsicotici atipici (da Farrant et al., 2005, mod.)⁶⁶.

È stato osservato che, in condizioni normali, i recettori MR appaiono più diffusamente occupati, in contrasto con i recettori GR e pertanto si ipotizza che siano in grado di regolare l'attività basale dell'asse HPA. Quando i livelli di cortisolo si elevano, come nelle condizioni di stress, sono i recettori GR che risultano maggiormente occupati, e pertanto si assiste alla riduzione dell'attività dell'asse HPA. In sintesi, si evince che i recettori MR vengono attivati dai bassi livelli di cortisolo, mentre i GR dalle alte concentrazioni, permettendo così al cervello di rispondere in maniera appropriata alle modificazioni del cortisolo circolante ^{73 74}.

In caso di stimoli stressogeni di breve durata, con la riduzione del cortisolo circolante, presumibilmente per il diminuito rilascio di CRH limbico, aumenta la densità e si normalizza la sensibilità dei recettori per i glucocorticoidi.

In condizioni di stress cronico, l'ipercortisolismo risultante comporta una desensibilizzazione dei recettori che si traduce, a sua volta, in un malfunzionamento dell'intero asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con mantenimento della condizione di amplificata risposta allo stress.

Studi animali hanno evidenziato che l'infusione intraventricolare di CRH innesca una risposta d'ansia ¹⁰, mentre in specifiche condizioni sperimentali l'inibizione dei recettori CRH 1 nelle regioni limbiche ha un effetto ansiolitico ⁷⁵⁻⁷⁷. Inoltre, è stato osservato un miglioramento dei sintomi d'ansia in pazienti depressi, sottoposti a trattamento con un antagonista del recettore CRH1 ⁷⁸. Queste osservazioni suggeriscono che il CRH rivesta un ruolo importante nella modulazione dei comportamenti associati agli stati d'ansia ⁷⁹.

I disturbi d'ansia e depressivi sembrano condividere alcuni aspetti fisiopatologici, come sottolineato dalla frequente comorbidità tra le due patologie.

Poiché entrambi i disturbi comportano un adattamento disfunzionale a situazioni di stress, è stato ipotizzato che la disregolazione dell'asse HPA svolga un ruolo causale ⁸⁰. Tuttavia, gli studi svolti su pazienti affetti da disturbi d'ansia non hanno raggiunto risultati concordanti e definitivi. La maggior parte delle ricerche in pazienti con disturbo da attacchi di panico ha osservato normali concentrazioni basali plasmatiche di cortisolo e ACTH. Gli attacchi di panico, sia spontanei sia indotti da agenti panicogenici, come lattato e diossido di carbonio, non sembrano essere associati all'attivazione dell'asse HPA, diversamente da quanto avviene durante l'ansia anticipatoria ⁸¹. Gli studi sulla fobia sociale e sul disturbo d'ansia generalizzato, benché caratterizzati da alcuni limiti metodologici, non hanno evidenziato alterazioni significative della funzione dell'asse HPA. Alterazioni del CRH o dell'asse HPA sono state riscontrate più frequentemente in corso di disturbo post-traumatico da stress (PTSD) rispetto agli altri disturbi d'ansia.

È fondamentale ricordare l'azione comportamentale diretta del CRH che, nell'animale in condizioni di arousal moderato, è in grado, in modo dose-dipendente di esercitare un'attivazione comportamentale che si manife-

sta con un incremento dell'*arousal* e della vigilanza, nonché dell'attività locomotoria.

A dosi più elevate, o nell'animale stressato, il CRH esercita, sempre in modo dose-dipendente, effetti ansiogenici, del tutto analoghi a quelli osservati nell'uomo: aumento della frequenza cardiaca e respiratoria, incremento pressorio e dei livelli glicemici, riduzione dell'attività sessuale e dell'assunzione di cibo. Tali parametri sono peraltro associati a parallele modificazioni neurovegetative con attivazione simpatica ed inibizione parasimpatica ed incremento delle concentrazioni plasmatiche di noradrenalina, cortisolo ed ACTH (Fig. 11)^{82 83}.

Un altro dato di estrema importanza clinica è rappresentato dalla relazione esistente fra attività dell'asse HPA ed abitudine all'esposizione verso lo stesso stressor. Perché possa realizzarsi tale adattamento, l'asse HPA necessita di input sia dalle aree prefrontocorticali mediali che dal limbico. È importante, in tal senso, considerare che a livello della corteccia prefrontale mediale sono presenti recettori per il CRH (CRH tipo 1): il blocco di tali recettori inibisce significativamente la risposta dell'asse HPA allo stress, mentre l'attivazione degli stessi incrementa i comportamenti ansia correlati⁸³.

Sistema immunitario

L'associazione tra stress cronico ed alterazioni del sistema immunitario risulta ormai generalmente riconosciuta.

Come precedentemente descritto (Fig. 11), l'attivazione del nucleo paraventricolare (NPV) dell'ipotalamo, sulla base degli input stressogeni, induce un aumento di CRH che, in sinergia con vasopressina, determina una maggiore secrezione di ACTH.

Quest'ultimo, attraverso il conseguente ipercortisolismo, determina un'alterazione della risposta immunitaria, con riduzione del numero assoluto di cellule NK, alterazione del rapporto CD4/CD8, maggiori concentrazioni di neutrofili circolanti, ridotta proliferazione dei linfociti stimolata da mitogeni e fagocitosi dei neutrofili.

Lo stress è inoltre correlato ad un aumento dell'espressione di interleuchina-1 (IL-1), IL-6, *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) rilasciati dalle cellule della linea macrofago-monocitaria, con ridotta espressione di IL-2, interferon-γ (INF-γ) e *major histocompatibility complex* (MHC) di classe II, che si associano ad una ridotta attività delle cellule *natural killers* (NK) (Fig. 12).

Citochine

Le citochine, molecole già note per la loro azione immunitaria, sembrano possedere anche un effetto nella modulazione dell'attività neuronale in particolari aree cerebrali come l'amigdala, l'ippocampo, l'ipotalamo e la corteccia^{84 85}, potenziando l'attività delle vie monoaminergiche e del CRH, oltre ad interagire con i neuroni GABAergici⁸⁶. Queste osservazioni, unite alla spiccata risposta allo stress delle citochine a livello centrale e

periferico ed all'effetto facilitatorio sull'asse HPA ⁸⁷, hanno orientato l'interesse dei ricercatori su un loro possibile ruolo nella patogenesi dei disturbi affettivi ed ansiosi ^{86 88 89}.

Tuttavia, nonostante l'associazione tra disturbi depressivi ed alterazioni immunitarie sia ormai generalmente riconosciuta, non è stato ancora completamente chiarito il ruolo del sistema immunitario in altre patologie psichiatriche, quali i disturbi d'ansia. Studi animali hanno osservato una associazione tra sovraespressione di citochine, come l'IL-1 e l'IL-6, e comportamenti d'ansia, mentre la somministrazione di citochine esogene ha determinato un effetto ansiogenico nei roditori ⁸⁸. D'altra parte, studi sull'uomo hanno evidenziato un incremento delle concentrazioni plasmatiche di IL-1 in presenza di disturbi d'ansia ^{87 90}. Al contrario, alcune citochine mostrano un effetto di modulazione sugli stati ansiosi, come evidenziato dalla riduzione di TNF- α in soggetti con elevati livelli d'ansia e scarse capacità adattative in situazioni di stress ¹⁵ (Fig. 13).

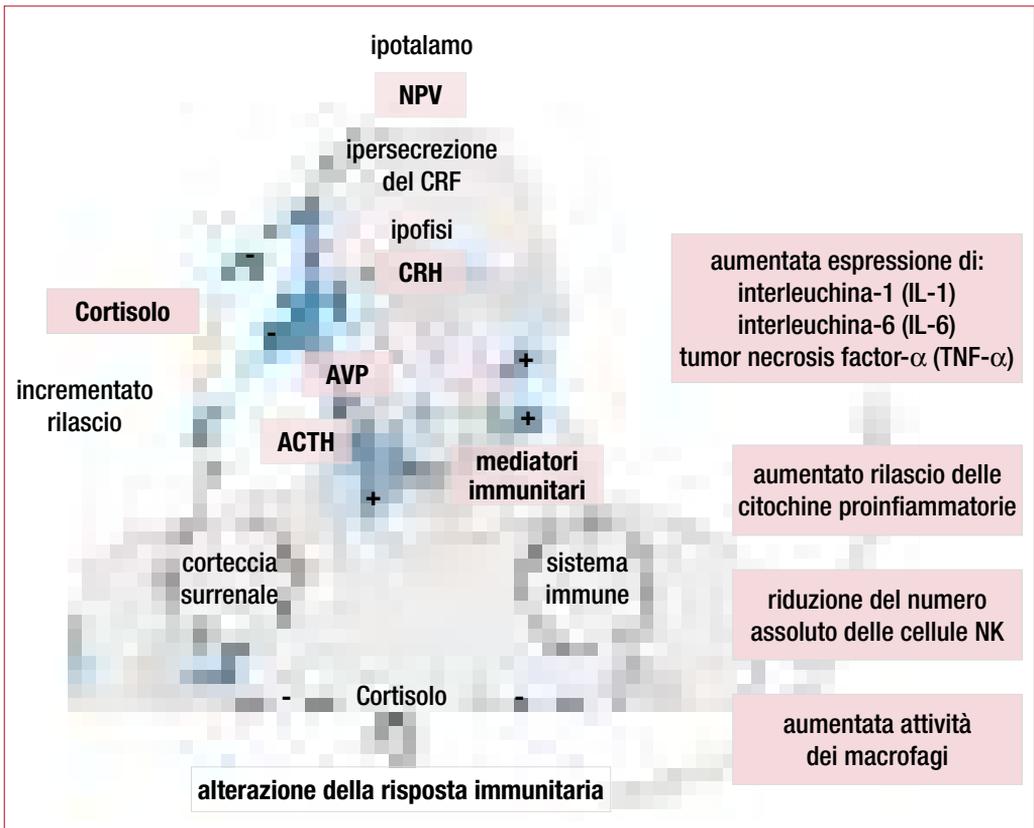


FIGURA 12.

Ipercortisolemia e conseguenze sulla risposta immunitaria.

