

Università G. d'Annunzio, Chieti
Corso di Laurea in Scienze e Tecniche Psicologiche
Insegnamento di Psicobiologia II

Disturbi d'ansia

Fonte principale: Kandel et al. "Principi di Neuroscienze", CEA

Sebastiani Valentina
Anno Accademico 2017/2018

Il materiale contenuto in questo file pdf è messo a disposizione esclusivamente a fini didattici

ANSIA

Ansia non significa sempre patologia.

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 ritenuto minaccioso o pericoloso.



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.

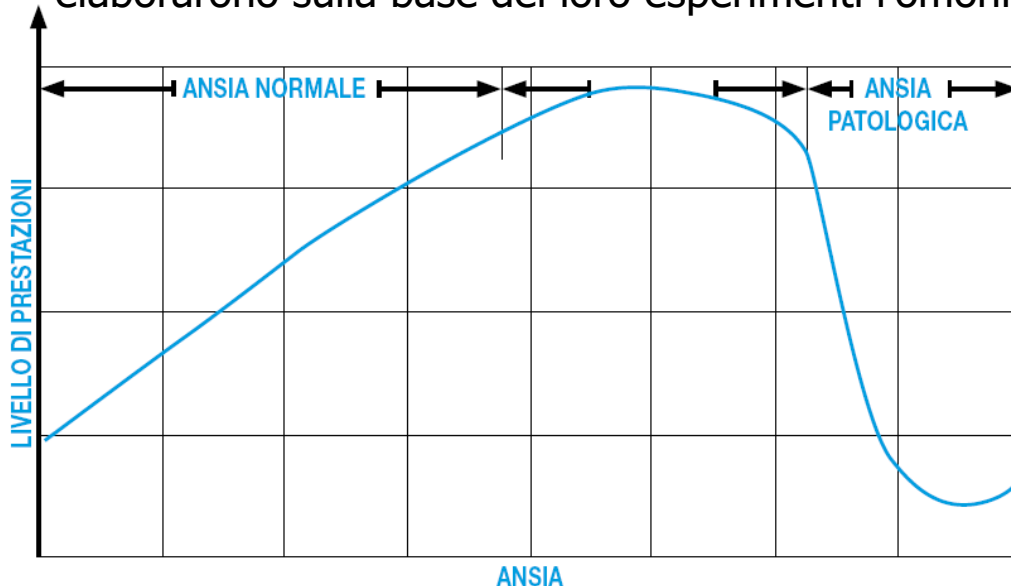
- MANIFESTAZIONE FISIOLOGICA, un meccanismo innato che permette di affrontare un pericolo futuro, a tal fine può anticipare la percezione del pericolo prima che questo sia chiaramente identificato
- FUNZIONE DI ADATTAMENTO. Migliora le prestazioni nei confronti di situazioni di emergenza

ANSIA E PATOLOGIA

La condizione ansiosa diviene patologica quando tale meccanismo di adattamento e protezione diviene disfunzionale e l'ansia realizza una risposta inadeguata



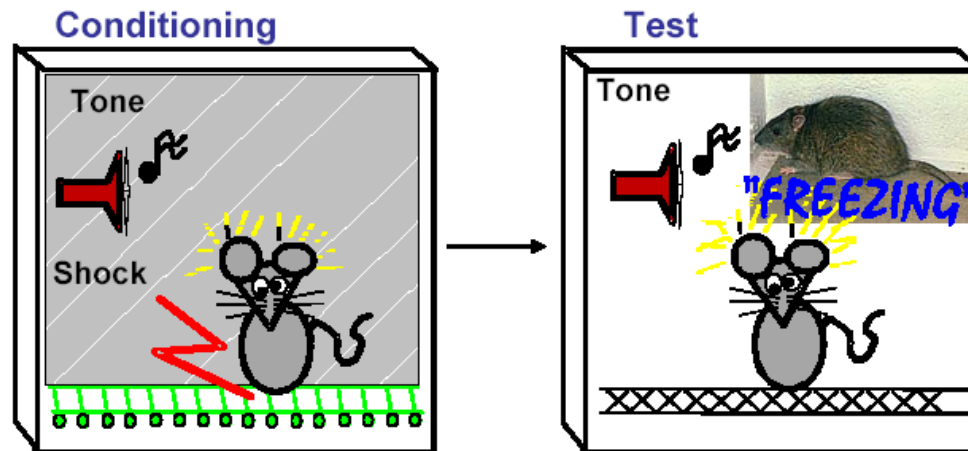
Tutto ciò è stato ben documentato negli animali già nel 1908 da Yerkes e Doson, che elaborarono sulla base dei loro esperimenti l'omonima legge



L'ansia diventa patologica ***quando tali reazioni sono quantitativamente esagerate, con conseguente caduta nel livello delle prestazioni.***

L'ANSIA E IL CONDIZIONAMENTO

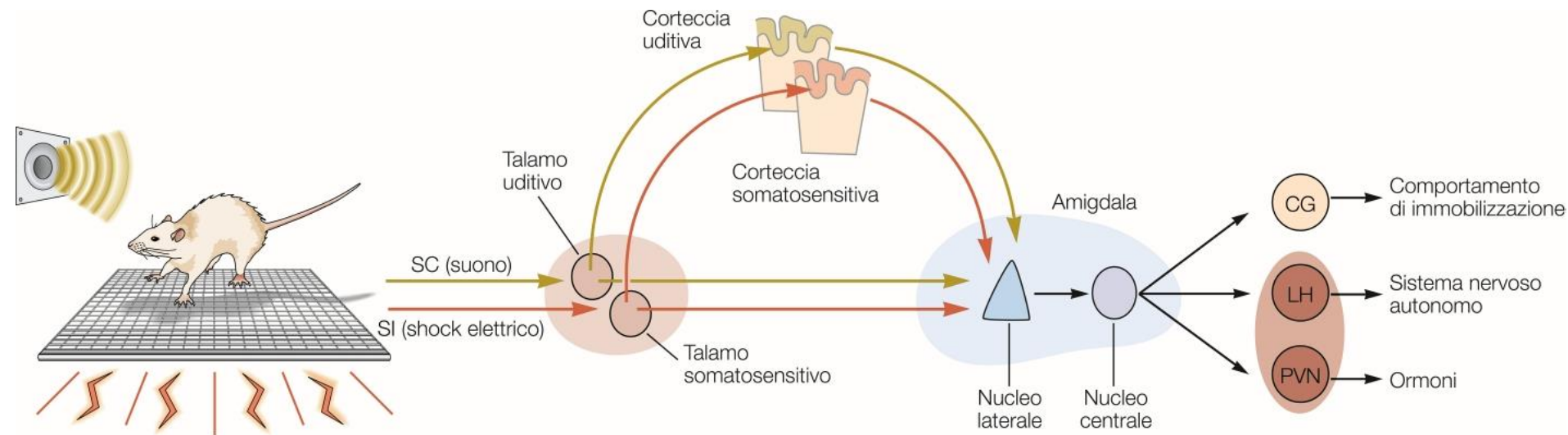
Anche se la risposta di paura ha evolutivamente un significato di protezione da potenziali pericoli, tale fenomeno può divenire disadattivo, soprattutto se consideriamo che qualsiasi stimolo può costituire uno stimolo emotivo che suscita paura, grazie al meccanismo dell'apprendimento condizionato.



