



UNIVERSITÀ DI PISA

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie

TESI DI LAUREA

**LA CONNETTIVITÀ FUNZIONALE TRA LE
STRUTTURE CEREBRALI DEL SISTEMA
DIFFUSO DI RICONOSCIMENTO DEL VOLTO:
STUDIO ESPLORATIVO MEDIANTE RISONANZA
MAGNETICA FUNZIONALE IN SOGGETTI SANI
E PAZIENTI CON FOBIA SOCIALE**

RELATORE:

Chiar.mo Prof. Mario Guazzelli

CANDIDATO:

Ilenia Moroni

Anno accademico 2008-2009

RIASSUNTO

Gli studi di esplorazione funzionale del cervello attraverso metodiche quali la risonanza magnetica funzionale (fMRI) o la tomografia ad emissione di positroni (PET) hanno permesso negli ultimi anni di indagare i correlati biologici delle funzioni mentali normali e patologiche.

In tale filone di ricerca, diversi studi hanno indagato i correlati psicobiologici della Fobia Sociale. La maggior parte degli studi in questione è stata condotta mediante paradigmi sperimentali basati sulla presentazione di volti umani equiparandoli ad uno stress-test sociale. I volti umani sono stati dunque considerati una sorta di stimolo fobico elettivo per i pazienti con ansia sociale. In effetti, tutti gli studi in questione riportano una maggiore attivazione di strutture cerebrali correlate alle risposte emotive (in particolare amigdala, insula, cingolo anteriore) o al riconoscimento emotivo (solco temporale superiore) nei pazienti con fobia sociale rispetto ai controlli.

Recentemente, il nostro gruppo di ricerca ha condotto alcuni studi per valutare se la risposta alterata nei pazienti fobici sociali fosse confinata alle sole strutture emotive. In un primo lavoro condotto con la presentazione di volti umani, è stato studiato in modo specifico il network neurale diffuso deputato alla percezione dei volti proposto da Haxby e collaboratori (2000) dimostrando come nei fobici sociali accanto alla già menzionata iperattivazione delle regioni "emotive" (come l'amigdala, l'insula e il solco temporale superiore) vi sia una ipoattivazione di regioni correlate a funzioni percettive (giro fusiforme) e attentive (corteccia prefrontale e lobuli parietali inferiori). E' stato dunque possibile affermare che nei pazienti con Fobia Sociale durante i compiti di cognizione sociale avviene una sorta di sbilanciamento tra i sistemi affettivi e quelli cognitivi (Gentili et al., 2008).

Abbiamo quindi esplorato eventuali differenze funzionali dell'attività cerebrale nel default mode network (costituito da un gruppo di aree cerebrali che si mantengono più attive durante il riposo psicosensoriale e si disattivano nel passaggio ad una attività mentale rivolta ad uno scopo), dimostrando un'alterazione selettiva del precuneo. Questa regione subisce, infatti, nei fobici sociali una deattivazione meno marcata nel passaggio dallo stato di riposo a quello di esecuzione del compito (Gentili et al., 2009).

I risultati di questi studi ci spingono dunque a sostenere che la Fobia Sociale non sia un disturbo che si esprime esclusivamente in una iperattività emotiva ma che coinvolge, primariamente o come conseguenza della condizione associata, diverse altre funzioni mentali.

Continuando su questa linea di ricerca, in questa tesi sono presentati dati di uno studio esplorativo condotto mediante analisi di connettività funzionale in pazienti con Fobia Sociale e controlli sani durante la percezione di volti umani. Attraverso questa particolare modalità di analisi è possibile valutare la dinamica di attivazione in diverse regioni cerebrali e la correlazione temporale tra di esse. Scopi di questo lavoro esplorativo sono dunque: valutare l'applicabilità dell'analisi di connettività funzionale allo studio dell'attività dinamica del network diffuso per la percezione del volto, nei soggetti sani e nei fobici sociali e valutare le eventuali alterazioni funzionali del suddetto network nei pazienti.

Per questo studio, i cui risultati sono originali e non pubblicati, sono dunque stati rianalizzati in termini di connettività funzionale dati di un precedente studio in cui sono stati reclutati 8 pazienti con diagnosi di Fobia Sociale e 7 controlli sani. Durante lo studio di risonanza magnetica i soggetti partecipanti hanno eseguito un compito di memorizzazione e riconoscimento di volti umani con diverse espressioni emotive. Sulla

base della letteratura disponibile e dei nostri esperimenti precedenti sono state selezionate come regioni d'interesse (ROI) L'amigdala sinistra, I due giri fusiformi e il solco temporale superiore di destra. Da queste regioni è stato estratto l'andamento temporale poi usato per la ricerca di aree cerebrali funzionalmente connesse.

Nei soggetti di controllo questa analisi ha evidenziato, come atteso, un complesso network di regioni funzionalmente connesse con le ROI che ricalca il modello psicobiologico del sistema percettivo dei volti proposto da Haxby e colleghi nel 2000. Questo modello prevede due sistemi percettivi funzionalmente connessi: un sistema "core" (comprendente giro fusiforme e solco temporale superiore) che attiene al riconoscimento del volto come tale e alla valutazione degli aspetti più strettamente fisici ed un sistema "esteso" (comprendente tra l'altro amigdala, insula, poli temporali e cingolo anteriore) la cui attivazione rappresenterebbe il correlato psicobiologico degli aspetti biografici ed emotivi del volto percepito.

Inoltre i giri fusiformi hanno presentato una correlazione negativa con le regioni del default mode network come era prevedibile essendo l'attività del giro fusiforme in relazione al compito ovvero quando le regioni di questo network sono meno attive.

Queste correlazioni sono in buona parte ridotte nei pazienti affetti da Fobia Sociale sia in termini di regioni coinvolte, sia di intensità ed estensione delle aree. Questa riduzione coinvolge sia la correlazione tra le aree all'interno del network diffuso per la percezione dei volti sia tra queste e le aree del default mode network. Relativamente alle regioni del sistema percettivo dei volti abbiamo riscontrato una riduzione significativa della connettività funzionale tra giro fusiforme e solco temporale superiore, insula, amigdala e paraippocampo e tra solco temporale superiore, insula e lobi temporali. E' possibile dunque ritenere che la normale comunicazione tra le aree correlate alla percezione delle

caratteristiche fisiche del volto e quelle correlate agli aspetti emozionali sia alterata nei pazienti fobici. Inoltre la riduzione della connettività funzionale tra il giro fusiforme e le aree del default mode ed in particolare del precuneo conferma i dati ottenuti dal nostro gruppo su questo particolare network cerebrale a riposo.

I risultati di questo studio, sebbene i dati al momento disponibili non siano sufficienti a stabilire se tali alterazioni siano secondarie alla condizione di ansia sociale o meno, sono dunque ancora a favore di un'alterazione nella Fobia Sociale non limitata alle strutture emotive, ma anche percettive ed attentive. I risultati rendono inoltre possibile considerare i correlati psicobiologici del disturbo, emersi attraverso gli studi tradizionali condotti con analisi di regressione multipla, non solo in termini di regioni cerebrali iperattive o ipoattive, ma all'interno di un sistema più dinamico in cui alterati sono soprattutto il collegamento e le interazioni tra le diverse strutture cerebrali. Ciò non solo supporta dal punto di vista psicobiologico alcuni risultati di studi comportamentali sulla diversa processazione percettiva e cognitiva del volto umano nella Fobia Sociale, ma suggerisce anche la necessità di includere questi aspetti nell'approccio psicobiologico al disturbo.

ABSTRACT

Neurobiological studies on Social Phobia by the means of in vivo brain exploration methodologies have highlighted several intriguing correlates of the disorder. The great majority of these studies have used faces as a social emotional stress test in Social Phobic Patients (SPP) resulting in a higher activation of amygdala and other limbic structures (e.g. insula, anterior cingulate) as compared to healthy controls (HC). In a series of previous studies reserchers tried to investigate whether differences in brain activities in SPP were confined to emotional structures. In a first study (Gentili et al., 2008) our reserche group in Pisa showed in SPP a hyperactivation of structures devoted to emotion expression and recognition (i.e. left amygdala, bilateral insula and superior temporal sulci) but also a lower response in regions related to perception and attention (such as inferior parietal lobules, prefrontal cortex and the fusiform gyrus). We therefore conclude that in SPP during social cognition there is an imbalance in the network for face perception that is related not only to an emotional hyperactivity but also to a more complex alteration of perceptive and attentive features. Then we explored the possible alteration of the default mode network in SPP showing a different deactivation in the precuneus/posterior cingulate cortex (Gentili et al., 2009). Thus, SPP alterations in neural activity are more complex including not only amygdala and “emotional” brain structures but also different cognitive systems and network, which are involved in baseline rest brain activity. In the present work I reported unpublished data on face perception in SPP. In particular I focused my study on functional connectivity analysis in SPP and HC during a face perception task. Thus the aim was to determine functional connectivity among regions involved in the face perception system (Haxby et al., 2000) and its possible alteration in SPP.

We used functional magnetic resonance imaging to measure neural activity correlation in SPP and HC during a one-back repetition detection task, based on face identity. In particular starting from previous results we analyzed functional connectivity of the left and right fusiform gyrus, right superior temporal sulcus and left amygdala. As a result, in HC we found a network of regions related to the fundamental perceptive elaboration of the face, such as fusiform gyrus, cuneus, inferior occipital gyrus and superior temporal sulcus, to affective reactions, such as amygdala, parahippocampus and insula, as well as other areas involved in emotional experience and in physical and semantic evaluation of the face, such as temporal pole, inferior frontal gyrus, cingulate gyrus, frontal eye field and intraparietal sulcus. In addition, the network of our connectivity analysis displays other areas referred to the default mode network, such as precuneus, angular gyrus, posterior and anterior cingulate, medial prefrontal cortex and dorsolateral prefrontal cortex. This complex network of correlations was altered in SPP, showing a weaker integration throughout the different parts of the distributed neural system for face recognition. The alteration affects particular areas of the extended face perception system and some regions of the default mode network. Thus, we concluded that the abnormal correlation is not restricted to an altered emotional response but also involves alterations of perception, cognition, and attention, suggesting that all these aspects should be considered in the neurobiological approach for SPP.