Neurotrofine

Nell'animale da esperimento, paradigmi di stress acuto e cronico inducono una riduzione della proliferazione cellulare e della neurogenesi, come dimostrato dalla ridotta captazione di bromo-desossiridina (BrdU) marcata nelle cellule ippocampali⁹¹. È stato proposto da Sapolsky²⁷ e da McEwen⁶⁸ che gli effetti dello stress sulle cellule granulari del giro dentato possano essere messi in relazione all'ipersecrezione di glucocorticoidi e di corticosterone, oltre che all'iperproduzione di aminoacidi eccitatori. Tali alterazioni patologiche sembrano essere contrastate dalla somministrazione a lungo termine di antidepressivi, che amplifica l'espressione genica del *Brain-Derived Growth Factor* (BDNF) nell'ippocampo e nell'amigdala⁹² (Fig. 14).

L'azione dei farmaci sui fattori di crescita neuronali potrebbe essere coinvolta nell'efficacia del trattamento a lungo termine dei disturbi d'ansia, oltre che dei disturbi depressivi. Alcune evidenze suggeriscono infatti il possibile ruolo del BDNF nelle strutture limbiche: a livello ippocampale il BDNF agisce down-regolando i recettori GABA-A, modulando la trasmissione GABAergica^{93 94}; svolge un'azione facilitatoria dei sistemi

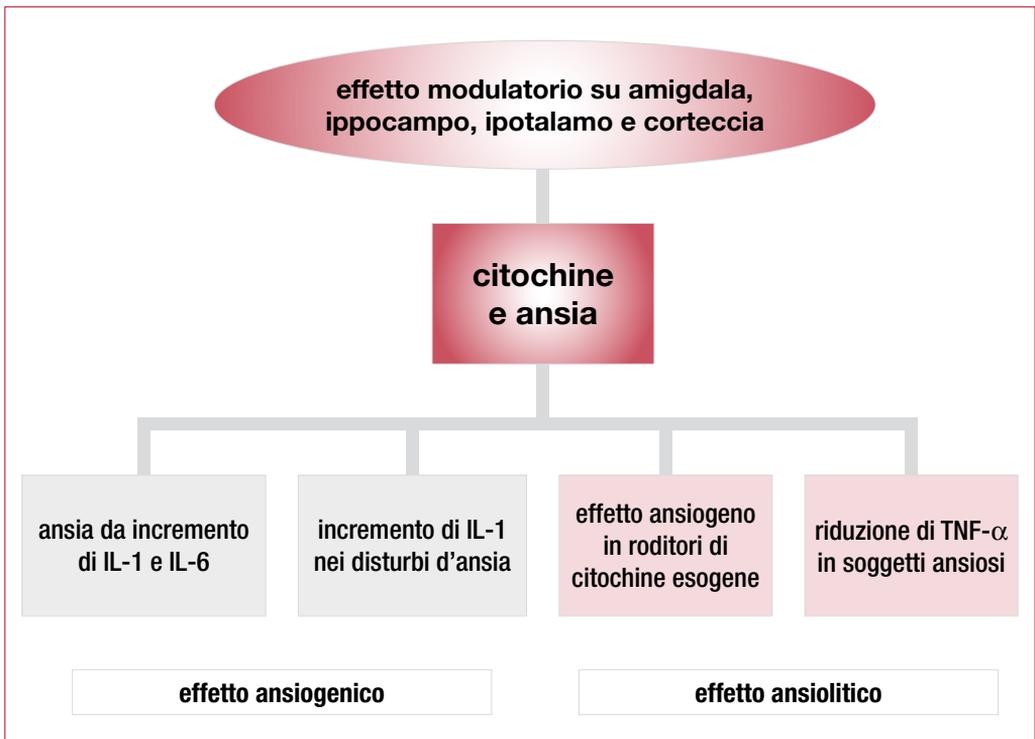


FIGURA 13.

Dati contrastanti su citochine e ansia.

serotoninergici e noradrenergici ⁹⁵, potenzialmente implicata nell'azione dei farmaci antidepressivi e, infine, aumenta il rilascio di glutammato a livello ippocampale ^{96 97}. Il ruolo del BDNF nei disturbi d'ansia non risulta tuttavia ancora chiaro.

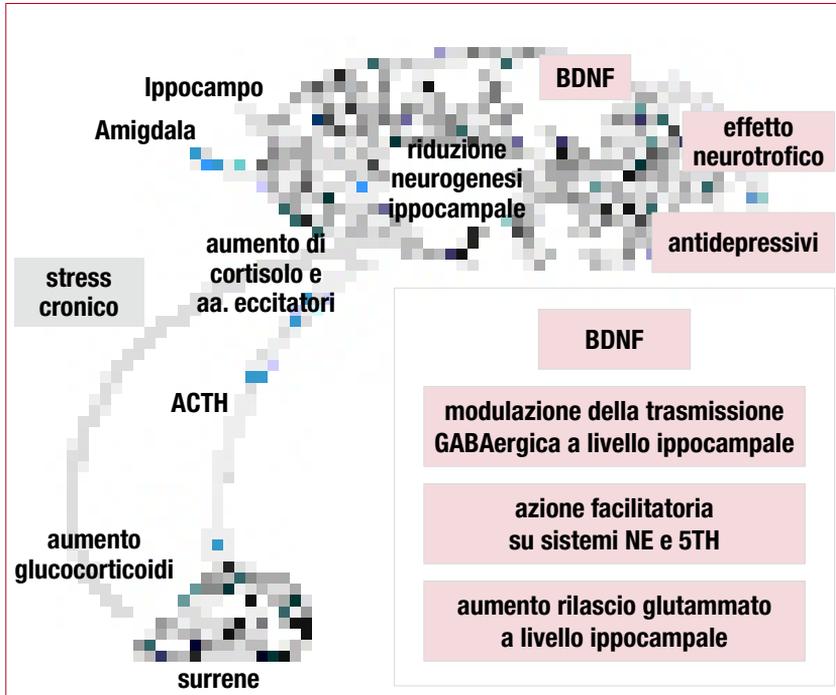


FIGURA 14.

Possibili meccanismi del BDNF nell'ansia.

Nella fisiopatologia dei disturbi d'ansia, sono state valutate possibili alterazioni relative ai circuiti implicati nella modulazione dell'ansia e della paura. In tali disturbi, studi animali e sull'uomo, hanno spesso osservato alterazioni a livello amigdaloido o ippocampale, in particolare nel disturbo di panico, della fobia sociale e del disturbo post-traumatico da stress. Nel disturbo di panico è stata ipotizzata inoltre la presenza di un'alterazione specifica a livello del sistema di allarme per il soffocamento e del sistema dell'equilibrio. In pazienti affetti da disturbo d'ansia generalizzato si è osservata specificamente una maggiore attivazione a livello della corteccia pre-frontale e della regione talamo-striatale in risposta a stimoli neutri. I disturbi d'ansia sembrano associarsi ad una disregolazione di vari sistemi neurotrasmettitoriali, in particolare della serotonina, dato confermato dalla buona efficacia terapeutica degli SSRI in questo ambito. I disturbi da ansia sociale ed il disturbo ossessivo-compulsivo sembrano inoltre associati specificamente ad alterazioni del sistema dopaminergico.

Nella fisiopatologia dei disturbi d'ansia è stata da tempo ipotizzata l'esistenza di un "circuito della paura" centrato sull'amigdala, che sarebbe il centro della regolazione delle risposte autonome e comportamentali legate alla paura, sulla base del suo fondamentale ruolo nell'attribuire un significato emotivo ad uno stimolo e nello sviluppo della memoria correlata ad una emozione ^{6 98-100}.

Un importante feedback all'amigdala, nel modulare la risposta ansiosa, proviene dalle aree prefronto-corticali: la corteccia prefrontale mediale risulta infatti in grado di attenuare le risposte di paura e di estinguere le risposte ad una paura condizionata da uno stimolo, in particolare informando l'amigdala quando la minaccia o il rischio sono terminati ¹⁰¹.

Anche l'ippocampo risulta coinvolto in tale circuito per il suo ruolo a riguardo dei meccanismi di condizionamento ¹⁰².

L'amigdala esercita una funzione di controllo ed attivazione su una vasta gamma di risposte emozionali e/o somatiche, interagendo con un'ampia serie di nuclei encefalici, ognuno modulante una specifica risposta psicofisiologica. Tali manifesta-

zioni d'ansia sono sintetizzate nella Figura 16.

Disturbo di panico

Le teorie biologiche sugli attacchi di panico suggeriscono l'esistenza di anomalie delle vie di trasmissione dell'impulso nervoso associate alla modulazione di stati di ansia normali e patologici, in particolare dei circuiti cerebrali implicati nelle risposte condizionate.

Nei decenni passati, le ipotesi eziologiche del disturbo, erano focalizzate su regioni del cervello come il *locus ceruleus* o i sistemi setto-ippocampali.

Attualmente, la ricerca ha rivolto l'attenzione sul ruolo dell'ippocampo e dell'*amigdala*, due nuclei del sistema limbico fondamentali nella formazione della memoria e le emozioni.

Studi su modelli animali ed umani hanno dimostrato il ruolo essenziale dell'amigdala nell'acquisizione della paura condizionata e nell'espressione delle risposte, innate o apprese, alla paura ¹⁰³.

Un modello del cervello emotivo descrive due percorsi paralleli che tra-

sportano l'informazione all'amigdala (Fig. 15). La *via talamo-amigdaloidea*, automatica ed involontaria, ha un'azione mediata da una singola sinapsi, con proiezioni che vanno direttamente dal talamo sensorio all'amigdala senza il coinvolgimento della neocorteccia⁷. Tale circuito risulta coinvolto nell'identificazione di pericoli potenziali e trasmette immediatamente le informazioni all'amigdala, con conseguente risposta di lotta o fuga. Tale meccanismo, assicurando una risposta rapida alla minaccia, piuttosto che una valutazione accurata del potenziale pericolo, risulta vantaggioso per la sopravvivenza.

L'altra via di trasmissione, ossia la *via cortico-amigdaloidea*, più lenta, implica la processazione dello stimolo da parte della corteccia, consentendo la definizione particolareggiata dello stimolo stesso e del suo significato, mediante un'analisi approfondita delle sue caratteristiche.

I maggiori dati a sostegno dell'esistenza di una reazione non cosciente alla paura derivano da studi su modelli animali, in cui è stato dimostrato come una risposta condizionata possa essere indotta anche in soggetti con lesione corticale.

In caso di lesioni a livello amigdaloideo, d'altra parte, sono compromessi diversi ambiti della risposta condizionata, come ad esempio la possibilità di riconoscere espressioni facciali spaventose¹⁰⁴. Inoltre, la stimolazione elettrica diretta dell'amigdala ha dimostrato di poter scatenare reazioni di paura e di panico.