Uno stimolo neutro, non in grado di suscitare la risposta emotiva di paura, può, grazie all'associazione con stimoli nocivi, diventare uno stimolo pauroso o ansiogeno.

Condizionamento pavloviano, apprendimento risposte emotive condizionate e amigdala

L'amigdala integra le informazioni relative allo stimolo condizionato con quelle relative allo stimolo incondizionato



CG=sostanza grigia periacqueduttale per risposte motorie

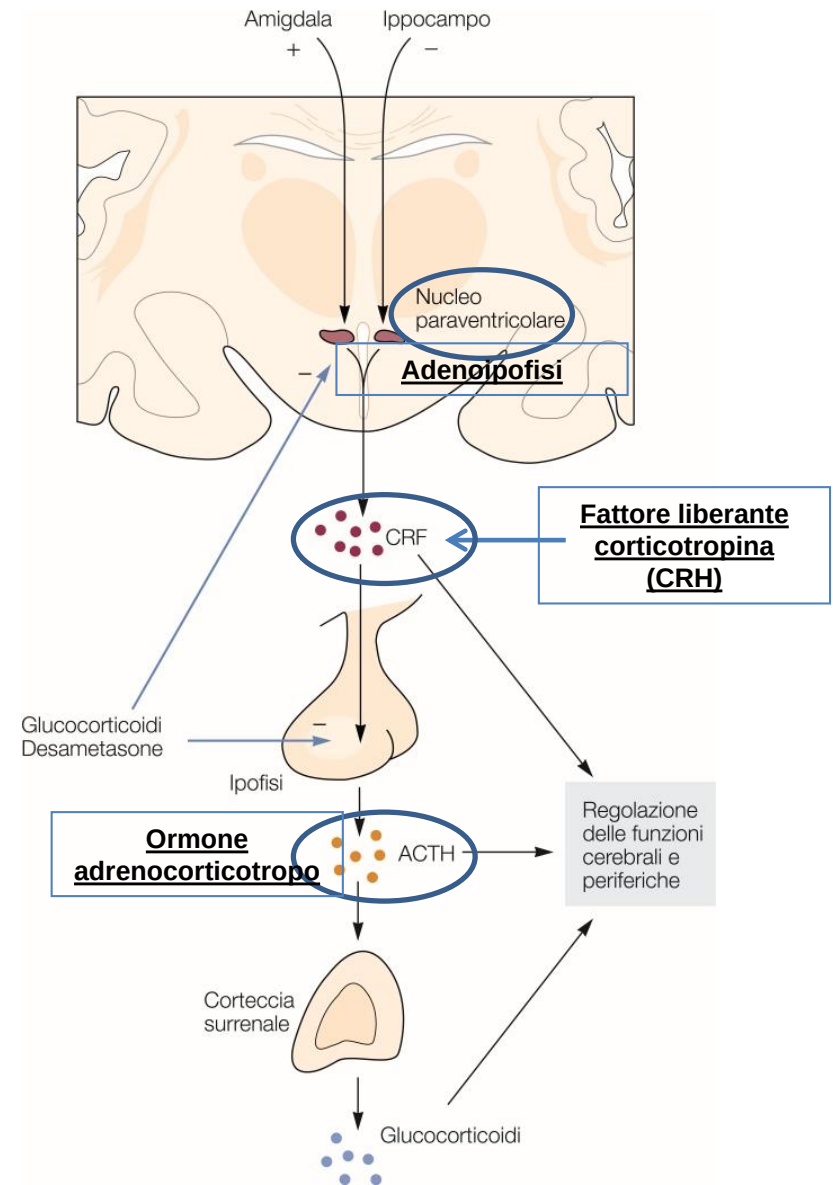
Lh e Pvn = Ipotalamo laterale e nucleo paraventricolare ipotalamico

La valutazione dello stimolo come minaccioso comporterà l'attivazione di una serie di risposte comportamentali mediate dalla sostanza grigia periacqueduttale (PAG) e fisiologiche a carico del sistema nervoso autonomo ed endocrino mediate dall'ipotalamo.

RISPOSTA ALLO STRESS

Nello specifico, la risposta di paura è molto simile alla risposta di stress, infatti l'amigdala attiva l'**asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)**: ne deriva una cascata di eventi finalizzati all'incremento della risposta neurovegetativa (es. aumento pressione arteriosa, frequenza cardiaca, dilatazione bronchiale, ecc.)

➤ Tipicamente, l'asse viene attivato da proiezioni dell'amigdala e inibito da quelle ippocampali, mentre il cortisolo inibisce ipofisi e ipotalamo.



I dati di studi su animali e sull'Uomo suggeriscono che **l'amigdala** è coinvolta in diversi processi che, dapprima, valutano il significato adattivo dello stimolo e poi genera comandi che invia ad altre regioni che si occuperanno di dare una risposta adattiva.

➤ Le numerose informazioni che riceve dall'ambiente interno ed esterno permettono il processo di valutazione

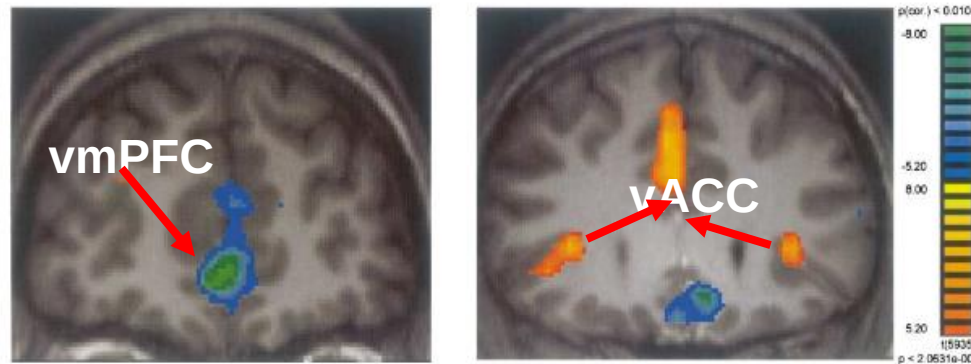
➤ L'amigdala valuta il carico emotivo di uno stimolo e *organizza l'espressione delle risposte comportamentali e fisiologiche per mezzo delle connessioni con tronco dell'encefalo e l'ipotalamo*

➤ Attraverso le proiezioni diffuse a livello corticale può modulare l'attenzione, la memoria, la percezione e il processo decisionale.



REGOLAZIONE EMOTIVA

Diverse sono le strategie di regolazione emotiva, tra cui la regolazione della risposta di paura, alcune forme sono implicite e meno consapevoli come **l'estinzione alla paura o la regolazione di conflitti emozionali**.