INDICE

1.Fobia sociale: Una visione d'insieme clinica e psicopatologica.....	1
1.1 Storia e definizione.....	1
1.2 Prevalenza.....	2
1.3 Caratteristiche cliniche.....	3
1.4.Diagnosi.....	4
1.5. Psicopatologia dell'ansia sociale.....	7
1.5.1 Teorie psicoanalitiche.....	7
1.5.2 Teorie comportamentali.....	8
1.5.3 Teorie cognitive.....	9
1.6. Psicobiologia della fobia sociale.....	11
1.6.1. Contributo genetico.....	11
1.6.2 Studio dei sistemi neurotrasmettitoriali.....	12
1.6.2.1 Sistema Noradrenergico.....	12
1.6.2.2 Sistema GABAergico.....	13
1.6.2.3 Sistema Dopaminergico.....	14
1.6.2.4 Sistema Serotoninergico.....	15
1.7 Studi funzionali di esplorazione cerebrale neuro-metabolica dei Disturbi d'Ansia.....	16
2. Il sistema cerebrale per il riconoscimento del volto.....	25
2.1.Basi anatomo-fisiologiche della visione.....	25
2.2.La percezione visiva.....	28
2.3. Le basi della rielaborazione emotiva connessa alle immagini visive.....	33
2.4. Il sistema neurale diffuso per la percezione del volto nell'uomo.....	37
3. Risonanza magnetica funzionale ed altre tecniche potenzialmente utilizzabili per lo studio del SNC.....	47
3.1. Tomografia ad emissione di positroni (PET).....	47
3.2.Risonanza magnetica funzionale (RMI) e funzionale (fMRI).....	48
4. Analisi della connettività nello studio dei correlati cerebrali nelle funzioni cognitive ed emotive dell'uomo.....	52
4.1.Connettività funzionale: introduzione generale.....	52
4.2. Studi di connettività funzionale nei controlli sani.....	56

4.3. Studi di connettività funzionale nei pazienti.....	59
4.4. Il Default- mode network e la sua correlazione con la connettività funzionale.....	61
5. Scopo dello studio.....	68
6. Materiali e Metodi.....	70
6.1. Soggetti.....	70
6.1.1. Pazienti Social-fobici.....	70
6.1.2. Controlli sani.....	70
6.2. Scale psicometriche.....	71
6.3. Stimoli.....	71
6.4. Compito.....	72
6.5. Parametri fMRI.....	73
6.6. Analisi statistiche tradizionali.....	73
6.7. Selezione delle regioni di interesse (ROI).....	74
6.8. Analisi di connettività funzionale.....	76
7. Risultati.....	78
7.1. Risultati dalle scale psicometriche.....	78
7.2. Risultati comportamentali.....	79
7.3. Risultati dalle analisi statistiche tradizionali e dalla selezione delle Regioni di Interesse.....	79
7.4. Risultati dell'analisi di connettività funzionale.....	82
7.4.1. Regioni cerebrali funzionalmente connesse con il giro fusiforme destro e sinistro.....	82
7.4.1.1. Controlli sani	82
7.4.1.2. Pazienti Social-fobici.....	87
7.4.2. Regioni cerebrali funzionalmente connesse con il Solco Temporale Superiore destro.....	91
7.4.2.1. Controlli sani.....	91
7.4.2.2. Pazienti Social-fobici.....	94
7.4.3. Regioni cerebrali funzionalmente connesse con l'amigdala sinistra.....	95
7.4.3.1. Controlli sani.....	95

7.4.3.2 Pazienti Social-fobici.....	97
8. Discussione e Conclusioni.....	100
9. Bibliografia.....	109

1.FOBIA SOCIALE: UNA VISIONE D'INSIEME CLINICA E PSICOPATOLOGICA

1.1 Storia e definizione

Ippocrate descrisse per primo in uno dei suoi pazienti i sintomi centrali della fobia sociale: “A causa della sua eccessiva timidezza ed indecisione egli non lasciò mai la sua casa; per la paura di essere giudicato egli non si mescolò mai con altre persone; per il terrore di commettere un errore egli non parlava mai e, infine, pensava sempre di essere osservato da tutti”. Comunque, la prima descrizione “moderna” della “fobia sociale situazionale” è stata fornita da Pier Janet (1903), il quale la definì come “la paura di parlare in pubblico, di suonare il piano e di scrivere in presenza di altre persone”. L’Ansia sociale venne inizialmente inclusa nel contesto di nevrosi fobiche senza particolare specificità. Questa prospettiva fu condivisa anche da una vasta parte di movimenti psicoanalitici, a cominciare da Freud, che identificò una analoga genesi intrapsichica per tutte le fobie.

Nel 1966 quando Mark e Gelder isolarono questa entità clinica dalle altre forme di fobia sulle basi di osservazioni cliniche, specialmente la risposta peculiare agli I-MAO e l’educazione all’abilità sociale di pazienti con fobia sociale, la definirono come “paura di mangiare, bere, ballare, parlare, scrivere, etc. in presenza di altre persone per paura di essere ridicoli”. Qualche anno dopo, Marks (1970) trovò che la fobia sociale differisce dalle altre fobie specifiche e dai cosiddetti Disturbi Agorafobici per delle caratteristiche cliniche come la prevalenza ed il decorso clinico (età d’insorgenza, evoluzione, etc.).

L’indipendenza nosografica della Fobia Sociale è stata riconosciuta ufficialmente nel 1980 con la terza edizione del DSM (DSM-III). Nell’edizione successiva del manuale, DSM-III-R

(1987), il sottotipo della fobia sociale generalizzata fu classificato entro questa entità sindromica ed il nome è rimasto tale fino ad oggi. Difatti, dal 1987 la nosografia della Fobia Sociale non ha subito alcun cambiamento sostanziale ed attualmente, in accordo col DSM-IV-TR, è definita come “La paura persistente di una o più situazioni in cui la persona è esposta ad un’indagine accurata dagli altri e la paura che essa stessa possa fare qualcosa o agire in un modo che può essere umiliante ed imbarazzante (APA2001) ed è considerato un disordine di Asse I sviluppatosi dai disturbi di Ansia.

1.2 Prevalenza

La prevalenza della fobia sociale varia, in accordo con gli studi ed i criteri diagnostici utilizzati, tra il 3% ed il 24%. Le donne sono più frequentemente affette da Fobia Sociale con un rapporto maschi/femmine che oscilla tra 0.5 e 0.7 (per una revisione cfr. Fehn et al., 2005).

1.3 Caratteristiche cliniche

Il picco di incidenza di questa malattia varia tra 12 e 16 anni di età (Fehn et al., 2005).

L'elemento nucleare della malattia può essere identificato nella sopravvalutazione del giudizio altrui. Tale sopravvalutazione causa ansia in situazioni in cui il soggetto pensa di essere giudicato come ridicolo ed inappropriato dalle altre persone. La paura è, per definizione, sproporzionata alla situazione. L'ansia e l'agitazione che sono generate in simili situazioni di relazione interpersonale sono legate all'incapacità (o la paura di essere incapaci) di controllare le proprie reazioni ed emozioni ed alla paura di apparire goffo ed inadeguato.

La sintomatologia ansiosa è caratterizzata da tipici fenomeni somatici e cognitivi i quali, d'altra parte, aumentano le difficoltà comportamentali ed il disagio situazionale, portando al rafforzamento della fobia ed eventualmente all'evitamento fobico.

Nella maggioranza dei casi il paziente sperimenta un elevato livello ansioso in un largo numero di situazioni socialmente rilevanti che definiscono il cosiddetto sottotipo di Fobia Sociale Generalizzata.

Le situazioni che possono tipicamente innescare ansia sociale si estendono dal parlare in pubblico al bere o mangiare nei ristoranti o in luoghi pubblici; da stare in piccoli gruppi o comizi ad usare i bagni pubblici; dal telefonare in luoghi affollati al guardare negli occhi una persona appena conosciuta (una lista dettagliata di tipiche situazioni provocanti è descritta nelle scale cliniche usate per l'accertamento clinico ed il monitoraggio della malattia, ad es. la Scala di Liebowitz per la fobia sociale).

L'ansia sociale tende a presentare una riduzione della severità con l'invecchiamento.

In ogni modo dovrebbe essere sottolineato che i pazienti con Fobia Sociale sono più inclini a sviluppare anche un secondo disordine psichiatrico, in particolare Disturbi di ansia e dell'umore.

Tale vulnerabilità non sembra essere associata solamente alle condizioni più gravi (Wittchen et al., 2001), dal momento che anche le cosiddette manifestazioni "subcliniche" sono in grado di provocare malessere soggettivo e forte inquietudine, ma comportano anche un rischio più alto di sviluppare disturbi d'ansia e dell'umore (Schneier et al., 2002).

Un'entità clinica distinta che condivide parecchie caratteristiche con la Fobia Sociale è il Disturbo di Personalità. Questo consiste nella paura di essere rifiutato, nella mancanza di confidenza ed nel desiderio di un'accoglienza intransigente che pervade la vita e le scelte dell'individuo.

Dal momento che quest'ultimo è considerato un disturbo di Asse II-Disturbo di Personalità, una delle maggiori differenze con la Fobia Sociale è l'età di insorgenza che come negli altri disturbi di personalità, è generalmente più precoce, tanto che il paziente di solito afferma " Sono sempre stato così". Questo disturbo di personalità è infine correlato al temperamento ansioso. Hantouche e Akiskal (2005) hanno recentemente caratterizzato un temperamento ansioso che può essere definito come "Social-fobico".

1.4.Diagnosi

La Fobia Sociale è apparsa la prima volta nella classificazione internazionale nel 1980 (DSM-III ed ICD-10).