Questi esperimenti hanno anche verificato come l'elaborazione e l'interpretazione degli stimoli, associate alle risposte condizionate ed alla memoria delle informazioni ricevute, coinvolgano le proiezioni che dalla cor-

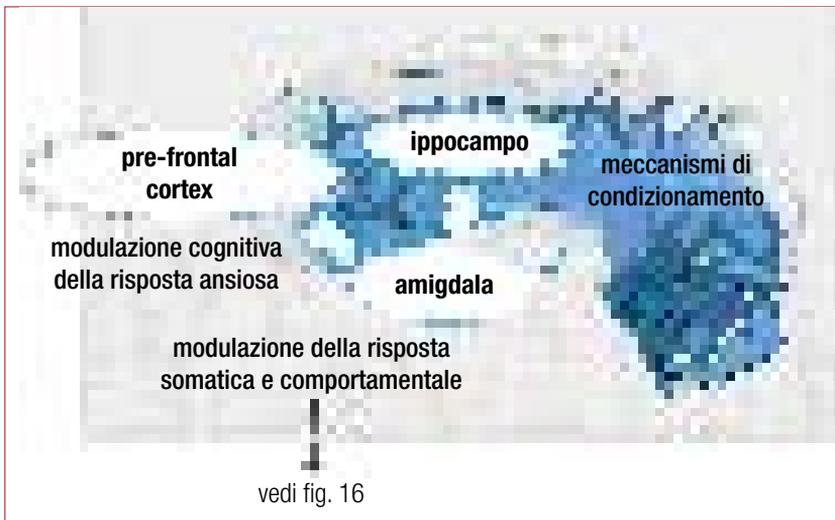


FIGURA 15.

Il "circuito della paura" e le principali aree coinvolte.

teccia vanno all'amigdala e all'ippocampo ¹⁷.

Una conferma dell'importante funzione dell'amigdala nel controllo della paura e dell'ansia è rappresentata dalla sindrome di Urbach-Wiethe, una rara patologia autosomica recessiva caratterizzata da anomale calcificazioni (pelle, gola, amigdala) a seguito della quale il soggetto si trova nella condizione di una sorta di incapacità a provare paura. Tali individui non risultano in grado di riconoscere sul volto degli altri l'espressione della paura, mentre distinguono la mimica delle altre emozioni ¹⁰⁵.

Queste strutture sono sottoposte al controllo da parte della *corteccia mediale prefrontale*, in particolare del *giro cingolato anteriore* che, esercitando un effetto inibitorio sul circuito dell'amigdala, favorisce l'estinzione degli stimoli fobici, senza però cancellare completamente i ricordi emo-

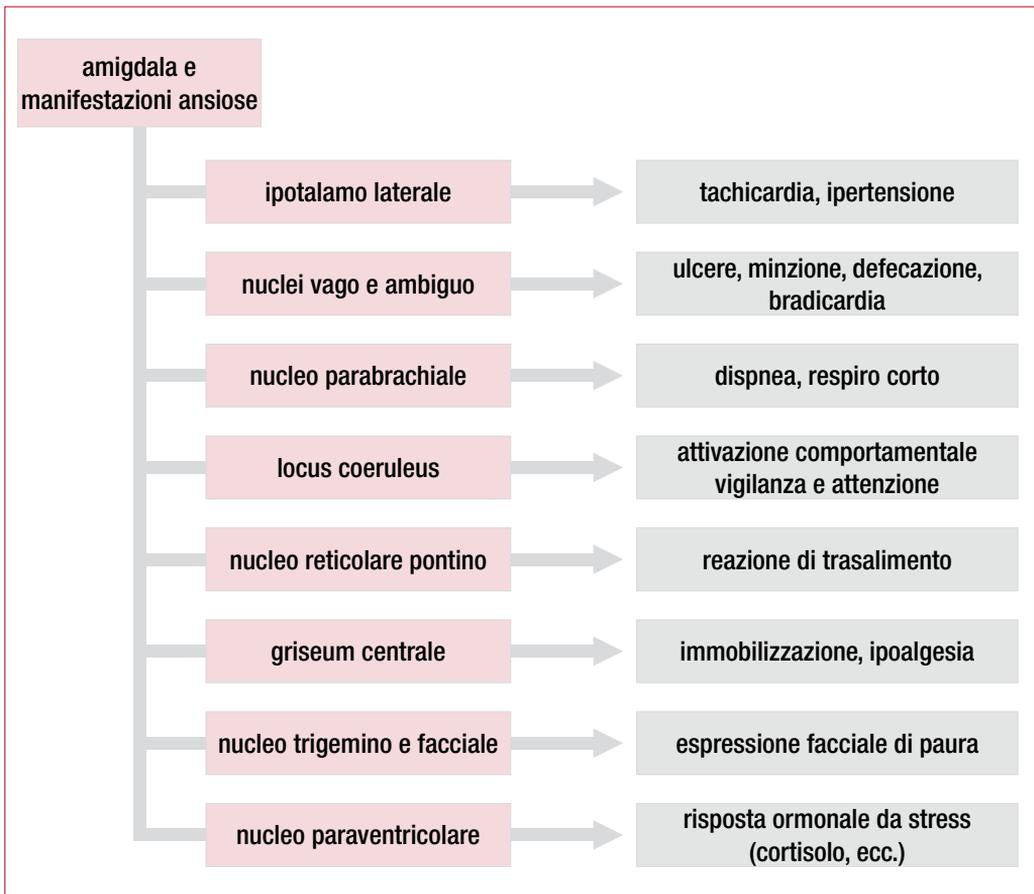


FIGURA 16.

Azione multisistemica dell'amigdala nella modulazione della risposta emozionale e somatica dell'ansia (da Perna, 2005, mod.) ¹⁰⁶.

tivi legati allo stimolo. Essi pertanto rimangono “in memoria” e possono riemergere in svariate circostanze in cui il controllo corticale prefrontale diminuisce ¹⁰⁷.

Inoltre, l'amigdala riceve informazioni, riguardanti la possibile pericolosità di uno stimolo, dalla corteccia sensoriale, direttamente o attraverso il talamo sensorio (Fig. 17).

Tali informazioni giungono all'amigdala laterale, vengono processate e poi inviate al nucleo centrale. Dal nucleo centrale partono delle proiezioni dirette ai diversi sistemi cerebrali che determinano le risposte fisiologiche e comportamentali alla paura. Le proiezioni a differenti regioni dell'ipotalamo attivano il sistema nervoso simpatico e inducono il rilascio di ormoni stressori, come il fattore di rilascio di corticotropina (CRF). La produzione di tale fattore nel nucleo paraventricolare dell'ipotalamo attiva un processo a cascata che porta al rilascio di glucocorticoidi da parte della corteccia surrenale ¹⁰⁸.

Dal nucleo centrale partono anche proiezioni nervose che raggiungono diverse parti della *sostanza grigia periacqueduttale*, responsabili delle risposte comportamentali, dell'immobilizzazione posturale e dell'ipoalgesia associate alla paura. In pazienti epilettici, la stimolazione diretta di tale area cerebrale provoca una sintomatologia pressoché sovrapponibile ai disturbi da panico ¹⁰⁹. Inoltre, l'amigdala è connessa anche al *nucleo pa-*

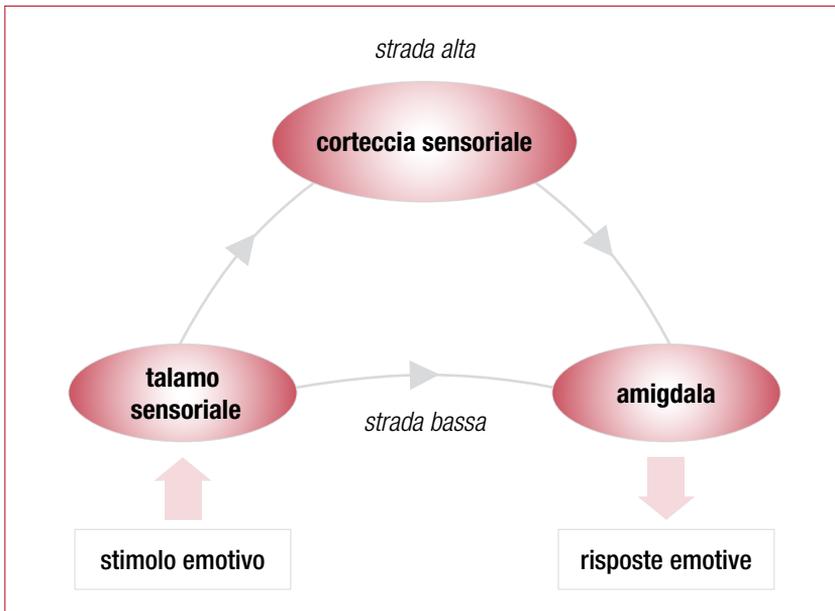


FIGURA 17.

La “via alta e bassa” dell'amigdala.

rabrachiale, ipotesi sostenuta dall'irregolarità della respirazione durante gli attacchi di panico.

Le proiezioni dall'amigdala all'ipotalamo, quindi, seguono due percorsi principali: l'ipotalamo laterale, che provoca un'attivazione simpatica, e il nucleo periventricolare che induce un'attivazione dell'asse ipotalamo-pituitaria-surrenalica (Figg. 16, 18).

Gli *attacchi di panico* possono essere presenti in tutti i disturbi d'ansia, ma nel disturbo da attacchi di panico essi sono caratteristicamente spontanei.