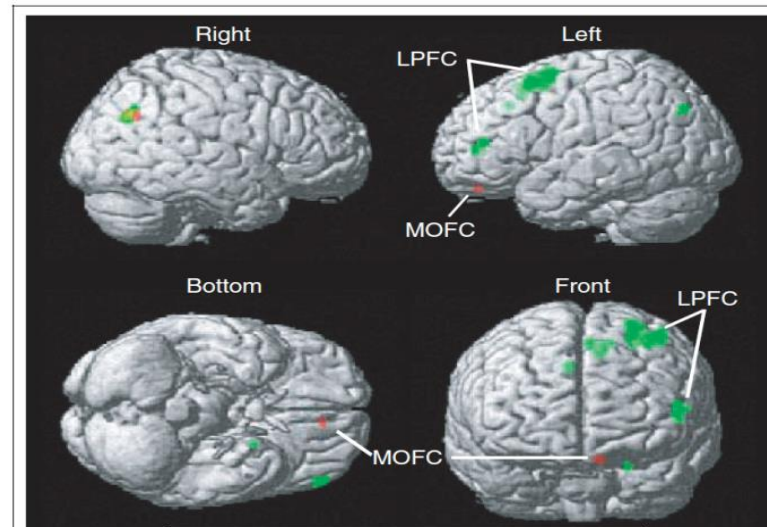


(Phelps, 2004)

- La **corteccia ventromediale prefrontale (vmPFC)** e la **corteccia cingolata anteriore (vACC)** hanno un ruolo critico nella regolazione del comportamento di estinzione di una risposta emotiva e nella regolazione di conflitti emozionali, grazie a **connessioni inibitorie nei confronti dell'amigdala**.

REGOLAZIONE EMOTIVA

Altre strategie sono più esplicite, richiedono cioè un monitoraggio più attivo e consapevole. Tra quest'ultime, la strategia più studiata è il **"reappraisal"**, in cui il significato (appraisal) di uno stimolo emotivo viene modificato (vd slides "emozioni" per approfondimento sulle strategie di regolazione emotiva).



(Ochsner, 2004)

- Diversi studi evidenziano che il "reappraisal" coinvolge principalmente la corteccia prefrontale **dorsolaterale (DLPFC)** e **ventrolaterale (VLPFC)** insieme ad altre regioni del sistema frontoparietale coinvolte nel controllo cognitivo e nella working memory.

Emozioni e psicopatologia

I sintomi di molti disturbi psicologici sono spiegati da risposte emotive inappropriate e/o da una regolazione emotiva inefficiente.

Ad esempio:

Disturbi d'ansia = Iperresponsività della risposta emotiva? Fallimento dell'estinzione?

- Diverse strategie cognitive utilizzate, sia spontaneamente che volontariamente, per controllare le reazioni emozionali negative sono associate ad una modulazione delle interazioni tra amigdala e aree frontali. Tali dinamiche neurofunzionali consentono di chiarire i meccanismi che sono alla base degli effetti della psicoterapia.

Secondo il DSM-IV TR , i disturbi d'ansia sono suddivisi in

•**disturbo di panico (PD)** con e senza agorafobia caratterizzato da ricorrenti Attacchi di Panico inaspettati, riguardo ai quali vi è una preoccupazione persistente

Criteri per l'Attacco di Panico (DSM IV – APA, 1994)

Un Attacco di Panico non è un disturbo codificabile. Viene definito come un periodo preciso di intensi paura o disagio, durante il quale quattro (o più) dei seguenti sintomi si sono sviluppati improvvisamente ed hanno raggiunto il picco nel giro di 10 minuti:

- palpitazioni, cardiopalmo, o tachicardia
- sudorazione
- tremori fini o a grandi scosse
- dispnea o sensazione di soffocamento
- sensazione di asfissia
- dolore o fastidio al petto
- nausea o disturbi addominali
- sensazioni di sbandamento, di instabilità, di testa leggera o di svenimento
- derealizzazione (sensazione di irrealtà) o depersonalizzazione (essere distaccati da sé stessi)
- paura di perdere il controllo o di impazzire
- paura di morire
- parestesie (sensazioni di torpore o di formicolio)
- brividi o vampate di calore.

•**disturbo posttraumatico da stress (PTSD)** è caratterizzato dal rivivere un evento estremamente traumatico accompagnato da sintomi di aumento dell'arousal e da evitamento di stimoli associati al trauma. La risposta della persona all'evento deve comprendere paura intensa, il sentirsi inerme o il provare orrore accompagnato da sintomi di aumento dell'arousal e da evitamento di stimoli associati al trauma.

•**disturbo d'ansia generalizzato (GAD)** caratterizzato da almeno 6 mesi di ansia e preoccupazione persistenti ed eccessive.

•**disturbo ossessivo-compulsivo (OCD)** è caratterizzato da ossessioni (che causano ansia o disagio marcati) e/o compulsioni (che servono a neutralizzare l'ansia).

•**fobia specifica** è caratterizzata da un'ansia clinicamente significativa provocata dall'esposizione a un oggetto o a una situazione temuti, che spesso determina condotte di evitamento

•**fobia sociale** è caratterizzata da un'ansia clinicamente significativa provocata dall'esposizione a certi tipi di situazioni o di prestazioni sociali, che spesso determina condotte di evitamento.

•**agorafobia senza storia di disturbo da attacchi di panico** è l'ansia o l'evitamento verso luoghi o situazioni dai quali sarebbe difficile (o imbarazzante) allontanarsi o nei quali potrebbe non essere disponibile aiuto in caso di un Attacco di Panico o di sintomi tipo panico.

•**disturbo da stress acuto** è caratterizzato da sintomi simili a quelli del Disturbo Post-traumatico da Stress che si verificano immediatamente a seguito di un evento estremamente traumatico

•**disturbo d'ansia dovuto a condizioni mediche;**

•**disturbo d'ansia indotto da sostanze.**

Nel DSM- 5:

•**Disturbi d'Ansia** (Disturbo d'Ansia da Separazione, Mutismo Selettivo, Fobia Specifica, Fobia Sociale, Disturbo di Panico, Agorafobia, Disturbo d'ansia Generalizzato etc.)

•**Disturbi riferiti a Trauma o Stress** (PTSD, Disturbi dell'Adattamento, Disturbo acuto da Stress, etc.)

•**Disturbi Ossessivo-Compulsivi** (DOC, Disturbo da Accumulo, Tricotillomania, Disturbo Dismorfismo Corporeo, Disturbo da Escoriazione, etc)

1. MECCANISMI NEUROTRASMETTITORIALI

L'esposizione a stimoli considerati minacciosi o pericolosi attiva una risposta di stress che determina una modificazione di diversi sistemi neurotrasmettitoriali del Sistema Nervoso Centrale (SNC), come la noradrenalina (NA), serotonina (5-HT), ma anche altri, 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.