Il DSM-IV-TR cataloga 8 criteri che devono essere soddisfatti per la diagnosi di Fobia Sociale:

- A- Una marcata o persistente paura di una o più situazioni sociali o esecutive in cui la persona è esposta ad estranei o al possibile scrutinio dagli altri. L'individuo ha paura di mostrare i sintomi dell'ansia o agire in un modo che sarebbe umiliante o imbarazzante. Nei bambini, ci deve essere l'evidenza della capacità di rapporti sociali appropriati per l'età con i familiari e l'ansia deve capitare in ambienti coi coetanei, non solo interagendo con gli adulti.
- B- L'esposizione alle situazioni sociali temute provoca pressoché invariabilmente ansia, che può prendere forma di un limite situazionale o di un predisposto Attacco di panico. Nota: Nei bambini, l'ansia può essere espressa dal pianto, dal malumore, dal blocco o con esitazione dalle situazioni sociali con gli estranei.
- C- La persona riconosce che la paura è eccessiva o irrazionale. Nota: Nei bambini, questa caratteristica può essere assente.
- D- Le situazioni o le performance sociali temute sono evitate o diversamente tollerate con intense ansia o dolore.
- E- L'evitamento, l'ansia anticipatoria, o il dolore nelle situazioni o esecuzioni temute interferiscono significativamente con la quotidianità normale della persona, il funzionamento occupazionale, o le attività o rapporti sociali, o è presente forte dolore riguardo all'avere paura.
- F- Negli individui sotto i 18 anni, la durata è al massimo di 6 mesi.
- G- La paura o l'evitamento non sono dovuti ai diretti effetti psicologici di una sostanza (ad esempio abuso di droghe) o ad una condizione medica generale e non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (ad esempio disturbo di panico con o senza Agorafobia, Disturbo di Ansia da Separazione, Disturbo

Dismorfico Corporeo, Disturbo Pervasivo dello sviluppo, o Disturbo Schizode di personalità).

H- Se è presente una condizione medica generale o un altro disturbo mentale, la Paura nel criterio A non è correlata ad essi, ad esempio la Paura non è il balbettare o il tremare nella malattia di Parkinson, o esibire comportamenti alimentari anomali nell'Anoressia o nella Bulimia Nervosa.

Il DSM prevede anche la specificazione di Fobia Sociale Generalizzata se la paura è inclusa nella maggioranza delle situazioni sociali.

Come abbiamo detto, lo spettro Social-fobico include anche un Disturbo di personalità di evitamento, definito come:

Un modello diffuso di inibizione sociale, sentimenti di inadeguatezza, ed ipersensibilità alla valutazione negativa, che comincia dalla precoce adolescenza ed è presente in una varietà di contesti, come indicato da quattro (o più) delle seguenti eventualità:

- 1. L'evitare attività occupazionali che comportano il contatto interpersonale, a causa della paura delle critiche, della disapprovazione, o del rifiuto.*
- 2. E' contrario ad essere coinvolto dalle persone senza la certezza di essere apprezzato.*
- 3. Mostra limitazione nei rapporti intimi a causa della paura di essere umiliato, ridicolo, o rifiutato.*
- 4. E' preoccupato di essere criticato o rifiutato in situazioni sociali.*
- 5. E' inibito nelle nuove situazioni interpersonali a causa dei sentimenti di inadeguatezza.*
- 6. Vede se stesso come socialmente inetto, personalmente sgradevole o inferiore agli altri.*

7. *E' refrattario a correre rischi di persona o ad impegnarsi in qualsiasi nuova attività perché possono provocare imbarazzo.*

1.5. Psicopatologia dell'ansia sociale

Come già accennato, da un punto di vista clinico e psicopatologico, non tutti distinguono la Fobia Sociale dalle Fobie Specifiche. A tale riguardo, farò in seguito riferimento alle Fobie Specifiche quando le teorie psicologiche non differiscono dalla Fobia Sociale

1.5.1 Teorie psicoanalitiche

In accordo con il concetto psicoanalitico originale, le fobie sono causate dalla proiezione e dalla rimozione dell'angoscia della mutilazione, associate ai conflitti edipici, su un oggetto esterno apparentemente innocuo, che ha un significato simbolico. Utilizzando questi meccanismi, l'ansia diventa più controllabile e meglio tollerata (cf. Sigmund Freud "Il caso del piccolo Hans").

Sono state elaborate altre interpretazioni psicoanalitiche, nel tentativo di spiegare la Fobia Sociale ed alcuni dei suoi sintomi centrali, quali ad esempio l'arrossire.

Tra gli altri, Karch (1971) suggerisce che l'arrossire deriva dalla presenza di conflitti intrapsichici repressi. Invece, secondo Feldman (1941), il fenomeno è legato al desiderio sessuale associato con la paura della castrazione, determinando così una trasmigrazione del sangue dai genitali alla faccia. Silvano Arieti ha trattato in modo specifico la Fobia Sociale (1979), ed ha pensato che i pazienti con Fobia Sociale abbiano passato un periodo di totale fiducia negli adulti e nella loro abilità di difenderli durante l'adolescenza. A questa fase farebbe comunque seguito la scoperta che i genitori e gli adulti in generale

non sono affidabili. Al fine di rendere tollerabile questa scoperta, le persone fobiche ingannano la paura in tutte le situazioni sociali.

1.5.2 Teorie comportamentali

In accordo con la psicologia comportamentale, le fobie derivano dall'associazione di un evento naturale con uno ansiogeno, doloroso e pauroso. Conseguentemente, il processo di "induzione" della fobia sarebbe basato su un classico processo condizionante.

Attraverso un processo che opera un condizionamento i pazienti fobici "imparano" che possono limitare l'insorgenza dell'ansia evitando alcune particolari situazioni che generano il successivo evitamento fobico. Questa teoria è supportata dal classico esperimento di Watson e Rayner (1929) in un bambino, che dimostra la possibilità di indurre un "condizionamento" tramite la sensazione di paura evocata della visione di un animale associata ad uno stimolo nocivo, concordando che lo sviluppo di una fobia è spesso associato con un'esperienza traumatica. In particolare, in accordo col modello del "condizionamento diretto", la Fobia Sociale si sviluppa come il risultato di una o più esperienze traumatiche (come, ad esempio, essere esposti a situazioni umilianti o alle critiche).

Ost (1985) afferma che il 58% dei pazienti social fobici rievocano esperienze traumatiche associate all'origine del disturbo. Simili risultati ottenuti da Stemberger et al., (1995) indicano che il 44% dei pazienti con diagnosi di Fobia Sociale riporta esperienze traumatiche capaci di causare il disturbo o, perlomeno, di aggravare la sintomatologia ansiosa. In realtà, è sempre molto difficile stabilire se il paziente divenga Social-fobico a causa di un'esperienza traumatica o se denunci un'esperienza come traumatica dal momento che è già sensibile verso certi stimoli.

Comunque sia, Beidel e Turner (1998) hanno suggerito che stimoli ripetuti per un lungo periodo di tempo, anche quando non siano traumatici, sono sufficienti ad allarmare individui predisposti.

Per quanto non controllato lo studio ha sempre dimostrato una correlazione significativa tra gli eventi traumatici e lo sviluppo di fobia. Pertanto, alcuni autori considerano i dati descritti sia deboli, sia influenzati da una ricerca retrospettiva che fornisce una spiegazione “razionale” per l’insorgenza e lo stato di un disturbo fobico.

1.5.3 Teorie cognitive

Il comune contesto teorico di parecchi modelli cognitivi delle fobie è la tendenza dei pazienti a prestare eccessiva attenzione a stimoli ed eventi negativi e pensare che questi abbiano una elevata probabilità di accadere (Mathews et al., 1994). In questa prospettiva, la tipica esperienza soggettiva del social-fobico è la diffidenza e la preoccupazione riguardo all’immagine di se stesso mostrata agli altri (Feningsten, 1979), prendendoli automaticamente in eccessiva considerazione e prestando troppa attenzione alla valutazione altrui (Goldfried et al., 1984).

Nell’origine dell’ansia sociale le teorie cognitive enfatizzano l’importanza dei sensi di colpa. L’aggravamento delle difficoltà di prestazione, la mancanza di autostima, l’ipersensibilità al giudizio e alle critiche sarebbero alla base della tendenza ad interpretare i contatti sociali come “catastrofici”. L’ansia determinerebbe un rinforzo positivo dato che la goffaggine, spesso presente, starebbe a definire come un cattivo funzionamento, così da confermare l’idea di non essere capaci di farcela e di essere totalmente inetti. Ciò instaurerebbe un circolo vizioso guidato da un aumento della svalutazione dell’autostima e della paura di fallire (Beck et al., 1985; Leary et al., 1995).

Foa et al. (1996), hanno dimostrato come il soggetto affetto da Fobia Sociale Generalizzata tenda a sopravvalutare le possibili conseguenze degli eventi, spesso interpretandoli in maniera irrazionale. Clark e Wells (1995) affermano che i con Fobia Sociale sono “iper-vigili”, in quanto essi hanno la tendenza a cogliere ogni segno possibile di disapprovazione, inoltre, sono ipersensibili ai sintomi come il sudare e l’arrossire, che pensano possano essere percepiti facilmente dagli altri e che quindi aumentano la loro ansia e provocano senso di colpa. Nel lavoro di Hoffman et al., (1997) si evidenzia come, quando i soggetti sono impegnati in questi pensieri, essi paradossalmente dedichino poca attenzione al compito che sono stati chiamati a svolgere.

Altri autori suggeriscono che il sentimento dell’ incapacità di controllo e del non essere in grado di influenzare volontariamente gli eventi nelle situazioni sociali sarebbe importante nella genesi della Fobia Sociale (Mineka et al., 1995 ; Leung et al., 1996): la paura di perdere il controllo della situazione è il fattore scatenante dell’Ansia Sociale.

Altre teorie cognitive mettono in risalto il ruolo della destrezza sociale affermando che i pazienti con Fobia Sociale mostrano un’abilità sociale più bassa (Twentyman et al., 1975). Non è però possibile valutare se suddetta ridotta disinvoltura sia la causa o l’effetto del disturbo.