Nel 1993, Klein ha avanzato l'ipotesi che l'attacco di panico spontaneo sia espressione di un erroneo segnale di mancanza di aria, legato ad un'altezzazione di uno specifico *sistema di allarme per il soffocamento*, sviluppatosi con la filogenesi. Lo stesso autore ha quindi suggerito che l'attacco di panico sia un fenomeno qualitativamente distinto dalla paura e dall'ansia acuta, l'una espressione di uno specifico sistema di allarme per il soffocamento e gli altri espressione dei meccanismi generali di attivazione dello stress ¹¹⁰. Altri autori confermano questa ipotesi: irregolarità del pattern respiratorio

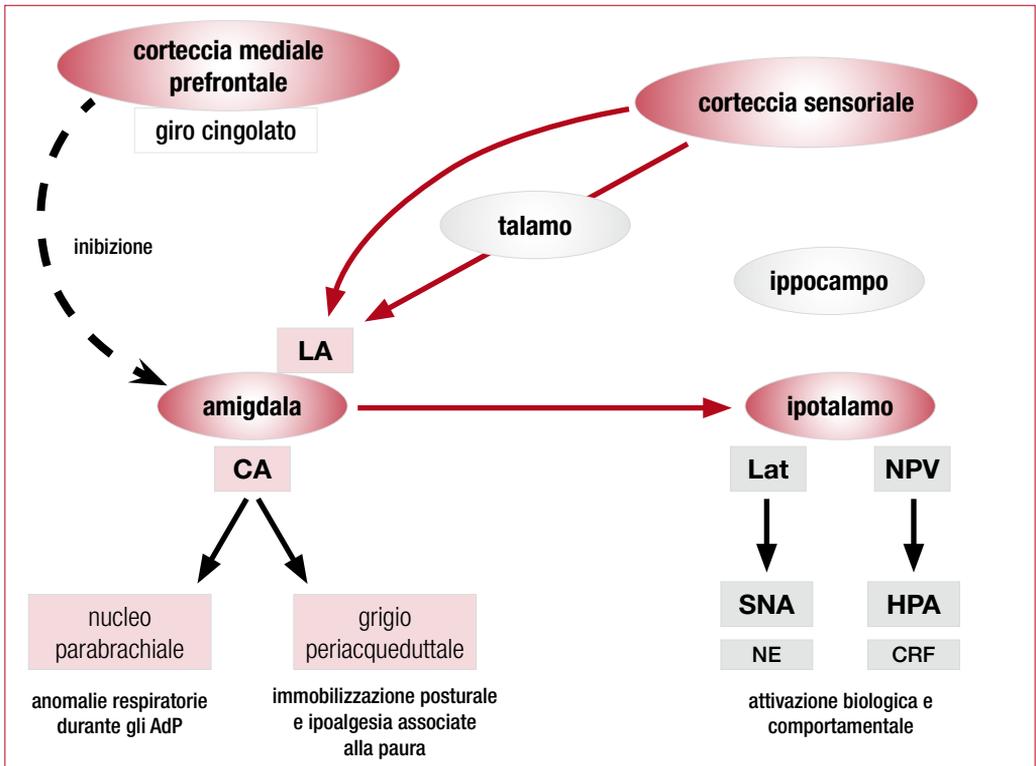


FIGURA 18.

Aree cerebrali coinvolte negli attacchi di panico.

possono rappresentare un fattore di vulnerabilità per gli attacchi di panico e risultare correlate ad una più generale alterazione del "cervello omeostatico". I processi fisiologici correlati a funzionamento e percezione delle funzioni omeostatiche cerebrali, quali la respirazione, sono filogeneticamente antichi. Il nucleo parabrachiale, ad esempio, filtra ed integra le informazioni enterocettive del respiro in modo continuo ed inconscio: solo occasionalmente tali informazioni sensoriali giungono a livello della coscienza e tale fenomeno può essere amplificato nei soggetti con disturbo di panico ¹¹¹.

Un'altra evidenza a favore dell'esistenza di una relazione tra panico e respirazione viene dall'osservazione di una comorbidità tra disturbo di panico e malattie respiratorie periferiche, in particolare le bronco-pneumopatie croniche ostruttive (BPCO), superiore a quella attesa nella popolazione generale e in altri disturbi psichiatrici ¹¹².

Anche il *sistema dell'equilibrio* sembra rivestire un ruolo centrale nella patogenesi e nell'espressione clinica del disturbo di panico, caratterizzato da manifestazioni critiche ed intercritiche come sbandamento, vertigini e sensazione di instabilità. Numerose evidenze sperimentali hanno mostrato la presenza di anomalie dei meccanismi di controllo della postura in soggetti con disturbo di panico ed una associazione tra lo sviluppo di agorafobia e la presenza di anomalie posturografiche.

Disturbo d'ansia generalizzato

Secondo l'approccio psicologico, i soggetti ansiosi processano per lo più le informazioni legate alla paura e alcuni di questi meccanismi possono verificarsi al di fuori della percezione cosciente. Usando modelli animali i ricercatori hanno focalizzato l'attenzione su strutture filogeneticamente più vecchie, come l'amigdala e il corpo striato, sulle quali incombono il ragionamento, il pensiero e la coscienza elaborati da una struttura più recente, come la corteccia frontale (Fi. 19).

Sono disponibili pochi studi riguardanti la neuroimaging nel GAD ed i circuiti neuronali coinvolti in tale disturbo non risultano del tutto chiariti. In pazienti con GAD prima del trattamento è stato riscontrato un ipermetabolismo a livello dei lobi frontali e temporo-occipitali ed un ipometabolismo a livello dei gangli della base: tale quadro risulta normalizzarsi dopo trattamento con benzodiazepine ¹¹³.

Appare rilevante il fatto che nel GAD non sia possibile riscontrare, a differenza con altri disturbi d'ansia, una asimmetria a livello ippocampale ¹⁰².

Nei pazienti con GAD stimoli provocanti allarme elicitano una maggiore attivazione cerebrale, rispetto a stimoli neutri, a livello delle regioni prefrontali e talamo-striatali, cioè a livello di quelle aree che risultano essere associate alla valutazione ed alla risposta verso stimoli minacciosi.

Diversi studi hanno indicato come nel disturbo d'ansia generalizzato dapprima si realizzi una riduzione delle catecolamine quali noradrenalina e serotonina e, successivamente una ipersensibilità dei recettori noradrenergici e serotoninergici.

Per tali motivi, in questa patologia trova ampia indicazione l'utilizzo di antidepressivi ¹¹⁴, sia selettivi (SSRI), come l'escitalopram ¹¹⁵, sia duali, cioè agenti sui due sistemi neurotrasmettitoriali (NA e 5HT) (SNRI), come la venlafaxina ^{116 117} e la duloxetina ¹¹⁸, sia su quelli dopaminergici-noradrenergici, come il bupropione ⁵⁹. Duloxetina e bupropione sono però molecole che in Italia non hanno ancora indicazione ufficiale per tale patologia.

Disturbo post-traumatico da stress

Il disturbo post-traumatico da stress (PTSD) si ritiene rifletta una risposta di paura condizionata che coinvolge i circuiti dell'apprendimento emozionale, correlati all'amigdala, e l'incapacità, da parte delle strutture prefrontali (quali il il cingolato anteriore e la corteccia prefrontale) di estinguere le risposte di paura condizionata ⁶ (Fig. 20).

Dati di *neuroimaging* hanno infatti confermato una iperattività dell'amigdala nei pazienti con PTSD, associata ad una ridotta attività nelle aree prefrontali medial ¹⁰¹.

La fisiopatologia del disturbo postraumatico da stress coinvolge principalmente l'amigdala, il cingolato anteriore e l'ippocampo. L'amigdala è coinvolta nella risposta alla paura e nell'analisi delle minacce provenienti dall'ambiente circostante. Quando si percepisce una minaccia l'amigdala

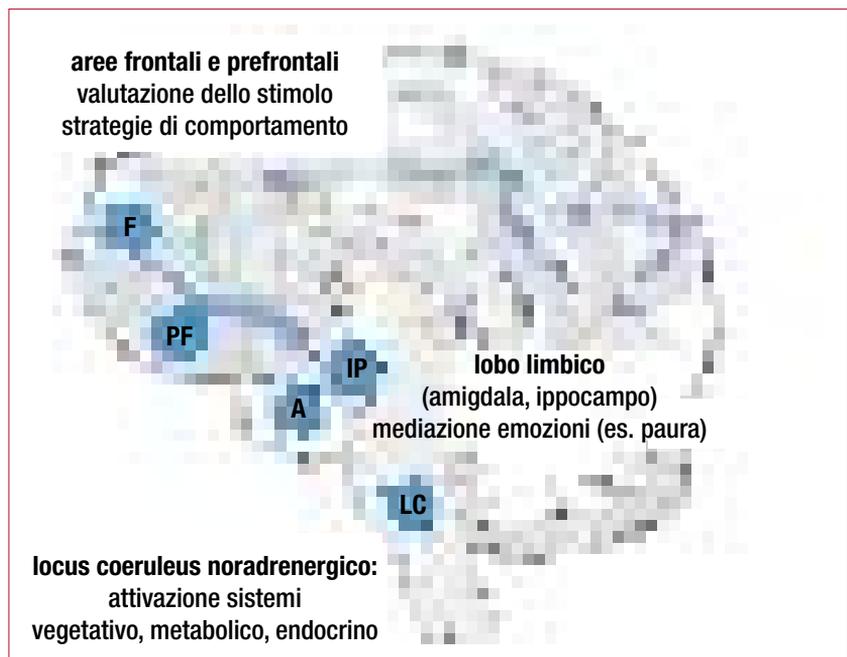


FIGURA 19.

Aree coinvolte nel disturbo d'ansia generalizzato.

attiva altre aree cerebrali che inducono la risposta fisiologica e comportamentale alla paura. In condizioni normali, con l'esposizione a minacce specifiche e reali, vengono innescate risposte acquisite appropriate. In individui affetti da disturbo posttraumatico da stress si osserva una reazione fisiologica esagerata in risposta a minacce minime o non realmente presenti, oppure provocata dal ricordo di eventi traumatici pregressi.

Studi di neuroimaging hanno permesso di evidenziare nei pazienti con PTSD un incremento del flusso ematico nell'amigdala, assente nei soggetti controllo, associata a un incremento dell'eccitazione fisiologica, come per esempio un aumento del battito cardiaco e della risposta elettromiografica. In pazienti affetti da PTSD sono stati inoltre dimostrate una ridotta attività ed una minor capacità di risposta del cingolato anteriore, struttura limbica coinvolta nei processi della memoria, dell'emozione e dell'attenzione selettiva ¹¹⁹.

Negli individui soggetti a stress posttraumatico sono state riscontrate anomalie anche nell'*ippocampo*, area cerebrale implicata nella codificazione dei ricordi. Negli animali è stato osservato che l'esposizione a gravi stress, oppure a elevati livelli di glucocorticoidi, comportava la morte dei neuroni dell'ippocampo; inoltre test neuropsicologici hanno dimostrato che pazienti con questo tipo di disturbo incontravano difficoltà negli esercizi di memoria verbale e presentavano dimensioni ridotte dell'ippocampo rispetto ai soggetti controllo ¹²⁰.