N.B. Vedremo come nel DOC un ruolo molto importante viene svolto dalla dopamina e dal circuito limbico che mette in connessione i nuclei della base con le proiezioni talamo-corticali che originano dalla corteccia orbitofrontale e cingolata anteriore. Il ruolo primario del circuito limbico rispetto all'alterazione dei circuiti dell'amigdala è uno tra i fattori che motivano l'esclusione del DOC dalla categoria dei Disturbi d'Ansia nel DSM-5, per inserirlo nella più ampia categoria dei Disturbi Ossessivo-Compulsivi

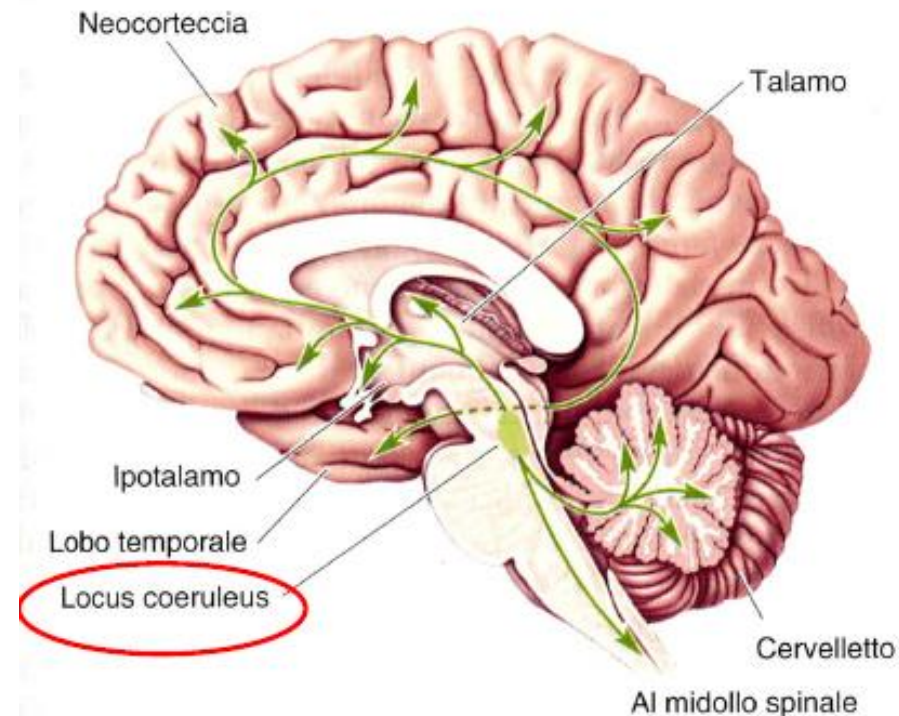
1. MECCANISMI NEUROTRASMETTITORIALI

•NORADRENALINA (NA)

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

➤In pazienti con PTSD e con PD è stata evidenziata un'elevata eccitabilità del sistema nervoso simpatico, compatibile con l'ipotesi di un incremento della attività noradrenergica in particolare a livello del locus coeruleus

Sistema noradrenergico

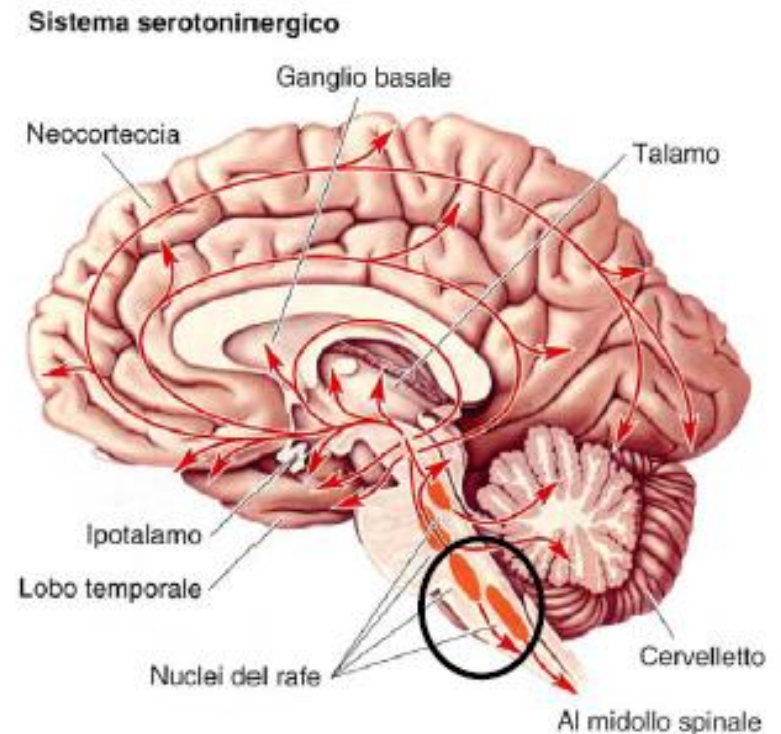


1. MECCANISMI NEUROTRASMETTITORIALI

•SEROTONINA

➤Il sistema serotoninergico e quello noradrenergico sono intimamente connessi. I neuroni serotoninergici esercitano un controllo tonico inibitorio sui neuroni del locus coeruleus (noradrenergico), meccanismo che potrebbe essere alla base del controllo dei sintomi ansiosi da parte dei farmaci con spettro di azione serotoninergico (SSRI), come ad esempio nel contesto del PD.

➤Diversi studi mettono in evidenza che nei disturbi d'ansia è presente un maggior coinvolgimento dei neuroni serotoninergici del sistema del rafe dorsale