Infine, una teoria recente sull’origine dell’ansia sociale mette in luce il ruolo del focalizzare l’attenzione su se stessi, cioè la consapevolezza di far riferimento al proprio sapere. In accordo col modello proposto da Clark e Wells (Spurr et al., 2003) l’attenzione su se stessi è un importante fattore di mantenimento del disturbo, in quanto incrementa l’adito ai cattivi pensieri e sentimenti, può interferire con le prestazioni e previene l’individuo dal prestare attenzione alle informazioni esterne che potrebbero discolparlo dalle proprie paure. Clark e Wells hanno anche proposto che gli individui con Fobia sociale

costruiscono un'impressione distorta di se stessi basata su informazioni generate internamente, che prendono la forma di un'immagine visiva (spesso vista dalla prospettiva di un osservatore) o di un particolare stato d'animo.

1.6. Psicobiologia della fobia sociale

1.6.1. Contributo genetico

L'evoluzione della genetica, che ha recentemente completato il sequenziamento del genoma umano, ha determinato un aumento dell'interesse nella ricerca dei fattori genetici potenzialmente connessi con la vulnerabilità psichiatrica. Ad esempio, i livelli di ansia sociale sembrano essere più elevati nei pazienti che soffrono di Fobia Sociale (Fyer et al., 1995; Lieb et al., 2000; Mancini et al., 1996). Alcuni studi di controllo sui gemelli suggeriscono una significativa, tuttavia moderata, influenza di fattori genetici nello sviluppo della Fobia Sociale e dell'ansia sociale. I dati sulla specificità dei fattori genetici nello sviluppo della fobia sociale, sebbene preliminari, sembrano confermare una predisposizione generale allo sviluppo del contenimento emotivo e del disturbo di comportamento, con una forte variabilità della componente ereditaria, che è comune ai diversi tipi di Disturbi d'Ansia (Andrews, 1996; Eley, 1999; Kendler et al., 1995; Nelson et al., 2000).

In un articolo del 1999, Kendler, Karlowski e Prescott hanno stimato un contributo genetico alla fobia sociale pari circa allo 0.50 in un gruppo di 2163 femmine gemelle (Kendler et al., 2001) e allo 0.24 in un gruppo di 1198 maschi gemelli. Infine, secondo un'analisi multivariata effettuata su più di 2500 coppie di gemelli, i singoli fattori genetici potrebbero derivare da due gruppi di geni, conducendo ad un aumento del rischio in due classi di Disturbi d'Ansia: il primo fattore genetico, in genere, ha una più forte influenza su

disturbo d'ansia, panico, agorafobia, e minore influenza sulla fobia sociale; il secondo ha un effetto sulla fobia degli animali e sulla prestazione del tipo fobico. Quindi possiamo ipotizzare che vi sia un gruppo di geni che incrementano il rischio di sviluppo di un fenotipo comune intermedio, che include caratteristiche di ansia, rispetto a geni modificatori e/o eventi di vita stressanti, che possono facilitare il superamento della soglia per lo sviluppo di un disturbo clinico (Hettema et al., 2005). I primi studi sull'intero genoma hanno confermato numerosi loci cromosomici correlati con un aumento del rischio di un Disturbo d'Ansia (Gelernter et al., 2004). Ad ogni modo, non è ancora stato identificato uno specifico locus per l'Ansia Sociale.

1.6.2 Studio dei sistemi neurotrasmettitoriali

1.6.2.1 Sistema Noradrenergico

Alcuni tra i sintomi tipici della Fobia Sociale, come la sudorazione, l'arrossire, il tremore, sono mediati dal sistema adrenergico attraverso la stimolazione dei recettori periferici β -adrenergici: di conseguenza è stato ipotizzato che il sistema simpatico noradrenergico sia coinvolto in questo disturbo a certi livelli.

Stein et al. (1992) hanno impiegato la tecnica di competizione ortostatica per confrontare la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa e i livelli plasmatici di noradrenalina in pazienti con Fobia Sociale, con Disturbo di Panico e in soggetti sani. Rispetto agli altri gruppi, i pazienti con Fobia Sociale evidenziano livelli più elevati di Noradrenalina, sia in clinostatismo, sia in ortostatismo. Un risultato simile, associato alla riduzione della variazione pressoria nel passaggio alla posizione ortostatica, è stato riportato nei soggetti con Fobia Sociale da uno studio successivo (Coupland et al., 1994).

Queste osservazioni hanno permesso di ipotizzare che i pazienti con Fobia Sociale abbiano uno stress maggiore mediato dall'aumento delle catecolamine paragonato ai soggetti sani.

Inoltre, la presenza di anomalie funzionali del sistema catecolaminergico nella Fobia Sociale è suggerito dall'efficacia dei β -bloccanti nel controllo dei sintomi dell'ansia sociale (Liebowitz et al., 1985) e dall'utilità della Clonidina per il trattamento di alcuni pazienti in cui l'eccessiva sudorazione è il sintomo prevalente (Goldstein, 1987). Ovviamente l'iperincrezione di catecolamine durante le situazioni sociali spaventose può non essere un meccanismo specifico per lo sviluppo di Fobia Sociale ma possono solo rappresentare uno degli ultimi anelli di una catena di reazione collegata alla risposta ansiosa (Pappe et al., 1988).

1.6.2.2 Sistema GABAergico

Alcune indicazioni suggeriscono un coinvolgimento del sistema GABAergico nello sviluppo della Fobia Sociale (Kalueff et al., 1997). L'efficacia dell'alcool nel ridurre l'ansia e l'inibizione legate alle situazioni sociali è ben conosciuta, e questi effetti possono essere legati al rafforzamento della trasmissione GABAergica. Sono stati anche riportati dei risultati positivi sul controllo della sintomatologia Social-fobica dalle benzodiazepine, le quali agiscono sullo stesso complesso recettoriale (Reiter et al., 1990). Infine, secondo uno studio recente, la somministrazione di Flumazenil sembra produrre un significativo incremento dei livelli di ansia in soggetti con Fobia Sociale in confronto ai controlli sani (Coupland et al., 1994)

1.6.2.3 Sistema Dopaminergico

E' stato affermato che il rilascio di Dopamina nel Sistema Nervoso Centrale può regolare i livelli di estroversione (King, 1986). Questa ipotesi sembra essere confermata da un certo numero di osservazioni su modelli animali in cui la riduzione dei livelli di attivazione della Dopamina è legata ad una riduzione delle interazioni sociali (Mayleben et al., 1992; Tancer, 1993b). Gli studi sull'uomo sono pressoché limitati ai pazienti che hanno creato un bias nell'interpretazione dei dati. Inoltre, l'evitamento e l'ansia sociale sono stati descritti anche in pazienti con Sindrome di Tourette dopo la somministrazione di farmaci neurolettici (Mikkelsen et al., 1981). In particolar modo l'introversione e l'evitamento sociale sono tra gli effetti collaterali comportamentali che si accompagnano al trattamento a lungo termine con neurolettici, così come accade nei pazienti psicotici. Questi dati sono difficili da interpretare nel contesto dell'Ansia Sociale: primo perché questo tipo di pazienti ha spesso un grave indebolimento dei rapporti sociali. Secondariamente, l'effetto di un blocco dopaminergico non è l'induzione dell'Ansia sociale ma l'evitamento. D'altra parte, comunque, un certo numero di casi clinici e di studi sulla somministrazione di inibitori della ricaptazione della Dopamina (Bupropione) (Emmanuel et al., 1991) e Dopaminoagonisti (Ropinirolo e Pramipexolo) (Perugi et al., non pubblicato) dimostrano la loro efficacia nel trattamento dei sintomi fobici.

Sono altresì interessanti alcuni studi epidemiologici su pazienti neurologici con malattia di Parkinson, nei quali l'alterazione centrale è una disfunzione del sistema dopaminergico nigrostriatale e mostrano un'alta prevalenza di comorbidità con la Fobia Sociale (Stein et al., 1990; Berrios et al., 1995; Richard et al., 2005).

Infine, una ricerca svolta usando la SPECT, ha mostrato che l'intensità della ricaptazione della Dopamina nel corpo striato è più bassa nei pazienti con Fobia Sociale rispetto ai soggetti di controllo (Tiihonen et al., 1997).

1.6.2.4 Sistema Serotonergico

L'efficacia degli inibitori selettivi del reuptake della Serotonina (SSRI) nel trattamento della Fobia Sociale ha posto delle forti basi riguardo ad un possibile coinvolgimento del sistema serotonergico nella patogenesi di questo disturbo. Tale ipotesi è rafforzata dall'osservazione in un modello animale di un effetto disinibente indotto da SSRI. Di fatto, la somministrazione a lungo termine di questo farmaco in ratti induce un incremento statisticamente significativo del tempo trascorso in interazioni sociali rispetto al gruppo di controllo (Lightower et al., 1994).

La stimolazione serotonergica è stata anche usata per studiare il coinvolgimento di questo sistema neurotrasmettitoriale nell'origine della Fobia Sociale. A tale riguardo, rispetto al gruppo di controllo, i pazienti con Fobia Sociale manifestano un incremento significativo dei livelli di ansia durante la somministrazione di Fenfluramina, la quale causa rilascio di Serotonina (Tancer, 1993). Risultati analoghi sono stati osservati nella risposta al test di stimolo con Clorfenilpiperazina (m-CPP), un agonista serotonergico (Hollander et al., 1998).

Questi risultati sembrano essere contraddittori ma una valutazione più accurata dei dati mostra come negli esperimenti con trattamento acuto, la maggiore disponibilità di Serotonina nel vallo sinaptico sia correlata ad un aumento dell'ansia sociale, mentre vi sia una riduzione dei sintomi fobici in corso di trattamento prolungato con gli stessi SSRI. E' un dato di fatto che gli effetti terapeutici degli SSRI si osservano generalmente dopo un

periodo di latenza (per lo meno 3-4 settimane) e che la risposta ai test di stimolo può essere osservata nel giro di ore; è possibile quindi ipotizzare che il sistema serotoninergico sia iperattivo/ipersensibile nella Fobia Sociale e che il trattamento farmacologico a lungo termine possa produrre un riadattamento funzionale del sistema, con la riduzione della sua attività e sensibilità. Per di più è noto che l'effetto antidepressivo è mediato in parte dalla modulazione dell'espressione genica che probabilmente non è decisiva negli effetti raggiunti dopo una dose acuta.