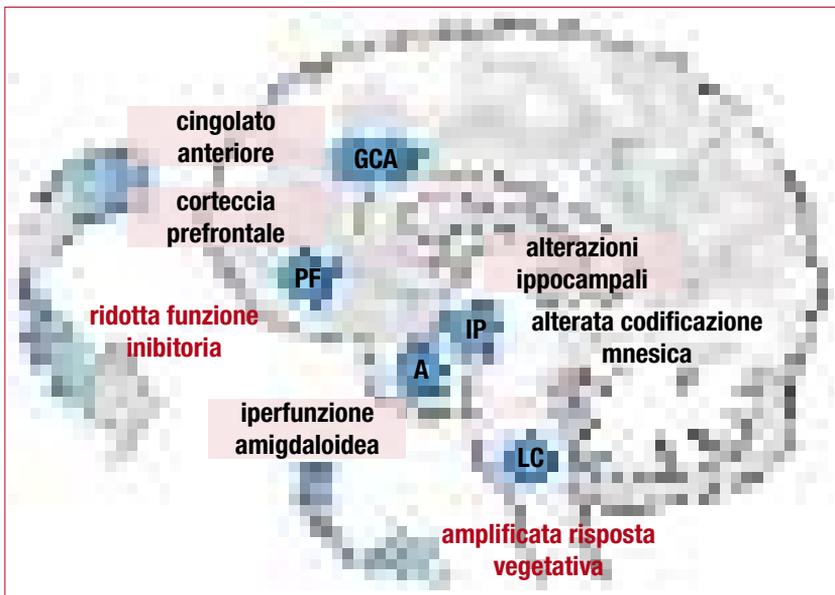


FIGURA 20.
Aree coinvolte nel PTSD.

Fobia semplice

Nonostante la scarsità degli studi specifici sulla *fobia semplice* è stato osservato già anni or sono ¹²¹, come, dopo la presentazione di uno stimolo innescante la reazione fobica, si realizzasse un'attivazione delle aree abitualmente associate ad altri stati d'ansia, quali la corteccia insulare orbito-anteriore ed il cingolato anteriore.

Un circuito operante nel processare stimoli di minaccia è stato proposto sulla base dell'osservazione di un incremento dell'attività, in soggetti fobici in risposta a parole elicитanti la fobia, a livello della corteccia prefrontale, insula e cingolato posteriore ¹²².

Disturbi da ansia sociale

È un disturbo caratterizzato dalla paura persistente di essere sotto esame o di ricevere giudizi negativi in situazioni di socialità. Questo crea un eccessivo timore di subire umiliazioni, una riduzione delle capacità adattative e sofferenza clinicamente riconosciuta. Esporsi alle temute situazioni sociali, o viverle in anticipo, produce reazioni ansiose e sintomi fisiologici come, per esempio, rossore ed aumento della sudorazione.

L'eziopatogenesi del disturbo da ansia sociale si ritiene correlarsi ad una stretta interazione fra fattori biologici e psicologici: importanti fattori di rischio sono rappresentati dalle influenze del contesto ambientale e genitoriale, nonché da eventi condizionanti nella prima infanzia che risultino in un disfunzionamento cognitivo che si ancora nel tempo su alterazioni neurobiologiche, correlate a geni di suscettibilità o secondarie al condizionamento operante ¹²³.

Il pattern neurofisiologico della fobia sociale è sovrapponibile a quello del *circuito della paura* nel quale l'attività sottocorticale risulta aumentata, mentre quella cortico-frontale, inibitoria, è ridotta ¹⁰¹. Ancora una volta l'amigdala e l'ippocampo sono coinvolti nella patogenesi del disturbo, per il loro ruolo nella percezione sociale.

La risonanza magnetica funzionale ha evidenziato in queste strutture e nella corteccia prefrontale un'attivazione più marcata durante il processo di immagini di espressione facciali emotive rispetto a espressioni schematiche neutrali.

La scansione con la PET, eseguita su persone prima di discorsi pubblici, ha verificato nelle persone con ansia sociale una riduzione del flusso ematico corticale e un corrispondente aumento del flusso subcorticale, per esempio nell'amigdala ¹²⁴.

Contrariamente i soggetti controllo, cioè non ansiosi, manifestavano un aumento del flusso corticale. Ciò indicava che le persone ansiose attivavano aree del cervello deputate all'emozione e alla paura, a discapito delle aree responsabili dei processi cognitivi. In altri esperimenti è stato anche dimostrato che i soggetti ansiosi tendono ad attivare il cingolato anteriore, l'insula, la corteccia prefrontale dorsolaterale e la corteccia parietale sini-

stra. Infine la spettroscopia magnetica ha individuato anomalie anche nel talamo e nel nucleo caudato.

L'approccio neurobiologico ha inoltre suggerito un ruolo anche per la dopamina e per la serotonina.

La densità recettoriale dopaminergica nel nucleo striato è risultata marcatamente ridotta nei soggetti con ansia sociale: non a caso la somministrazione di bloccanti della dopamina in soggetti con tic nervosi sviluppava sintomi ansiosi. Inoltre, nei pazienti con malattia di Parkinson si osserva una prevalenza di disturbi d'ansia, in particolare PD, GAD e fobia sociale, circa del 40%, molto superiore rispetto alla popolazione generale. L'esordio dei disturbi d'ansia in pazienti parkinsoniani, generalmente tardivo nell'arco della vita, precede la comparsa dei sintomi motori, suggerendo l'associazione con specifiche alterazioni neurobiologiche presenti nella malattia di Parkinson. Non è ancora chiaro se gli stessi farmaci antiparkinsoniani possano contribuire all'insorgenza di disturbi d'ansia ¹²⁵. Il ruolo della serotonina, è confermato da esperimenti che evidenziano come i circuiti serotoninergici modulano il percorso delle informazioni sulla paura dell'amigdala.

Disturbo ossessivo-compulsivo (DOC)

Il modello di Saxena e Rauch ¹²⁶, riguardante la fisiopatologia del disturbo ossessivo-compulsivo (DOC), focalizza l'attenzione sulla disfunzionalità di un *circuito orbitofrontale-sottocorticale*.

Tale circuito comprende una via diretta dalla corteccia frontale allo striato, che prosegue per il pallido interno sino alla parte reticolata della sostanza nera per poi ritornare alla corteccia: tale circuito avrebbe la funzione di facilitare i programmi motori complessi attivando il sistema talamico. Il secondo circuito, indiretto, proietta al globo pallido esterno, alla zona reticolata della sostanza nera, talamo e ritorna alla corteccia: il suo compito sarebbe di sopprimere i programmi motori complessi, inibendo l'attivazione del talamo (Fig. 21).

Nell'individuo sano i due circuiti agirebbero bilanciandosi l'un l'altro, mentre la via diretta prevarrebbe su quella indiretta nei pazienti con DOC, determinando un incremento dell'attività dell'area corticale orbito-frontale, del caudato ventromediale e del talamo dorso mediale, da cui conseguirebbero le manifestazioni cliniche delle ossessioni e compulsioni.

Tale ipotesi è suffragata da studi di *imaging* funzionale che hanno riscontrato differenze consistenti fra pazienti con DOC e controlli sani, a livello del giro orbitario e della testa del nucleo caudato, anche se non concordi fra i vari autori ^{127 128}.

Oltre a tale circuito fronto-striatale, alcuni studi hanno trovato, nei pazienti con DOC, una attivazione a livello del lobo limbico, in particolare a livello dell'amigdala: tale riscontro è in accordo con l'esperienza di ansia e paura sovente sperimentata dai soggetti affetti da disturbo ossessivo-compulsivo ¹⁰².

È ampiamente riconosciuto il coinvolgimento della serotonina nella patogenesi del DOC ^{129 130}: molti di tali dati derivano dalla vantaggiosa espe-

rienza clinica maturata con l'impiego degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) nel trattamento di tale disturbo, oramai acclarata prima linea farmacologica di trattamento ¹³¹ (Fig. 22).

Tale dato è stato già anni or sono confermato dall'aggravamento sintomatologico nel DOC con l'utilizzo di agonisti dei recettori 5HT1d e 5HT2c, quali l'mCPP (meta-cloro-fenilpiperazina) ed il sumatriptan ¹³²⁻¹³⁴.

L'incremento del *binding* dei recettori 5HT2a a livello del nucleo caudato, osservato in pazienti DOC non trattati, sarebbe spiegabile nel contesto di una up-regulation di tali recettori determinatasi per compensare il deficit di serotonina nel circuito fra talamo, corteccia orbitofrontale, nucleo caudato e globo pallido ¹³⁵.

L'altro neurotrasmettitore che dimostra un rilevante coinvolgimento nel DOC è la dopamina. È noto come gli antipsicotici in monoterapia non risultino abitualmente efficaci nel trattamento del DOC ed anzi possano precipitare la comparsa di sintomi ossessivo-compulsivi: risulta invece efficace l'associazione fra SSRI alto dosati ed antipsicotici atipici basso dosati ^{136 137} (Fig. 22).

Il coinvolgimento della dopamina nel DOC è anche avvalorato da studi di *neuroimaging*, con un riscontro di aumento di densità del transporter per la dopamina a livello del caudato e putamen sinistri nei pazienti con DOC confrontati con individui sani ¹³⁸.

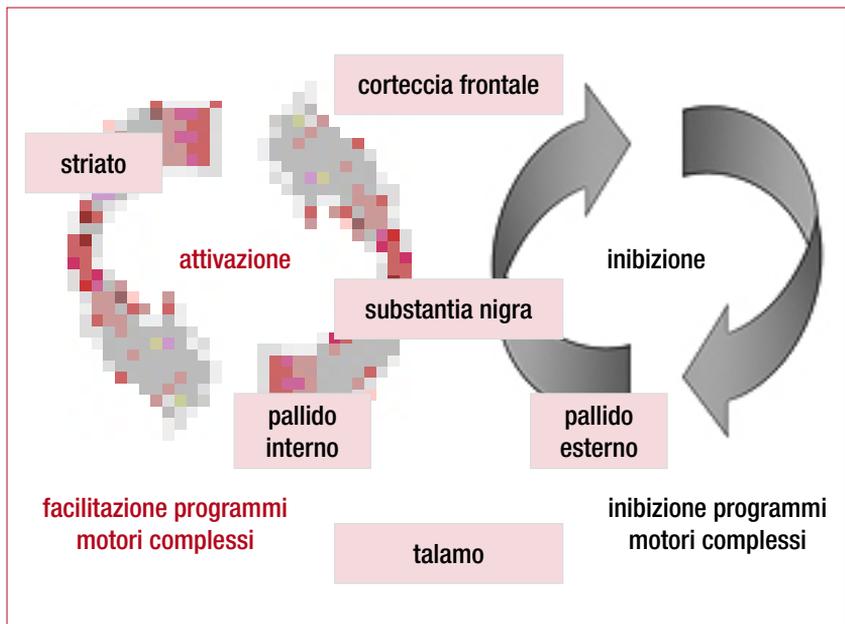


FIGURA 21.