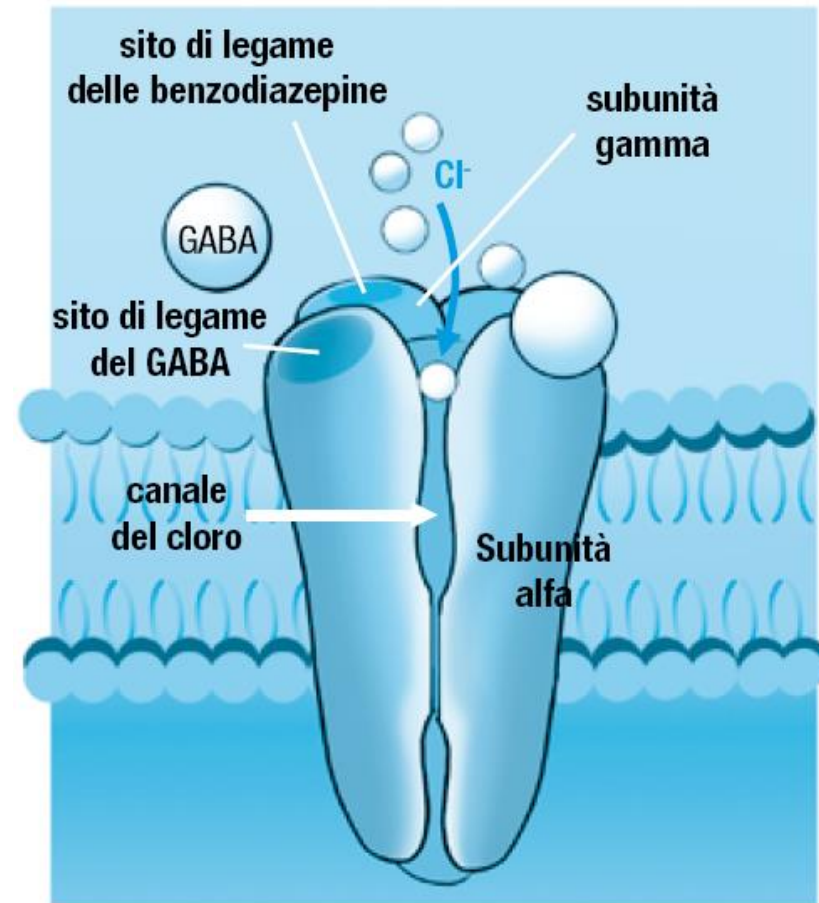


1. MECCANISMI NEUROTRASMETTITORIALI

•GABA

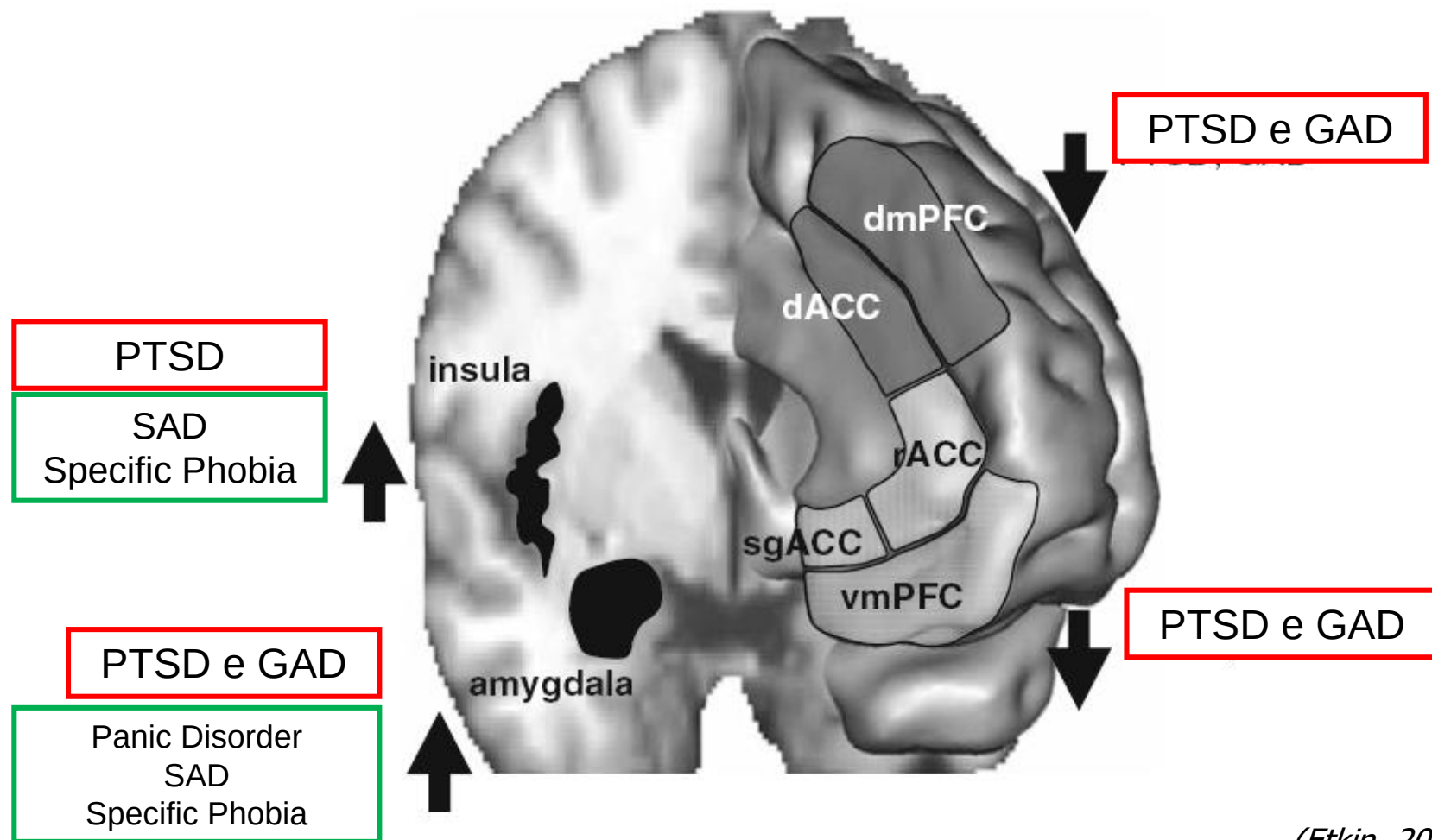
➤Le ben note proprietà ansiolitiche delle benzodiazepine (BDZ), farmaci ad azione facilitante il GABA, sottolineano l'importanza di tale neurotrasmettitore nella fisiopatologia dei disturbi d'ansia.

➤Quando una BDZ si lega al proprio sito recettoriale, adiacente al sito per il GABA, il canale per il cloro si apre.



2. BASI NEUROFUNZIONALI

➤ Nella maggior parte dei disturbi legati allo spettro ansioso si riscontrano alterazioni nel circuito limbico-prefrontale mediale.



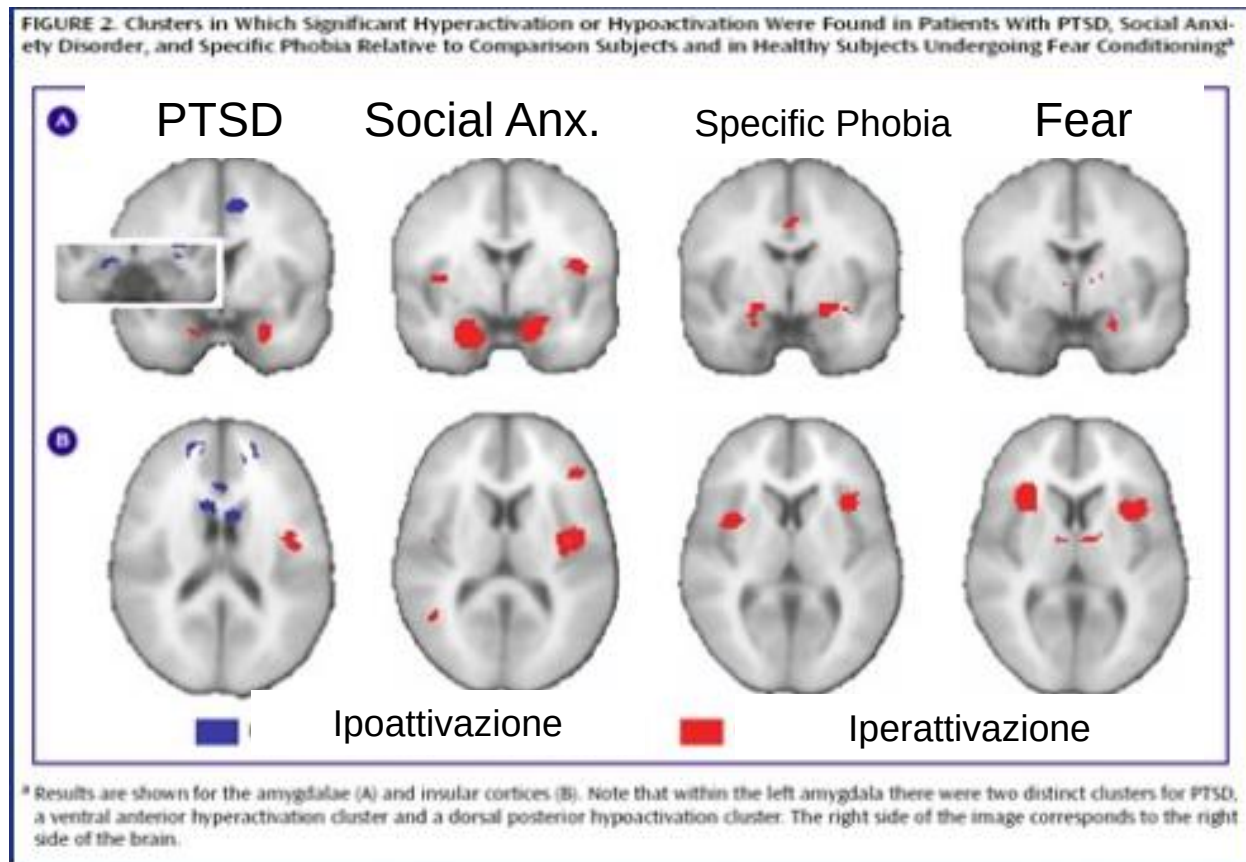
GAD= Disturbo d'Ansia Generalizzato; SAD=fobia sociale