Infine, è noto che il sistema serotoninergico è articolato in un gruppo piuttosto complesso di classi di recettori pre e post-sinaptici, che modulano l'attività di diverse aree cerebrali in più percorsi anatomo-funzionali. Per esempio, uno studio suggerisce che la presenza di due distinte vie serotoninergiche sia coinvolta nella modulazione dell'ansia, ma con effetti opposti (Graeff et al., 1996). Una via ascendente, a partire dal nucleo dorsale e diretta verso l'amigdala e la corteccia frontale, favorirebbe la reazione di paura condizionata; una seconda via che dal nucleo dorsale del rafe va al grigio periacqueduttale, inibirebbe le reazioni istintive di attacco/fuga in risposta a stimoli come il pericolo imminente, il dolore o l'asfissia.

1.7 Studi funzionali di esplorazione cerebrale neuro-metabolica dei Disturbi d'Ansia.

Le moderne tecniche di esplorazione funzionale cerebrale come l'elettroencefalografia (EEG), la tomografia a emissione di positroni (PET), la risonanza magnetica funzionale (fMRI) e la magnetoencefalografia (MEG) hanno permesso di studiare l'attività in vivo del Sistema Nervoso Centrale sia durante il riposo sia durante numerose attività mentali e di

valutare le anomalie funzionali presenti in varie condizioni patologiche neurologiche e psichiatriche. Lo studio della psicologia e psicopatologia usando questi metodi, che sono stati supportati dai notevoli progressi tecnici raggiunti in questi ultimi anni, hanno permesso ai ricercatori di approfondire alcuni aspetti dei processi mentali normali e patologici con dettagli inimmaginabili fino a solo alcuni decenni fa (Pietrini et al., 1999; Philips et al., 2003).

I paradigmi dell'esplorazione funzionale nello studio del cervello vengono frequentemente utilizzati. Confrontandoli con l'attività cerebrale in condizione di riposo è possibile identificare i correlati neuro metabolici di diverse facoltà mentali. Questo è vero anche per gli stati emozionali che si accompagnano a situazioni normali o patologiche. Ad esempio, in alcuni studi è stato possibile indurre l'ansia anticipatoria nei pazienti con disturbo di panico utilizzando diversi stimoli, come l'infusione di colecistochinina o pentagastrina o l'evocazione di ricordi o di stati mentali ansiosi. In questi pazienti durante l'ansia anticipatoria indotta dalla somministrazione di colecistochinina si è osservata un'iperattivazione della corteccia orbito frontale, dell'amigdala ed del paraippocampo (Boshuisen et al., 2002). Analoga risposta si è riscontrata a livello delle regioni orbito-frontale e paraippocampale nei pazienti con Disturbo di Panico, anche solo attraverso l'evocazione di ricordi ansiogeni (Bystrisky et al., 2001) o ascoltando delle parole con valenza spaventosa (Maddok et al., 2003). Un'attenta revisione della letteratura che include studi su tutti gli altri disturbi d'ansia permette di delineare un circuito neurale per l'ansia che può essere considerato come un'alterazione del normale circuito della paura (Cannistaro et al., 2003) (Figura 1). In base a questo modello ogni disturbo d'ansia sarebbe correlabile con un'alterazione funzionale di questo sistema. Anche per la Fobia Sociale è stata suggerita un'anomala attivazione di questa rete.

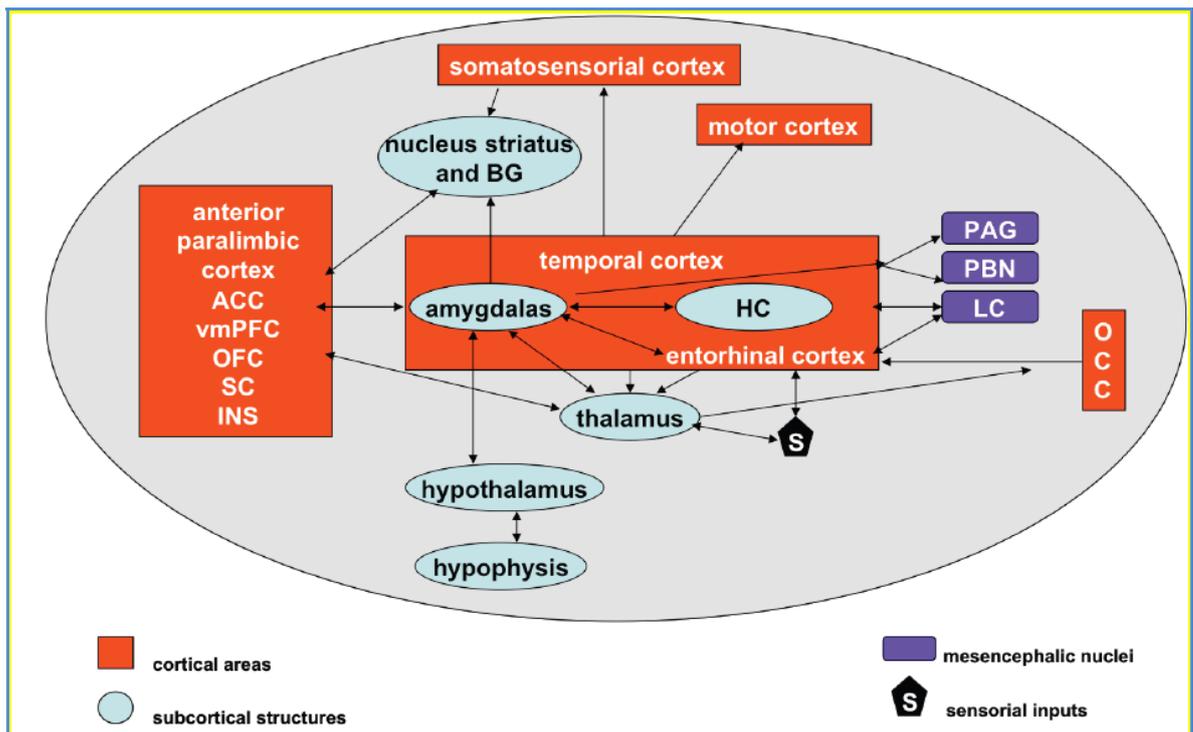


Figura 1: Strutture e modelli coinvolti nell'emozione della paura (Cannistaro e Rauch, 2003, modificati). ACC: Corteccia del Cingolo Anteriore; vmPFC: Corteccia Prefrontale Ventromediale; OFC: Corteccia Orbito-Frontale; SC: Corteccia sub callosa; INS: Insula; BG: Gangli della Base; HC: Ippocampo; PAG: Grigio Periacqueductale; PBN Peribrachiale; LC: Locus Coeruleus; OCC: Corteccia Occipitale.

Una modalità sperimentale molto utilizzata per innescare l'ansia sociale in soggetti sani normali così come nei pazienti con Fobia Sociale si basa sul mettere alla prova l'individuo in pubblico. In uno studio recente di Risonanza Magnetica Funzionale soggetti con Fobia Sociale e controlli sani sono stati invitati a fare un discorso pubblico a persone sconosciute durante la posa nello scanner. Nel periodo immediatamente precedente l'inizio del discorso nei soggetti con Fobia Sociale si ritrovava un maggiore reclutamento nei lobi temporali, Ippocampo e Paraippocampo, Insula e Globus Pallidus rispetto ai controlli sani. Viceversa, nei controlli venivano attivati maggiormente la corteccia prefrontale e il cingolo anteriore. L'insieme di questi dati sembra confermare l'ipotesi secondo la quale nel paziente con Fobia Sociale, sia la pianificazione, sia l'azione, implicano un livello superiore di emozione, che interferisce con la corretta valutazione cognitiva (Loberbaum et al., 2004).

Un altro dei paradigmi più utilizzati come test di stress da ansia sociale nella Fobia Sociale è la presentazione di volti umani: ad esempio usando i volti come “specifici” stimoli fobici. La percezione del volto, per le sue caratteristiche espressivo-emotive, attiva una complessa rete di aree cerebrali coinvolte sia nell’elaborazione degli stimoli visivi, sia nella modulazione della logica reazione emotiva (Haxby et al., 2000) (figura 2). E’ possibile che l’attività del sistema sia alterata nei pazienti con Fobia Sociale ed è noto che la rete di Cannonaro per l’ansia-paura e il modello neuro-funzionale di Haxby per la percezione dei volti si sovrappongono ampiamente, condividendo molte delle regioni tradizionalmente legate al vissuto emotivo, come ad esempio le zone del cosiddetto Sistema Limbico.