Circuiti coinvolti nel DOC (da Saxena e Rauch) ¹²⁶.

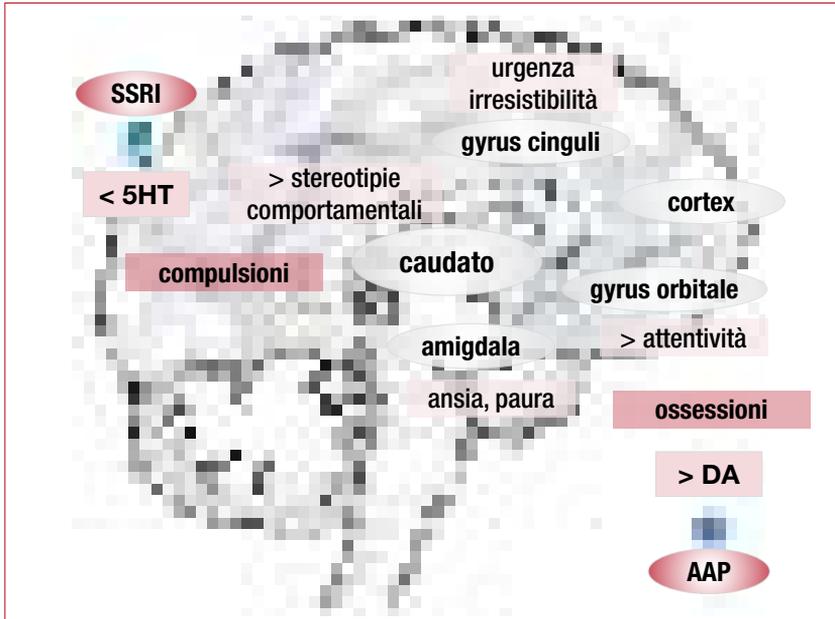


FIGURA 22.

Disfunzione serotoninergica e dopaminergica nel DOC ed aree coinvolte nello spettro sintomatologico (SSRI inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina; AAP antipsicotici atipici).

Altri interessanti dati riguardano il possibile ruolo di *neuropeptidi* nel DOC^{139 140}: in studi animali è stato infatti osservato un notevole incremento del comportamento di pulizia dopo la somministrazione centrale di ossitocina. Pazienti donne possono presentare una comparsa e/o un aggravamento di disturbi ossessivi compulsivi al termine della gravidanza, quando i livelli centrali di ossitocina aumentano. È in tal senso importante ricordare le strette correlazioni fra sistema ossitocinico e sistema dopaminergico¹⁰².

Comportamenti ossessivi di pulizia in alcuni pazienti con DOC sono stati anche correlati ad elevati livelli di ACTH e CRF¹³⁹, anche se tale dato deve misurarsi con la presenza di elevato stress cronico i tali pazienti che, da solo, può giustificare l'incremento di tali peptidi.

Bibliografia

- ¹ Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. *Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication*. Arch Gen Psychiatry 2005;62:617-27.
- ² Wang PS, Lane M, Olfson M, Pincus HA, Wells KB, Kessler RC. *Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication*. Arch Gen Psychiatry 2005;62:629-40.
- ³ Watson JB, Raynor R. *Conditioned emotional reactions*. J Exp Psychol 1920;3:1-14.
- ⁴ Garakani A, Mathew SJ, Charney DS. *Neurobiology of anxiety disorders and implications for treatment*. Mt Sinai J Med 2006;73:941-9.
- ⁵ American Psychiatry Association. *DSM-IV-TR: diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Text revision, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatry Association 2000.
- ⁶ Charney DS. *Neuroanatomical circuits modulating fear and anxiety behaviors*. Acta Psychiatr Scand 2003;417(Suppl.):38-50.
- ⁷ LeDoux JE. *Emotion circuits in the brain*. Annu Rev Neurosci 2000;23:155-84.
- ⁸ Rosen JB. *The neurobiology of conditioned and unconditioned fear: a neurobehavioral system analysis of the amygdala*. Behav Cogn Neurosci Rev 2004;3:23-41.
- ⁹ McGaugh JL, McIntyre CK, Power AE. *Amygdala modulation of memory consolidation: interaction with other brain systems*. Neurobiol Learn Memory 2002;78:539-52.
- ¹⁰ Carrasco GA, Van de Kar L. *Neuroendocrine pharmacology of stress*. Eur J Pharmacol 2003;463:235-2.
- ¹¹ Rosen JB, Donley MP. *Animal studies of amygdala function in fear and uncertainty: relevance to human research*. Biol Psychol 2006;73:49-60.
- ¹² Hoehn-Saric R, McLeod DR, Funderburk F, Kowalski P. *Somatic symptoms and physiologic responses in generalized anxiety disorder and panic disorder*. Arch Gen Psychiatry 2004;61:913-21.
- ¹³ Blechert J, Michael T, Grossman P, Lajtman M, Wilhelm FH. *Autonomic and respiratory characteristics of post-traumatic stress disorder and panic disorder*. Psychosom Med 2007;69:935-43.
- ¹⁴ Charney DS, Drevets W. *Neurobiological basis of anxiety disorders*. In: Davis KL, Charney DS, Coyle JT, Nemeroff CI, eds. *Neuropsychopharmacology. The fifth generation of progress*. American College of Neuropsychopharmacology 2002, pp. 902-930.
- ¹⁵ Chandrashekara S, Jayashree K, Veeranna HB, Vadiraj HS, Ramesh MN, Shobha A, et al. *Effects of anxiety on TNF-alpha levels during psychological stress*. J Psychosom Res 2007;63:65-9.

- 16 Martinowich K, Manji H, Lu B. *New insights into BDNF function in depression and anxiety*. Nature Neuroscience 2007;10:1089-93.
- 17 Millan MJ. *The neurobiology and control of anxious states*. Progr Neurobiol 2003;70:83-244.
- 18 Ishida Y, Hashiguchi H, Takeda R, Ishizuka Y, Mitsuyama Y, Kannan H, et al. *Conditioned-fear stress increases Fos expression in monoaminergic and GABAergic neurons of the locus coeruleus and dorsal raphe nuclei*. Synapse 2002;45:46-51.
- 19 Korpi ER, Gründer G, Lüddens H. *Drug interactions at GABAA receptors*. Prog Neurobiol 2002;67:113-59.
- 20 Nutt DJ. *Neurobiological mechanisms in generalized anxiety disorder*. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl. 11):22-7.
- 21 Torta R, Monaco F, Ravizza L. *Psicofarmaci e memoria*. In: Ravizza L, Torta R, eds. *La memoria, le memorie. Dalla memoria cellulare alla memoria sociale*. Torino: Cortina Ed. 1994, pp. 133-148.
- 22 Kalueff AV. *Neurobiology of memory and anxiety: from genes to behavior*. Neural Plast 2007;2007:78171.
- 23 Chambers MS, Fletcher SR. *CCKB antagonists in the control of anxiety and gastric acid secretion*. Prog Med Chem 2000;37:45-81.
- 24 Humeau Y, Reisel D, Johnson AW, Borchardt T, Jensen V, Gebhardt C, et al. *A pathway-specific function for different AMPA receptor subunits in amygdala long-term potentiation and fear conditioning*. J Neurosci 2007;27:10947-56.
- 25 Timmerman W, Cisci G, Nap A, De Vries JB, Westerink BHC. *Effects of handling on extracellular levels of glutamate and other amino acids in various areas of the brain measured by microdialysis*. Brain Res 1999;833:150-60.
- 26 Millan MJ. *N-Methyl-D-aspartate receptor-coupled glycine B receptors in the pathogenesis and treatment of schizophrenia: a critical review*. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord 2002;1:191-213.
- 27 Sapolsky RM. *Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders*. Arch Gen Psychiatry 2000;57:925-35.
- 28 Torta R. *Sintomi somatici e sintomi residui della depressione*. J Clin Med 2007;6(Suppl. 1):20-33.
- 29 Nedergaard M, Takano T, Hansen AJ. *Beyond the role of glutamate as a neurotransmitter*. Nat Rev 2002;3:748-55.
- 30 Bauer EP, Schale G, LeDoux JE. *NMDA receptors and I-type voltage-gated calcium channels contribute to long-term potentiation and different components of fear memory formation in the lateral amygdala*. J Neurosci 2002;22:5239-49.
- 31 Cratty MS, Birkle DL. *N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated corticotropin-releasing factor (CRF) release in cultured rat amygdala neurons*. Peptide 1999;20:93-100.

- ³² Willetts J, Balster L, Leander JD. *The behavioral pharmacology of NMDA receptor antagonists*. Trends Pharmacol Sci 1990;11:423-8.
- ³³ Allison C, Pratt JA. *Differential effects of two chronic diazepam treatment regimens on withdrawal anxiety and AMPA receptor characteristics*. Neuropsychopharmacology 2006 M;31:602-19.
- ³⁴ Monaco F, Torta R. Neurolexicon. *Dizionario integrato di Neurologia, Neuroscienze, Psichiatria e Psicologia*. 2^a ed. Torino: Centro Scientifico Editore 2007.
- ³⁵ Torta R, Varetto A. *Le basi biologiche della psicoterapie e degli interventi psicosociali*. In: Atti del Congresso "Le psicoterapie in Psiconcologia", Brescia 2007.
- ³⁶ Paylor R, Nguyen M, Crawley JN, Patrick J, Beaudet A, Orr-Urtreger A. *Alpha 7 nicotinic receptor subunits are not necessary for hippocampal-dependent learning or sensorimotor gating: a behavioral characterization of Acra7-deficient mice*. Learn Mem 1998;5:302-16.
- ³⁷ Picciotto MR, Zoli M, Lena C, Bessis A, Lallemand Y, Le Novère N, et al. *Abnormal avoidance learning in mice lacking functional high-affinity nicotine receptor in the brain*. Nature 1995;374:65-7.
- ³⁸ Ross SA, Wong JY, Clifford JJ, Kinsella A, Massalas JS, Horne MK, et al. *Phenotypic characterization of an alpha 4 neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit knock-out mouse*. J Neurosci 2000;20:6431-41.
- ³⁹ Morilak DA, Frazer A. *Antidepressants and brain monoaminergic systems: a dimensional approach to understanding their behavioural effects in depression and anxiety disorders*. Int J Neuropsychopharmacol 2004;7:193-218.
- ⁴⁰ Neumeister A, Daher RJ, Charney DS. *Anxiety disorders: noradrenergic neurotransmission*. Handb Exp Pharmacol 2005;169:205-23.
- ⁴¹ Gurguis GN, Uhde TW. *The relationship between plasma MHPG and NE: employing regression models in estimating centrally derived MHPG and peripheral NE turnover rate in panic disorder*. J Psychiatr Res 1998;32:11-7.
- ⁴² Szabo ST, Blier P. *Effects of serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) reuptake inhibition plus 5-HT(2A) receptor antagonism on the firing activity of norepinephrine neurons*. J Pharmacol Exp Ther 2002;302:983-91.
- ⁴³ Lemos JC, Pan YZ, Ma X, Lamy C, Akanwa AC, Beck SG. *Selective 5-HT receptor inhibition of glutamatergic and GABAergic synaptic activity in the rat dorsal and median raphe*. Eur J Neurosci 2006;24:3415-30.
- ⁴⁴ Zangrossi H Jr, Viana MB, Zanoveli J, Bueno C, Nogueira RL, Graeff FG. *Serotonergic regulation of inhibitory avoidance and one-way escape in the rat elevated T-maze*. Neurosci Biobehav Rev 2001;25:637-45.
- ⁴⁵ Shader RI, Greenblatt DJ. *The pharmacotherapy of acute anxiety*. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. New York: Raven Press 1995.
- ⁴⁶ Esley M, Lambert E, Alvarenga M, Socratous F, Richards J, Barton D, et al.