(Etkin, 2009)

2. BASI NEUROFUNZIONALI

- In particolare, in tutti i disturbi d'ansia si riscontra una **iperattivazione dell'amigdala e/o insula** rispetto a soggetti di controllo.
- L'iperattivazione di queste regioni potrebbe spiegare i sintomi di iper"arousal" e ipervigilanza nei pazienti con disturbo dello spettro ansioso.
- Disturbi in cui l'aspetto della generalizzazione o la profonda disregolazione emotiva risulta molto marcata (PTSD e GAD) sembrano essere associati anche ad una **ipoattivazione delle regioni mediali prefrontali dorsali e ventrali** (dACC, vACC, vmPFC) ma anche dell'**ippocampo** (nel caso del PTSD)
- Sembra che i livelli di attività delle regioni mediali prefrontali in fase di pre-trattamento siano predittivi dell'esito del trattamento.

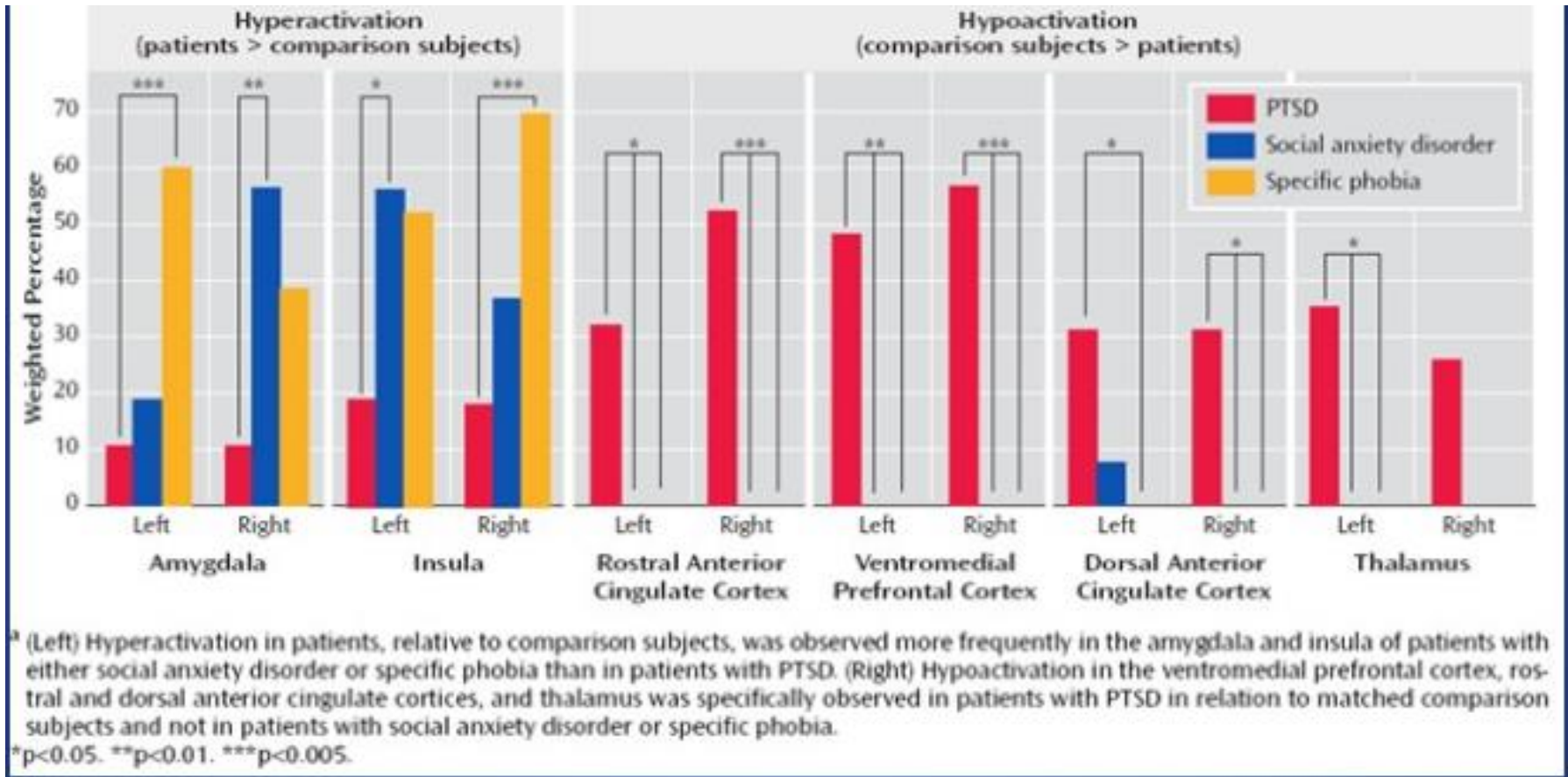
2. BASI NEUROFUNZIONALI



(Etkin e Wager, 2007)

➤ Le differenze tra il PTSD e le altre condizioni ansiose indicano una maggiore complessità del primo che si configura come un'alterazione dell'elaborazione emozionale in cui sono rilevanti i deficit di elaborazione cognitiva dello stimolo emotivo.

2. BASI NEUROFUNZIONALI



(Etkin e Wager, 2007)

Trattamenti efficaci

1. FARMACOTERAPIA

A. Benzodiazepine (Xanax, Lexotan, Tavor, En). Uno dei vantaggi è la rapidità di risposta dopo la somministrazione di un'unica dose, per questo vengono utilizzate per ridurre rapidamente le risposte d'ansia e panico acute.

B. Inibitori specifici della riassunzione di serotonina - SSRI. (fluoxetina – Prozac; paroxetina- Paxil, sertralina – Zoloft, vortioxetina - Brintellix). Trattamento con risposta d'efficacia più lenta ma con effetti a più lungo termine.