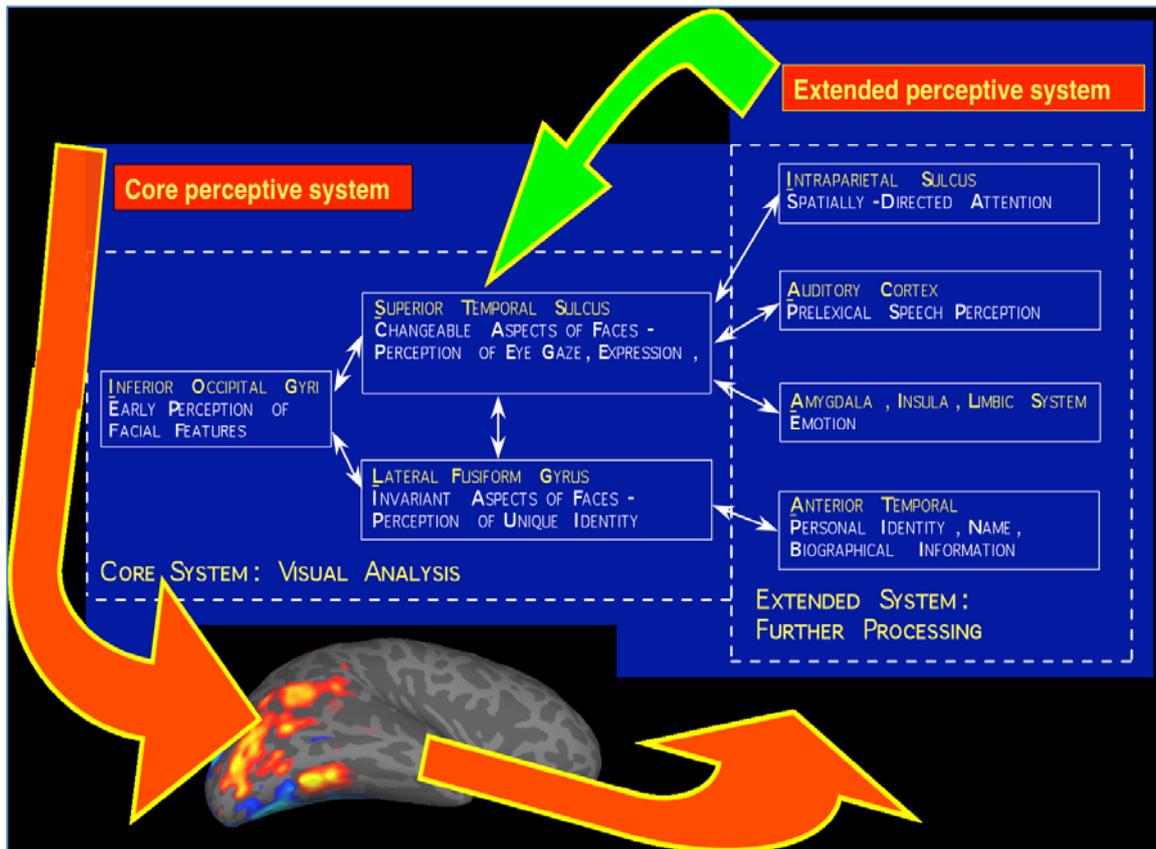


Figura 2: Modello funzionale per il riconoscimento del volto come proposto da Haxby, Hoffman e Gobbini (2000).

Inoltre l'idea di una modifica del processo percettivo del volto è supportato da studi comportamentali che hanno dimostrato che i pazienti con Fobia Sociale fanno errori di valutazione per quanto riguarda le espressioni emotive, tendendo a giudicare un'espressione come negativa, anche in un volto con espressione emotivamente neutra (Wilton et al., 1995; Mohlman et al., 2006).

I pazienti con Fobia Sociale tendono a ricordare meglio volti con espressioni negative rispetto ai soggetti sani, che invece ricordano meglio quelli positivi (Foa et al., 2000; D'Argembeau et al., 2003). Questi risultati comportamentali sono coerenti con il modello cognitivo di Ansia Sociale in cui uno schema conoscitivo errato (in questo caso, l'erronea interpretazione del significato delle espressioni emotive) è alla base dell'origine

dell'esperienza ansiosa. Un altro risultato di grande interesse ottenuto con indagini comportamentali deriva da uno studio di "eye-tracking" in pazienti con Fobia Sociale e in controlli sani durante la presentazione di immagini di volti. Mentre lo sguardo dei soggetti-controllo si è concentrato sulle parti più informative del viso come occhi, bocca, zigomi (particolarmente importanti per l'identificazione della propria identità), così come la direzione dello sguardo e l'espressione emotiva, in pazienti con Fobia Sociale lo sguardo aveva un irregolare percorso incongruente, senza particolari "preferenze" per le zone salienti (Horley et al., 2004). Inoltre, questo studio ricorda una delle tipiche caratteristiche comportamentali del paziente Social-fobico nel corso di colloqui clinici: non guardare negli occhi di una persona, soprattutto se sconosciuta. Studi precedenti si sono comunque orientati ad utilizzare il volto come un test di stress di ansia sociale piuttosto che per comprendere le modificazioni del sistema di riconoscimento del volto. Il primo studio che ha indagato la Fobia Sociale tramite volti umani è stato condotto nel 1998 con la tecnica della PET. In questo studio condotto da Birbaumer et al., 1998, ai soggetti sani e pazienti con Fobia Sociale sono stati presentati delle immagini di volti umani con espressioni emotive neutre associandole ad odori spiacevoli. L'odore sgradevole attivava nello stesso modo l'amigdala di entrambi i gruppi sperimentali di soggetti, mentre i pazienti fobici presentavano una risposta marcata nell'amigdala anche durante la visione di volti, paragonabile alla condizione di odore sgradevole. Gli autori hanno quindi suggerito che il volto umano è percepito da parte dei pazienti con Fobia Sociale come uno stimolo avverso e potenzialmente pericoloso, così come accade per un odore sgradevole. Il ruolo centrale dell'amigdala nei disturbi d'ansia è quindi confermato anche nella Fobia Sociale. Diversi altri studi hanno mostrato una maggiore attivazione differenziale nell'amigdala in pazienti con Fobia Sociale rispetto ai controlli sani. Utilizzando la

Risonanza Magnetica Funzionale Stein et al. (2002) hanno confrontato l'attivazione cerebrale nei confronti di volti con espressioni di disprezzo, tristezza, rabbia e volti felici in pazienti con Fobia Sociale e controlli, mostrando una risposta più ampia nel primo gruppo nell'amigdala così come in altre strutture del Sistema Limbico, quali il Paraippocampo e l'Uncus (la cosiddetta dilatazione dell'amigdala). Un recente studio di Phan e colleghi (2006) ha mostrato una correlazione positiva tra la severità clinica della fobia sociale secondo la Scala per la Fobia Sociale di Liebowitz e la risposta dell'amigdala alle espressioni dei volti (Phan et al., 2006) mentre uno studio precedente ha mostrato una simile risposta parametrica per adolescenti non fobici con diversi gradi di ansia sociale (Kilgore et al., 2005). Nonostante le difficoltà intrinseche nella comparazione di questi due studi risulta interessante come l'amigdala abbia una risposta parametrica stimolo-specifica per tutto lo spettro di ansia sociale, dalla normale timidezza alla grave Fobia Sociale Generalizzata.

Tuttavia è ragionevole pensare che l'amigdala non sia l'unica regione che ha una risposta alterata nella fobia sociale. In realtà altri studi hanno dimostrato un'attivazione differenziale di altre strutture limbiche come il cingolo anteriore, che sembra essere attivato di più da parte dei pazienti con Fobia Sociale nel corso della visione di volti con espressioni di disgusto rispetto a facce neutre (Amir et al., 2005). L'iperattività del cingolo anteriore nella Fobia Sociale è un'altra constatazione interessante, se si considera che questa regione modula la sgradevolezza delle esperienze, ad esempio quelle dolorose (Rainville, 2002), i conflitti (Liston et al., 2006) e svolge un ruolo nel valutare le situazioni e nel monitoraggio degli errori (Kennerley et al., 2006).

Tutti questi studi precedenti, tuttavia, considerano i volti in termini di test da stress sociale, piuttosto che essere interessati allo studio dei sistemi percettivi dei volti. A

questo proposito non sono state utilizzate stimolazioni visive di controllo per valutare l'attivazione delle aree visive, mentre si usano altre facce come base di riferimento (ad esempio, facce felici in Stein et al., 2005). Com'è noto, studi recenti hanno dimostrato che anche facce neutre, così come le facce schematiche, sono processate diversamente nei fobici sociali (Cooney et al., 2006; Evans et al., 2008). La presenza di una baseline comune è però necessaria per una buona valutazione del sistema di percezione del volto. Alcuni recenti studi che usano una baseline diversa e disegni sperimentali più specifici sono stati in grado di evidenziare le differenze in altre strutture del sistema della percezione dei volti. Straube e colleghi (2004) ad esempio hanno dimostrato attivazioni differenti nei fobici sociali rispetto ai controlli nel solco temporale superiore, che si sostiene essere fondamentale per la valutazione di alcune caratteristiche importanti del viso come le espressioni emotive (Haxby et al., 2000) e svolge un ruolo anche nella interpretazione delle intenzioni e dell'affidabilità altrui (Wiston et al., 2002). L'aumentata elaborazione in questa regione, quindi, può rispecchiare un aumento della valutazione sociale del volto.

Il gruppo di ricerca pisano ha recentemente pubblicato uno studio specificamente disegnato per verificare l'ipotesi di un'alterazione diffusa del sistema di riconoscimento dei volti nella Fobia Sociale (Gentili et al., 2008). E' stato infatti dimostrato che, rispetto ai controlli, i pazienti fobici sociali mostravano un aumento dell'attività neurale, non solo nelle regioni coinvolte nell'elaborazione emotiva, compresi l'amigdala sinistra e l'insula, come previsto da precedenti relazioni, ma anche nel solco temporale superiore bilaterale. Inoltre i pazienti con Fobia Sociale mostravano un'attivazione significativamente più debole del giro fusiforme sinistro, corteccia prefrontale sinistra e solco intraparietale bilaterale rispetto ai controlli sani.

Questi effetti sono stati trovati non solo in risposta a facce emotive, ma anche a volti neutrali rispetto ad immagini senza senso (scrambled pictures). Pertanto, i pazienti con Fobia Sociale hanno mostrato una maggiore attività nelle aree cerebrali legate al trattamento delle informazioni relative all'espressione emotiva e ai tratti di personalità. Al contrario, l'attività cerebrale era diminuita nelle aree per l'attenzione e per l'elaborazione di altre informazioni dal volto, forse come risultato di un sentimento di diffidenza.

I risultati indicano una modulazione differenziale delle attività neurali in ogni parte di un dato sistema neurale per la percezione dei volti nei pazienti con Fobia Sociale, rispetto ai controlli suggerendo uno squilibrio tra sistemi cognitivo-percettivo ed emozionale nella Fobia Sociale.

Questa interpretazione è in linea con quella data da Loberbaum e colleghi (2004), che ha mostrato un modello molto simile di alterazioni nei Fobici Sociali sottoposti ad un compito completamente diverso ("il discorso in pubblico" sopra riportato).