- Increased brain serotonin turnover in panic disorder patients in the absence of a panic attack. Reduction by a selective serotonin reuptake inhibitor.* Stress 2007;10:295-304.
- 47 Thiel CM, Schwarting RK. *Dopaminergic lateralization in the forebrain: relations to behavioural asymmetries and anxiety in male Wistar rats.* Neuropsychobiology 2001;43:192-9.
- 48 Stein DJ, Westenberg HG, Liebowitz MR. *Social anxiety disorder and generalized anxiety disorder: serotonergic and dopaminergic neurocircuitry.* J Clin Psychiatry 2002;63(Suppl 6):12-9.
- 49 Torta R, Bonuccelli U. *Patogenesi della depressione nella malattia di Parkinson.* In: Torta R, Bonuccelli U, eds. *La depressione nelle malattie neurologiche: depressione e Parkinson.* Milano: Utet Periodici 2002, pp. 53-64.
- 50 Homberg JR, Van Den Akker M, Raase HS, Wardeh G, Binnekade R, Schoffelmeer ANM, De Vries TJ. *Enhanced motivation to self-administer cocaine is predicted by self-grooming behaviour and relates to dopamine release in the rat medial prefrontal cortex and amygdala.* Eur J Pharmacol 2002;15:1542-50.
- 51 Pezze, MA, Bast T, Feldon J. *Significance of dopamine transmission in the rat medial prefrontal cortex for conditioned fear.* Cereb Cortex 2003;13:371-80.
- 52 Mizuki Y, Suetsugi M, Ushijima I, Yamada M. *Differential aspects of dopaminergic drugs on anxiety and arousal in healthy volunteers with high and low-anxiety.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1997;21:573-90.
- 53 Suzuki T, Ishigooka J, Watanabe S, Miyaoka H. *Enhancement of delayed release of dopamine in the amygdala induced by conditioned fear stress in methamphetamine-sensitized rats.* Eur J Pharmacol 2002;435:59-65.
- 54 Pezze MA, Heidbreder CA, Feldon J, Murphy CA. *Selective responding of nucleus accumbens core and shell dopamine to aversively conditioned contextual and discrete stimuli.* Neuroscience 2001;108:91-102.
- 55 Levita L, Dalley JW, Robbins TW. *Nucleus accumbens dopamine and learned fear revisited: a review and some new findings.* Behav Brain Res 2002;137:115-27.
- 56 Del Arco A, Segovia G, Mora F. *Dopamine release during stress in the prefrontal cortex of the rat decreases with age.* NeuroReport 2001;12:4019-22.
- 57 Dazzi L, Spiga F, Pira L, Ladu S, Vacca G, Rivano A, et al. *Inhibition of stress- or anxiogenic-drug induced increases in dopamine release in the rat prefrontal cortex by long-term treatment with antidepressant treatment.* J Neurochem 2001;76:1212-20.
- 58 Fleminger S, Greenwood RJ, Oliver DL. *Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury.* Cochrane Database Syst Rev 2006;(4):CD003299
- 59 Papakostas GI, Trivedi MH, Alpert JE, Seifert CA, Krishen A, Goodale EP, et al. *Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of anxiety symptoms in major depressive disorder: a meta-analysis*

- of individual patient data from 10 double-blind, randomized clinical trials. *J Psychiatr Res* 2008;42:134-40.
- ⁶⁰ de Kloet ER, Karst H, Joëls M. *Corticosteroid hormones in the central stress response: quick-and-slow*. *Front Neuroendocrinol* 2008;29:268-72
- ⁶¹ Biggio G, Concas A, Follesa P, Sanna E, Serra M. *Stress, ethanol, and neuro-active steroids*. *Pharmacol Ther* 2007;116:140-71.
- ⁶² Guidotti A, Costa E. *Can the antidysphoric and anxiolytic profiles of selective serotonin reuptake inhibitors be related to their ability to increase brain 3 alpha, 5 alpha-tetrahydroprogesterone (allopregnanolone) availability?* *Biol Psychiatry* 1998;44:865-73.
- ⁶³ Griffin LD, Mellon SH. *Selective serotonin reuptake inhibitors directly alter activity of neurosteroidogenic enzymes*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:13512-7.
- ⁶⁴ Pinna G, Costa E, Guidotti A. *Fluoxetine and norfluoxetine stereospecifically and selectively increase brain neurosteroid content at doses that are inactive on 5HT reuptake*. *Psychopharmacology* 2006;186:362-72.
- ⁶⁵ Daniels NR, Lindsey CW. *A new, non-SSRI mechanism of action for Prozac™*. *Curr Top Med Chem* 2007;7:1039.
- ⁶⁶ Farrant M, Nusser Z. *Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABAA receptors*. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:215-29.
- ⁶⁷ Barden N. *Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathophysiology of depression*. *J Psychiatry Neurosci* 2004;29:185-93.
- ⁶⁸ McEwen BS. *Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load*. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:265-77.
- ⁶⁹ Nemeroff CB, Widerlov E, Bisette G, Nemeroff CB. *Elevated concentrations of CSF corticotropin releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients*. *Science* 1984;22:1342-4.
- ⁷⁰ Raadsheer FC, Hoogendijk WJG, Stam FC, Tilders FJH, Swaab DF. *Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients*. *Neuroendocrinology* 1994;60:436-44.
- ⁷¹ Pariante CM, Miller AH. *Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment*. *Biol Psychiat* 2001;49:391-404.
- ⁷² De Medeiros MA, Reis LC, Mello LE. *Stress-induced c-Fos expression is differentially modulated by dexamethasone, diazepam and imipramine*. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1246-56.
- ⁷³ Joëls M, De Kloet E. *Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the brain. Implications for ion permeability and transmitter systems*. *Prog Neurobiol* 1994;43:1-36.
- ⁷⁴ Holsboer F. *The corticosteroid receptor hypothesis of depression*. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:477-501.

- ⁷⁵ Keck ME, Welt T, Wigger A, Renner U, Engelmann M, Holsboer F, et al. *The anxiolytic effect of the CRH1 receptor antagonist R121919 depends on innate emotionality in rats*. Eur J Neurosci 2001;13:373-80.
- ⁷⁶ Van Gaalen MM, Stenzel-Poore MP, Holsboer F, Steckler T. *Effects of transgenic overproduction of CRH on anxiety-like behaviour*. Eur J Pharmacol 2002;15:2007-15.
- ⁷⁷ Müller MB, Holsboer F, Keck ME. *Genetic modification of corticosteroid receptor signalling: novel insights into pathophysiology and treatment strategies of human affective disorders*. Neuropeptides 2002;36:117-31.
- ⁷⁸ Zobel AW, Nickel T, Kunzel HE, Ackl N, Sonntag A, Ising M, Holsboer F. *Effects of the high-affinity corticotropin-releasing hormone receptor 1 antagonist R121919 in major depression: the first 20 patients treated*. J Psychiatry Res 2000;34:171-81.
- ⁷⁹ Keck ME, Müller MB. *Mutagenesis and knockout models: hypothalamic-pituitary-adrenocortical system*. Handb Exp Pharmacol 2005;169:113-41.
- ⁸⁰ De Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. *Stress and the brain: from adaptation to disease*. Nat Rev Neurosci 2005;6:463-75.
- ⁸¹ Graeff FG. *Anxiety, panic and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. Rev Bras Psiquiatr 2007;29(Suppl. 1):S3-6.
- ⁸² Van Praag HM. *Anxiety/Aggression--driven depression. A paradigm of functionalization and verticalization of psychiatric diagnosis*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2001;25:893-24.
- ⁸³ Jaferi A, Bhatnagar S. *Corticotropin-releasing hormone receptors in the medial prefrontal cortex regulate hypothalamic-pituitary-adrenal activity and anxiety-related behavior regardless of prior stress experience*. Brain Res 2007;1186:212-23.
- ⁸⁴ Elenkov IJ, Chrousos GP. *Stress system--organization, physiology and immunoregulation*. Neuroimmunomodulation 2006;13:257-67.
- ⁸⁵ Besedovsky HO, del Rey AD. *Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view*. Brain Behav Immun 2007;21:34-44.
- ⁸⁶ Schaefer M, Engelbrecht MA, Gut O, Fiebich BL, Bauer J, Schmidt F, et al. *Interferon alpha (IFNalpha) and psychiatric syndromes: a review*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002;26:731-46.
- ⁸⁷ Leonard BE, Song C. *Changes in the immune system in rodent models of depression*. Int J Neuropsychopharmacol 2002;5:345-56.
- ⁸⁸ Bonaccorso S, Meltzer H, Maes M. *Psychological and behavioural effects of interferons*. Cur Opin Psychiatry 2000;13:673-7.
- ⁸⁹ Kronfol Z, Remick DG. *Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry*. Am J Psychiatry 2000;157:683-94.
- ⁹⁰ Brambilla F, Bellodi L, Perna G, Bertani A, Panerai A, Sacerdote P. *Plasma interleukin-1 beta concentrations in panic disorder*. Psychiatry Res 1994;54:135-42.