2. PSICOTERAPIA

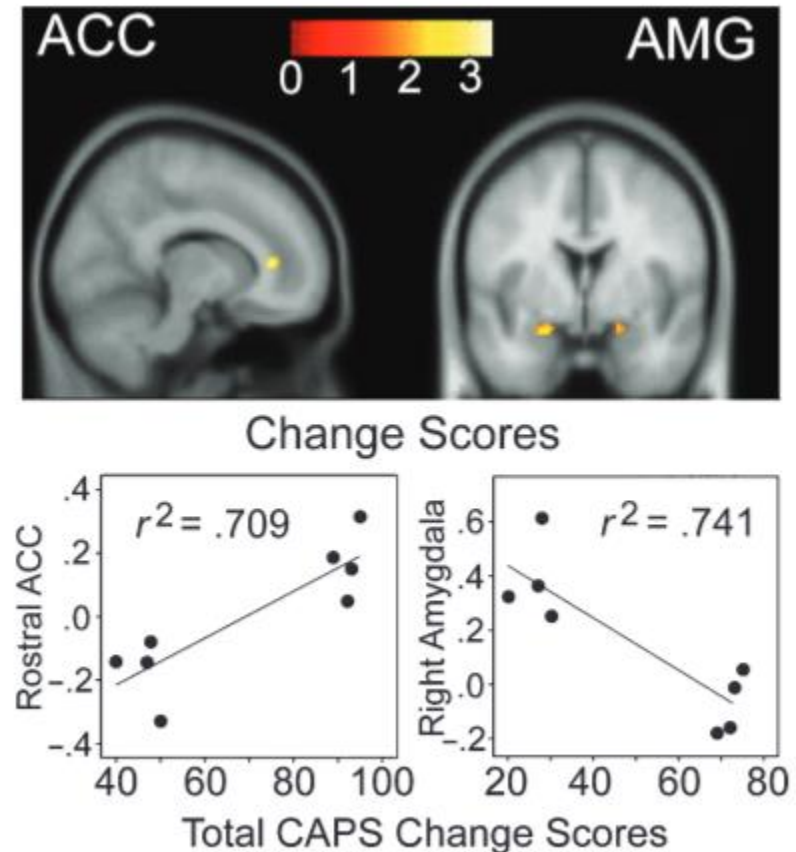
La psicoterapia (in particolare, cognitivo-comportamentale) si è rivelata di provata efficacia nel trattamento dei Disturbi d'ansia e Disturbo Post-Traumatico da Stress

Effetti della psicoterapia

•PTSD

Diversi studi mettono in evidenza che la psicoterapia che prevede una fase di esposizione è in grado di modificare l'attività neurale.

In particolare, un aumento di attività nella corteccia orbitofrontale e ACC e una diminuzione di attività dell'amigdala. Questo dato rinforza l'ipotesi del coinvolgimento delle aree medial prefrontali nel processo di estinzione (Quirk et al., 2000).

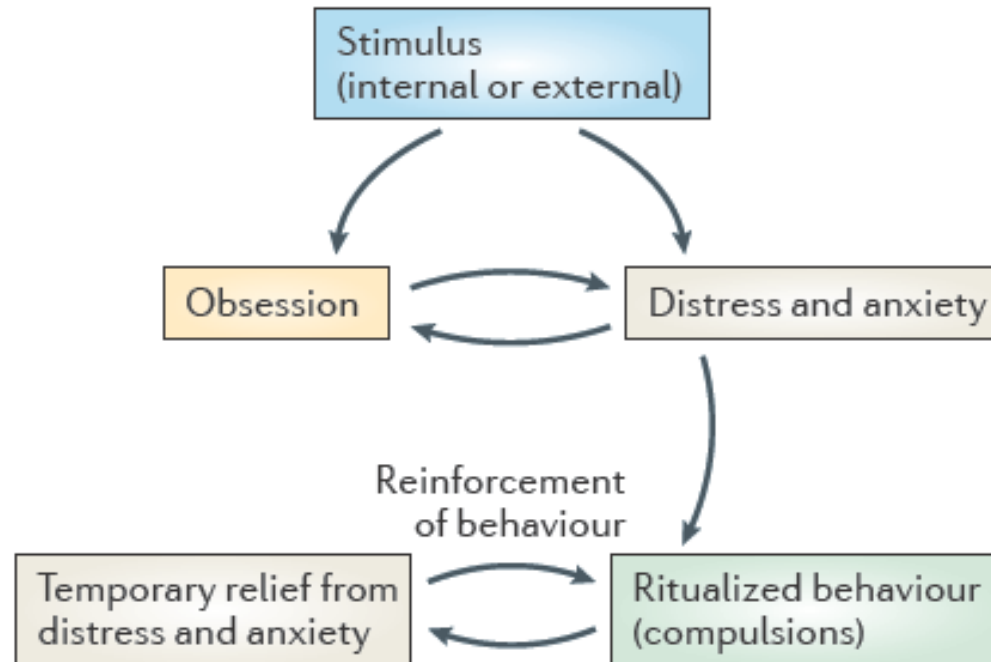


(Felmingham, 2007)

Disturbo Ossessivo Compulsivo – DOC

- A differenza dei disturbi d'ansia fino ad ora esposti, sembra che il DOC sia associato ad una base neurale distinta. Molte caratteristiche del DOC differiscono dagli altri Disturbi d'Ansia, ed è per questo che non è considerata più all'interno dei Disturbi d'Ansia nel DSM-5.
- Le caratteristiche essenziali del Disturbo Ossessivo-Compulsivo sono ossessioni e/o compulsioni ricorrenti, sufficientemente gravi da far impiegare tempo (cioè, richiedono più di 1 ora al giorno) o da causare disagio marcato o menomazione significativa.
- Le ossessioni sono idee, pensieri, impulsi o immagini persistenti, sono vissute come intrusive e inappropriate, e causano ansia o disagio marcati.
- Le compulsioni sono comportamenti ripetitivi (cioè lavarsi le mani, riordinare, controllare) o azioni mentali (per es., pregare, contare, ripetere mentalmente delle parole) il cui obiettivo è quello di prevenire o ridurre l'ansia o il disagio e non quello di fornire piacere o gratificazione.