2. IL SISTEMA CEREBRALE PER IL RICONOSCIMENTO DEL VOLTO

2.1. Basi anatomo-fisiologiche della visione

Nella visione, come in altri processi mentali, diversi attributi altrimenti scorrelati, come il movimento, le forme e i colori, vengono tutti concentrati in singole immagini percettive. Questa unificazione non viene realizzata da un solo sistema neurale organizzato in senso gerarchico, ma attraverso l'attività coordinata di diverse aree visive cerebrali nelle quali vanno a confluire le informazioni convogliate da almeno due principali vie nervose. Il concetto che i processi mentali siano distribuiti in aree cerebrali diverse è ormai divenuto uno dei cardini su cui si basano le ricerche neurobiologiche più recenti sulla visione. Pertanto, vanno ancora sottolineate le caratteristiche anatomiche : i fotorecettori retinici proiettano sulle cellule bipolari che, a loro volta, stabiliscono contatti sinaptici con le cellule gangliari retiniche, che costituiscono la via di uscita dalla retina. Gli assoni delle cellule gangliari della retina formano il nervo ottico, che proietta al corpo genicolato laterale del talamo. Il corpo genicolato laterale proietta, a sua volta, alla corteccia visiva primaria (Area 17 di Broadmann, detta anche corteccia striata). Poiché le proiezioni talamiche sono ordinate, la corteccia striata contiene una mappa neurale completa della retina. La conservazione della disposizione spaziale delle afferenze retiniche è detta retinotopia, e la relativa mappa del campo visivo viene indicata come sistema di riferimento retino topico. Le diverse aree corticali forniscono un contributo diverso all'analisi del movimento, del senso di profondità, delle forme e dei colori: le osservazioni cliniche hanno dimostrato che, nell'uomo, l'orientamento visivo è profondamente alterato dalle lesioni della corteccia. Diverse osservazioni cliniche hanno indotto i neurologi a pensare che la corteccia parietale sia specializzata per le rappresentazioni di tipo spaziale, mentre quella temporale sarebbe specializzata per il riconoscimento degli

oggetti. Le funzioni spaziali della corteccia parietale e quella del riconoscimento degli oggetti della corteccia temporale sono state ulteriormente delineate mediante test comportamentali eseguiti su scimmie portatrici di lesioni della corteccia parietale posteriore o infero temporale. L'ablazione della corteccia parietale posteriore altera la capacità della scimmia di localizzare gli oggetti con la vista, compresa la capacità di dirigere i movimenti della mano per raggiungere gli oggetti stessi, mentre non interferisce con la capacità di riconoscerli. Le lesioni della corteccia temporale inferiore, al contrario, alterano la capacità della scimmia di identificare gli oggetti quando per il riconoscimento è necessario far uso del colore, dell'orientamento, della struttura e della forma degli oggetti (Felleman e Van Essen, 1991). Alla fine del secolo diciannovesimo Sigmund Freud arrivò alla conclusione che l'incapacità di certi pazienti di riconoscere particolari caratteristiche del mondo visivo non fosse dovuta a deficit sensoriali ma a lesioni in grado di alterare la facoltà di sintetizzare in un'immagine coerente le singole impressioni visive, deficit che Freud chiamò *agnosie* (perdita di cognizione), che sono spesso assai particolari, a seconda dell'area corticale lesa-. Inoltre, l'informazione visiva viene convogliata dalla retina alla corteccia lungo almeno due vie principali: la via P e la via M. La separazione delle informazioni visive prende inizio nella retina con due diverse popolazioni di cellule gangliari costituite rispettivamente da cellule grandi (cellule M) e cellule piccole (cellule P). Ciascuno di questi tipi cellulari porta informazioni alquanto differenti ai diversi strati del corpo genicolato laterale del talamo. Gli assoni delle cellule M proiettano agli strati magnocellulari del corpo genicolato laterale (via M), mentre gli assoni delle cellule P proiettano agli strati parvocellulari (via P). Le due vie che provengono da questi diversi strati si distribuiscono quindi a strati diversi della corteccia visiva primaria (la via M allo strato IVC α e la via P allo strato IVC β). Per di più, le immagini visive complesse vengono

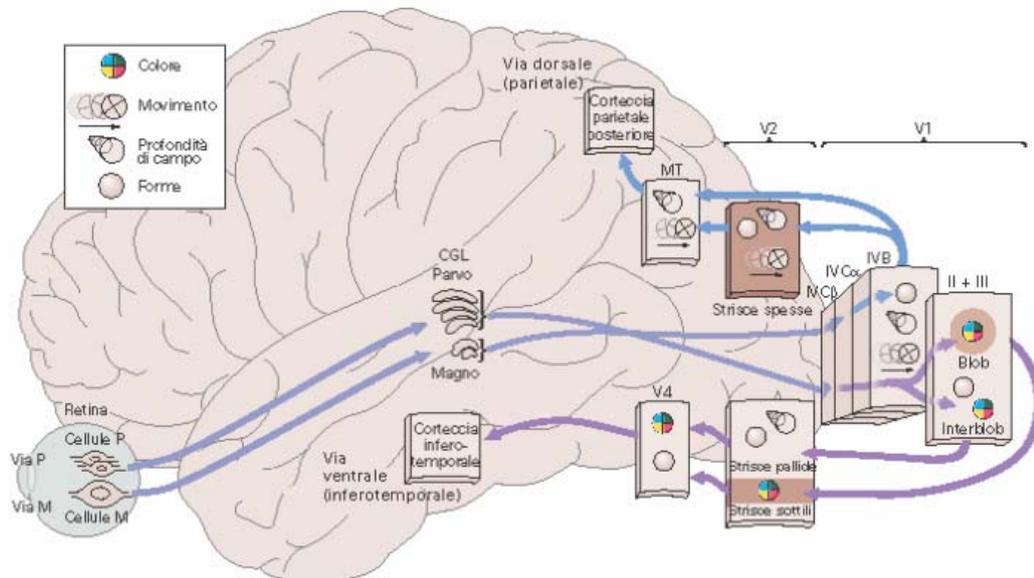


Figura 3. Funzioni esercitate dalle due vie visive che terminano a livello della corteccia parietale posteriore e infero t temporale (MT=medio temporale,CGL=corpo genicolato laterale; mod.da Kandel, Schwartz e Jessel, Principi di neuroscienze, 2003).

costruite a partire dalle afferenze di diverse vie poste in parallelo e capaci di analizzare le singole caratteristiche delle immagini come il movimento, le dimensioni, la forma e il colore. Di conseguenza, perché sia possibile percepire contemporaneamente l'intera combinazione delle caratteristiche visive presenti ad ogni istante nel campo visivo, è indispensabile che gruppi indipendenti di cellule, ciascuno con funzioni diverse, possano entrare temporaneamente in *associazione*. Deve esistere quindi un meccanismo mediante il quale il sistema nervoso riesce a collegare in una percezione unica tutte le singole caratteristiche visive che sono state elaborate in maniera indipendente da popolazioni diverse di cellule localizzate in parti diverse della corteccia.

La scoperta di queste vie in parallelo ha tuttavia un nuovo problema nello studio della percezione visiva. In una via posta in serie, l'integrazione delle informazioni viene ottenuta in modo progressivo, mano a mano che le informazioni si trasformano, passando da una stazione alla successiva. In un sistema di vie in parallelo, ciascuna con una funzione diversa, l'integrazione può essere raggiunta solo in modo interattivo.

Ci si imbatte in un dato anatomico importante. Né nel sistema visivo né in alcun altro sistema esiste alcuna area principale alla quale tutte le altre aree corticali riferiscono in maniera esclusiva. Quindi, l'informazione necessaria per la percezione visiva passa dalla retina al corpo genicolato laterale. In entrambe queste strutture le cellule hanno campi recettivi piccoli di forma circolare. L'informazione visiva viene trasmessa dai recettori alle cellule gangliari attraverso le cellule bipolari; le cellule gangliari, a loro volta, inviano le informazioni ricevute ai centri cerebrali superiori attraverso i propri assoni che formano il nervo ottico.

2.2.La percezione visiva

Due tipi di interneuroni (le cellule orizzontali e le cellule amacrine) sono deputati a trasmettere alle cellule bipolari e alle cellule gangliari informazioni provenienti dalla periferia dei loro campi recettivi. Lungo le vie visive l'organizzazione neuronale dei campi recettivi cambia da concentrica, nella retina e nel corpo genicolato laterale, a semplice e complessa nella corteccia visiva. I neuroni della corteccia visiva hanno un'organizzazione colonnare come quelli della corteccia somatica, e interi gruppi di colonne vanno a costituire moduli funzionali ciascuno dei quali è deputato ad elaborare le informazioni che provengono da zone specifiche del campo visivo. La corteccia visiva primaria elabora le informazioni elementari provenienti da queste cellule in almeno tre modi: (1) Nelle

colonne di orientamento ogni parte del campo visivo viene decomposta in brevi segmenti lineari di direzione diversa. Si ritiene che questo primo passo sia necessario per la discriminazione delle forme. (2) Le informazioni relative ai colori vengono elaborate in particolari formazioni dette *blob* che non posseggono selettività per l'orientamento. (3) Le afferenze provenienti dai due occhi vengono riunite nelle colonne di dominanza oculare; si ritiene che questo passaggio sia indispensabile per la percezione del senso di profondità.

Per realizzare questa serie di analisi in parallelo, le connessioni centrali del sistema visivo devono essere altamente specifiche. Le singole zone della retina proiettano al corpo genicolato laterale del talamo ordinatamente, in modo tale che in ciascun nucleo vi sia una mappa retino-topica completa del campo visivo di ogni occhio. Inoltre, le cellule gangliari M e P della retina proiettano a strati diversi del corpo genicolato laterale: le cellule M agli strati magno cellulari e le cellule P a quelli parvi cellulari. Le cellule di questi strati proiettano a sottolamine diverse dello strato IVC della corteccia striata (IVC α e IVC β). Pertanto, dalla retina alla corteccia striata decorrono due vie distinte (la via M e la via P). I contributi funzionali di queste due vie sono diversi. La via P è essenziale per la visione dei colori ed è particolarmente sensibile a stimoli di frequenza spaziale elevata e di frequenza temporale bassa. La via M, al contrario, è più sensibile a stimoli di bassa frequenza spaziale e di frequenza temporale elevata.