- ⁹¹ Malberg J. *Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action.* J Psychiatry Neurosci 2004;29:196-205.
- ⁹² Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, Koponen E, Sairanen M, MacDonald E, et al. *Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects.* J Neurosci 2003;23:349-57.
- ⁹³ Brünig I, Penschuck S, Berninger B, Benson J, Fritschy JM. *BDNF reduces miniature inhibitory postsynaptic currents by rapid downregulation of GABAA receptor surface.* Eur J Neurosci 2001;13:1320-8.
- ⁹⁴ Henneberger C, Jüttner R, Rothe T, Grantyn R. *Postsynaptic action of BDNF on GABAergic synaptic transmission in the superficial layers of the mouse superior colliculus.* J Neurophysiol 2002;88:595-603.
- ⁹⁵ Madhav TR, Pei Q, Zetterström TSC. *Serotonergic cells of the rat raphe nuclei express mRNA of tyrosine kinaseB (trkB), the high-affinity receptor for brain-derived neurotrophic factor (BDNF).* Mol Brain Res 2001;93:56-63.
- ⁹⁶ Gooney M, Lynch MA. *Long-term potentiation in the dentate gyrus of the rat hippocampus is accompanied by brain-derived neurotrophic factor-induced activation of TrkB.* J Neurochem 2001;77:1198-207.
- ⁹⁷ Messaoudi E, Ying SW, Kahnema T, Croll SD, Bramham CR. *Brain-derived neurotrophic factor triggers transcriptiondependent, late phase long-term potentiation in vivo.* J Neurosci 2002;22:7453-61.
- ⁹⁸ Bertani A, Bellodi L, Bussi R, Caldirola D, Cucchi M, Perna G. *The effect of one-week treatmentwith venlafaxine on 35% CO2 hyperreactivity in patients with panic disorder: an open study.* J Clin Pharmacol 2003;23:106-8.
- ⁹⁹ Perna G. *Le emozioni della mente.* Cinisello Balsamo: Edizioni San Paolo 2004.
- ¹⁰⁰ Bartz JA, Hollander E. *The neuroscience of affiliation: forging links between basic and clinical research on neuropeptides and social behavior.* Horm Behav 2006;50:518-28.
- ¹⁰¹ Kent JM, Rauch SL. *Neurocircuitry of anxiety disorders.* Curr Psychiatry Rep 2003;5:266-73.
- ¹⁰² Bartz JA, Hollander E. *Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder?* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006;30:338-52.
- ¹⁰³ Cheng DT, Knight DC, Smith CN, Helmstetter FJ. *Human amygdala activity during the expression of fear responses.* Behav Neurosci 2006;120:1187-95.
- ¹⁰⁴ Atkinson AP, Heberlein AS, Adolphs R. *Spared ability to recognise fear from static and moving whole-body cues following bilateral amygdala damage.* Neuropsychologia 2007;20;45:2772-82.
- ¹⁰⁵ Siebert M, Markowitsch HJ, Bartel P. *Amygdala, affect and cognition: evidence from 10 patients with Urbach-Wiethe disease.* Brain. 2003;126:2627-37.
- ¹⁰⁶ Perna G. *Psicobiologia dei disturbi d'ansia.* Presentazione orale per i Seminari

Aquilani "Metodologia Clinica Integrata in Psichiatria", Università degli Studi L'Aquila. L'Aquila 22 ottobre 2004.

- ¹⁰⁷ Akirav I, Maroun M. *The role of the medial prefrontal cortex-amygdala circuit in stress effects on the extinction of fear*. *Neural Plast* 2007;2007:30873.
- ¹⁰⁸ Kalin NH, Shelton SE, Davidson RJ. *The role of the central nucleus of the amygdala in mediating fear and anxiety in the primate*. *J Neurosci* 2004;24:5506-15.
- ¹⁰⁹ Allevi L, Perna G, Bussi R, Bertani A, Bellodi L. *Dizziness, panic attacks and agoraphobia*. *European Neuropsychopharmacology* 1997;7:s230.
- ¹¹⁰ Klein DF. *False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions: an integrative hypothesis*. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:306-17.
- ¹¹¹ Perna G, Caldirola D, Bellodi L. *Panic Disorder: from respiration to the omeostatic brain*. *Acta Neuropsychiatrica* 2004;16:57-67.
- ¹¹² Brenes GA. *Anxiety and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, impact, and treatment*. *Psychosom Med* 2003;65:963-70.
- ¹¹³ Wu JC, Buchsbaum MS, Hershey TG, Hazlett E, Scotte N, Johnson JC. *PET in generalized anxiety disorder*. *Biol Psychiatry* 1991;29:1181-99.
- ¹¹⁴ Thase ME. *Treatment of anxiety disorders with venlafaxine XR*. *Expert Rev Neurother* 2006;6:269-82.
- ¹¹⁵ Davidson JR, Bose A, Wang Q. *Safety and efficacy of escitalopram in the long-term treatment of generalized anxiety disorder*. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1441-6.
- ¹¹⁶ Stahl SM, Ahmed S, Haudiquet V. *Analysis of the rate of improvement of specific psychic and somatic symptoms of general anxiety disorder during long-term treatment with venlafaxine ER*. *CNS Spectr* 2007;12:703-11.
- ¹¹⁷ Meoni P, Hackett D, Lader M. *Pooled analysis of venlafaxine XR efficacy on somatic and psychic symptoms of anxiety in patients with generalized anxiety disorder*. *Depress Anxiety* 2004;19:127-32.
- ¹¹⁸ Pollack MH, Kornstein SG, Spann ME, Crits-Christoph P, Raskin J, Russell JM. *Early improvement during duloxetine treatment of generalized anxiety disorder predicts response and remission at endpoint*. *J Psychiatr Res* 2008 Mar 17; [Epub ahead of print].
- ¹¹⁹ Francati V, Vermetten E, Bremner JD. *Functional neuroimaging studies in post-traumatic stress disorder: review of current methods and findings*. *Depress Anxiety* 2007;24:202-18.
- ¹²⁰ Stein DJ. *Advances in understanding the anxiety disorders: the cognitive-affective neuroscience of 'false alarms'*. *Ann Clin Psychiatry* 2006;18:173-82.
- ¹²¹ Drevets WC, Burton H, Videen TO, Snyder AZ, Simpson Jr JR, Raichle ME. *Blood flow changes in human somatosensory cortex during anticipated stimulation*. *Nature* 1995;373:249-52.

- ¹²² Straube T, Mentzel HJ, Glauer M, Miltner WH. *Brain activation to phobia related words in phobic subjects*. *Neurosci Lett* 2004;372:204-8.
- ¹²³ Liebowitz MR, Ninan PT, Schneier FR, Blanco C. *Integrating neurobiology and psychopathology into evidence-based treatment of social anxiety disorder*. *CNS Spectr* 2005;10(Suppl. 13):1-11.
- ¹²⁴ Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I, Fredrikson M. *Cerebral blood flow during anticipation of public speaking in social phobia: a PET study*. *Biol Psychiatry* 2002;52:1113-9.
- ¹²⁵ Richard IH. *Anxiety disorders in Parkinson's disease*. *Adv Neurol* 2005;96:42-55.
- ¹²⁶ Saxena S, Rauch SL. *Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder*. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:563-86.
- ¹²⁷ Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. *Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder*. *Br J Psychiatry* 1998;35:26-37.
- ¹²⁸ Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. *A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder*. *Psychiatry Res* 2004;132:69-79.
- ¹²⁹ Ravizza L, Maina G, Torta R, Bogetto F. *Are serotonergic antidepressants more effective in "episodic" obsessive-compulsive disorder?* In: Cassano G, Akiskal HS, eds. *Serotonin system-related psychiatric syndromes: clinical and therapeutic links*. London-New York: Royal Society of Medicine Services 1991, pp. 61-65.
- ¹³⁰ Goodman WK, Lydiard RB. *Recognition and treatment of obsessive-compulsive disorder*. *J Clin Psychiatry* 2007;68:e3.
- ¹³¹ Stein DJ, Ipser JC, Baldwin DS, Bandelow B. *Treatment of obsessive-compulsive disorder*. *CNS Spectr* 2007;12(2 Suppl 3):28-35.
- ¹³² Hollander E, DeCaria CM, Nitsescu A, Gully R, Suckow RF, Cooper TB, et al. *Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder behavioral and neuroendocrine responses to oral m-chlorophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers*. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:21-8.
- ¹³³ Stein DJ, Van Heerden B, Wessels CJ, Van Kradenburg J, Warwick J, Wasserman HJ. *Single photon emission computed tomography of the brain with Tc-99m HMPAO during sumatriptan challenge in obsessive-compulsive disorder: investigating the functional role of the serotonin autoreceptor*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999;23:1079-9.
- ¹³⁴ Gross-Isseroff R, Cohen R, Sasson Y, Voet H, Zohar J. *Serotonergic dissection of obsessive compulsive symptoms: a challenge study with m-chlorophenylpiperazine and sumatriptan*. *Neuropsychobiology* 2004;50:200-5.
- ¹³⁵ Adams KH, Hansen ES, Pinborg LH, Hasselbalch SG, Svarer C, Holm S, et al. *Patients with obsessive-compulsive disorder have increased 5-HT_{2A} receptor binding in the caudate nuclei*. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:1-11.
- ¹³⁶ Denys D, Zohar J, Westenberg HG. *The role of dopamine in obsessive-compul-*

- sive disorder: preclinical and clinical evidence.* J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl. 14):11-7.
- ¹³⁷ Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. *A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder.* Mol Psychiatry 2006;11:622-32.
- ¹³⁸ Van der Wee NJ, Stevens H, Hardeman JA, Mandl RC, Denys DA, van Megen HJ, et al. *Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naïve patients with obsessive-compulsive disorder shown by [123I][beta]-CIT SPECT.* Am J Psychiatry 2004;161:2201-6.
- ¹³⁹ McDougle CJ, Barr LC, Goodman WK, Price LH. *Possible role of neuropeptides in obsessive compulsive disorder.* Psychoneuroendocrinology 1999;24:1-24.
- ¹⁴⁰ Kluge M, Schüssler P, Künzel HE, Dresler M, Yassouridis A, Steiger A. *Increased nocturnal secretion of ACTH and cortisol in obsessive compulsive disorder.* J Psychiatr Res 2007;41:928-33.

Finito di stampare nel mese di Maggio 2008
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