The theoretical basis of obsessive–compulsive behaviour

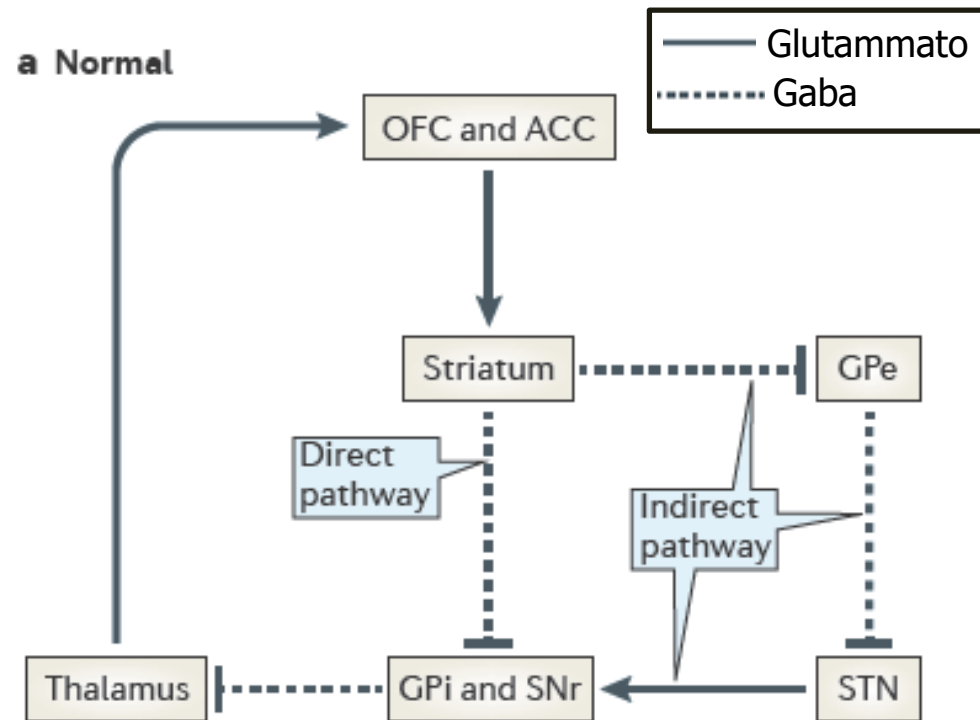


An individual with obsessive–compulsive disorder experiences exaggerated concerns about danger, hygiene or harm that result in persistent conscious attention to the perceived threat or threats; in other words, they result in obsessions. In response to the distress and/or anxiety associated with these obsessions, the person acts (that is, performs a behaviour) to neutralize the distress and/or anxiety, which provides temporary relief from the anxiety associated with the obsession. However, this relief leads to reinforcement of the behaviours, leading to repetitive, compulsive behaviour when obsessions recur.

BASI NEUROFUNZIONALI del Disturbo Ossessivo Compulsivo

- Nonostante nel DOC sia presente una iperattivazione dell'amigdala, questa alterazione non sembra spiegare primariamente il disturbo.
- Le disfunzioni principali nel DOC sono a carico del circuito cortico-striato-talamico-corticale (CSTC) anche chiamato modello fronto-striatale. Nello specifico nel circuito che mette in connessione la corteccia cingolata anteriore (ACC) e la corteccia orbitofrontale (OFC) con i gangli della base, che, a loro volta, influenzano le proiezioni talamo –corticali.

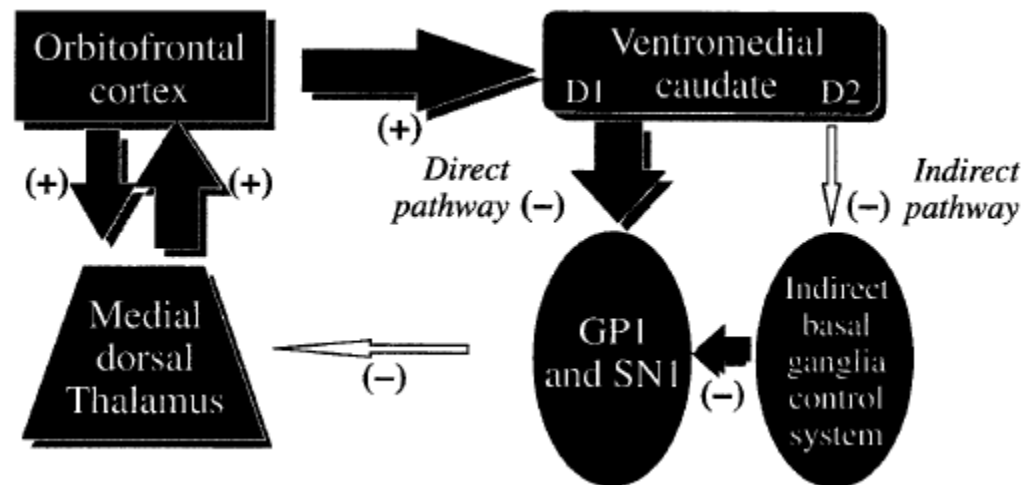
- Nei soggetti sani, la via diretta, eccitatoria è modulata dalla funzione inibitoria della via indiretta.
- Le proiezioni della ACC e OFC allo striato sono eccitatorie.
- Via diretta: lo striato inibisce (GABA) il globo pallido interno e substantia nigra (GABA), riducendo l'effetto inibitorio di queste strutture verso le proiezioni talamo-corticali (Glu).
- Via indiretta: lo striato inibisce (GABA) il globo pallido esterno (GABA) favorendo l'attivazione del nucleo subtalamico (Glu), che a sua volta attivando la Gpi e SNr (GABA) inibisce le proiezioni talamo-corticali



(Pauls, 2014)

BASI NEUROFUNZIONALI del Disturbo Ossessivo Compulsivo

- Diversi studi evidenziano che nel DOC ci sia una eccessiva attività della “via diretta” che comporta una iperattivazione del circuito orbitofrontale-sottocorticale.
- Sono presenti iperattività **della OFC, dell'ACC e del Nucleo Caudato** (striato)
- In generale, le disfunzioni dell'attività della OFC e ACC sono associate alle ossessioni, mentre le alterazioni striatali alle compulsioni (comportamenti stereotipati o rituali).



(Saxena and Rauch, 2000)

Trattamenti efficaci

1. FARMACOTERAPIA

A. **Inibitori specifici della riassunzione di serotonina - SSRI.**

(fluoxetina – Prozac; paroxetina- Paxil, sertralina - Zoloft).

- La serotonina consente un decremento di attività nel circuito frontostriatale, favorendo un riequilibrio tra via diretta e indiretta. Le vie serotoninergiche hanno proiezioni che dal tronco dell'encefalo raggiungono lo striato (nucleo accumbens), ma anche il nucleo subtalamico e il globo pallido.
- La serotonina è in grado di esplicare il suo effetto anche sulla OFC. In generale, dopo il trattamento farmacologico con SSRI si osserva un decremento nell'attività della OFC, ACC e nucleo caudato. Studi hanno dimostrato che l'attivazione di recettori serotoninergici possono ridurre l'effetto eccitatorio del Glu sull'attività cellulare.

B. **Farmaci che bloccano la dopamina** (soprattutto in pazienti che presentano TIC e sintomatologia psicotica associata).

- Data l'ampia distribuzione di recettori dopaminergici nello striato e considerando l'effetto modulatorio di questo neurotrasmettitore sui circuiti fronto-sottocorticali, i farmaci bloccanti la dopamina hanno effetti positivi sulla sintomatologia (in particolare sulle compulsioni).

Trattamenti efficaci

2. PSICOTERAPIA

- La terapia cognitivo-comportamentale, o in combinazione con la farmacoterapia, si è rivelata il trattamento efficace in prima linea per il DOC, come suggerito dalle linee guida di esperti clinici. (Koran, L. M., Hanna, G. L., Hollander, E., Nestadt, G. & Simpson, H. B. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* **164**, 5–53 (2007).
- La psicoterapia è in grado di “normalizzare” l’attività delle aree responsabili della sintomatologia ossessivo-compulsiva. Nello specifico, nel caso del DOC, questa normalizzazione corrisponde ad una riduzione del metabolismo nella corteccia orbitofrontale e nel nucleo caudato (Baxter, 1992; Nakao, 2005; Schwartz et al., 1996)

3. Deep Brain Stimulation (DBS)

- La Stimolazione Cerebrale Profonda è una procedura neurochirurgica che prevede l’impianto di elettrodi che ricevono impulsi elettrici da un neurostimolatore (‘brain pacemaker’), anch’esso impiantato.
- Utilizzata per il trattamento di alcune forme del disturbo di Parkinson, per il tremore essenziale, distonia, dolore cronico, ma anche per il **disturbo ossessivo-compulsivo** e depressione farmaco-resistenti.