Nella corteccia striata le fibre di ciascun corpo genicolato terminano principalmente nello strato IV, dal quale l'informazione visiva viene poi distribuita agli altri strati, ciascuno dei quali stabilisce, a sua volta, connessioni specifiche con altre regioni corticali o sottocorticali. Le cellule della corteccia visiva, oltre a dare origine ai circuiti caratteristici dei diversi strati, sono organizzate in sistemi funzionali verticali: colonne specifiche per

l'orientamento, colonne di dominanza oculare e blob. I neuroni di questi sistemi verticali che posseggono proprietà di risposta analoghe sono altresì collegati tra loro da connessioni orizzontali. Le informazioni viaggiano, perciò, in due direzioni diverse: verticalmente fra uno strato e l'altro, e orizzontalmente attraverso ciascuno strato. Questo tipo di interconnessioni permette di stabilire comunicazioni fra sistemi colonnari diversi; per esempio, un gruppo di colonne specifiche per l'orientamento collegate fra di loro potrebbe essere deputato a rappresentare tutte le direzioni possibili del movimento in una particolare zona del campo visivo. Tali "ipercolonne" potrebbero fungere da moduli elementari di analisi: essi ricevono afferenze di tipo diverso, provvedono a trasformarle e ad inviare il risultato della loro elaborazione a diverse altre aree cerebrali. Orbene, l'Uomo è in grado di riconoscere e ricordare una varietà pressoché infinita di forme, indipendentemente dalle dimensioni e dalla posizione che esse assumono sulla retina. Sia le osservazioni cliniche sull'uomo che le ricerche sperimentali nella Scimmia inducono a pensare che il riconoscimento delle forme abbia luogo nella corteccia inferotemporale.

Le proprietà di risposta delle cellule della corteccia inferotemporale sono esattamente quelle che ci si dovrebbe aspettare da un'area corticale che presieda a stadi avanzati del riconoscimento delle forme. Per esempio, il campo recettivo di quasi tutte le cellule di quest'area comprende la regione foveale, dove hanno luogo le discriminazioni visive più fini. A differenza della corteccia striata e della maggior parte di quelle extra striate, le cellule della corteccia inferotemporale non posseggono un'organizzazione retinotopica e i campi recettivi sono molto estesi e coprono una zona che può comprendere anche l'intero campo visivo (entrambi gli emicampi visivi). Campi recettivi così estesi potrebbero essere in relazione con la *invarianza di posizione*, vale a dire con la proprietà di

riconoscere le stesse caratteristiche visive indipendentemente dalla loro posizione nel campo visivo. Per esempio, anche movimenti oculari molto limitati potrebbero spostare il margine di uno stimolo dal campo recettivo di un neurone V1 a quello di un altro. Al contrario, un simile movimento sposterà semplicemente quel margine mantenendolo, tuttavia, all'interno del campo recettivo di uno stesso neurone della corteccia inferotemporale. I campi recettivi molto estesi di molte regioni corticali extra striate, ivi compresi quelli della corteccia inferotemporale, possono perciò rivestire grande importanza per ciò che riguarda la capacità di riconoscere lo stesso oggetto indipendentemente dalla sua localizzazione.

Le afferenze più cospicue della corteccia inferotemporale provengono da V4; tale corteccia sembra comprendere ulteriori suddivisioni funzionali e, analogamente a V4, sembra possedere afferenze specifiche per ciascuna di queste suddivisioni. Anche le cellule della corteccia inferotemporale, come quelle di V4, sono sensibili sia alle forme che al colore. Molte cellule della corteccia inferotemporale rispondono ad un assortimento di forme e colori, anche se l'efficacia di tali risposte è variabile in funzione di diverse combinazioni di forme e colori. Altre cellule, al contrario, rispondono soltanto alle forme o ai colori.

E' di grande interesse l'osservazione che alcune cellule della corteccia infero temporale rispondono soltanto ad alcuni stimoli specifici complessi come la mano o le facce. Per le cellule che rispondono alla mano, le singole dita costituiscono uno stimolo visivo particolarmente importante; le cellule non rispondono se gli spazi interdigitali vengono colmati, mentre la mano *in toto*, in ogni suo orientamento, evoca la stessa risposta. Per alcuni neuroni selettivi per volti lo stimolo più efficace è la visione frontale del volto stesso, mentre per altri lo è la vista di profilo. Inoltre, mentre alcuni neuroni rispondono

in maniera specifica ai lineamenti del volto, altri rispondono preferenzialmente alle espressioni del viso. Sebbene il numero delle cellule della corteccia infero temporale che rispondono alla vista delle mani o dei volti sia relativamente piccolo, la loro presenza, insieme all'osservazione che lesioni di questa regione determinano la comparsa di deficit specifici nel riconoscimento delle facce, indica che la funzione della corteccia infero temporale è connessa al riconoscimento dei volti. Alcuni elementi fondamentali dei lineamenti di una faccia sono sufficienti ad evocare la risposta di alcuni neuroni della corteccia infero temporale. Per esempio, invece di un'intera faccia, anche solo due punti e una linea, localizzati in posizioni opportune, possono essere in grado di attivare la cellula. Altri esperimenti inducono a pensare che alcune cellule rispondano a certe dimensioni della faccia (come la distanza fra gli occhi) ed altre ancora alla familiarità delle fisionomie. Vi sono anche le prove che le cellule che rispondono a caratteristiche analoghe siano organizzate in colonne.

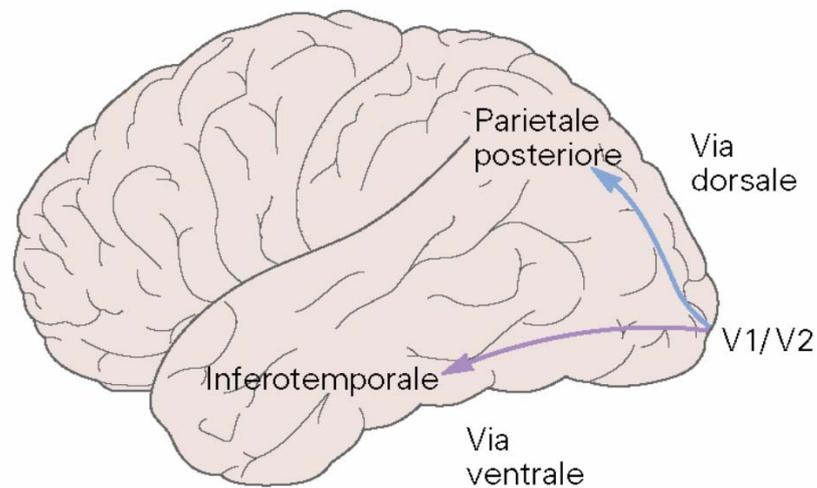


Figura 4: Le stazioni della corteccia cerebrale deputate all'analisi visiva sono organizzate in due vie. In una veduta laterale dell'encefalo è messa in evidenza la via dorsale, che raggiunge la corteccia parietale posteriore, e la via ventrale, che arriva fino alla corteccia infero temporale. Sebbene queste vie siano rappresentate sulla superficie di un encefalo umano, le diverse aree e la loro successione gerarchica sono state identificate in ricerche eseguite sulla scimmia. Sono rappresentate solo le proiezioni anterograde. (Mod. da Kandel, Schwartz, Jessel; Principi di Neuroscienze, 2003).

2.3. Le basi della rielaborazione emotiva connessa alle immagini visive.

La capacità della corteccia cerebrale di elaborare le informazioni sensoriali, di associarle con stati emozionali, di immagazzinarle in memoria e di iniziare le azioni comportamentali sono modulate da tre strutture situate profondamente all'interno degli emisferi cerebrali: i nuclei della base, la formazione dell'ippocampo e l'Amigdala. Le principali formazioni dei nuclei della base sono il *nucleo caudato*, il *putamen* e il *globus pallidus*. I neuroni dei **nuclei della base** regolano il movimento e sono implicati anche in funzioni di natura cognitiva come l'apprendimento e le abilità motorie. Ricevono afferenze da tutte le

regioni della corteccia cerebrale, ma inviano proiezioni efferenti, attraverso il talamo, solo alla corteccia frontale.

L'**ippocampo** e le regioni corticali ad esso associate formano il pavimento del corno temporale del ventricolo laterale. Nel loro insieme, queste formazioni sono responsabili della formazione delle memorie a lungo termine relative alle nostre esperienze giornaliere. Tuttavia, l'ippocampo non è la sede dell'immagazzinamento permanente delle memorie. Lesioni dell'ippocampo rendono l'individuo incapace di formare nuove memorie, mentre non hanno effetti significativi sulle memorie già acquisite.

L'**amigdala**, che è disposta rostralmente all'ippocampo, è implicata nell'analisi del significato emozionale o motivazionale degli stimoli sensoriali e della coordinazione dell'azione dei vari sistemi cerebrali al fine di permettere agli individui di dare risposte appropriate. L'amigdala riceve afferenze direttamente dai principali sistemi sensoriali e, a sua volta, proietta al neocortex, ai nuclei della base, all'ippocampo, e a diverse strutture subcorticali, tra cui l'ipotalamo. Attraverso le sue proiezioni al tronco dell'encefalo, l'amigdala può modulare le componenti somatica e viscerale del sistema nervoso periferico ed in tal modo può coordinare la risposta del corpo a specifiche situazioni. Le risposte ad una situazione di pericolo, quali il senso di paura e le variazioni della frequenza cardiaca e respiratoria, che si manifestano, per esempio, alla vista di un serpente, sono mediate dall'amigdala e dalle sue connessioni.

Nelle sezioni istologiche sottili del tronco dell'encefalo, colorate con uno dei comuni metodi utilizzati per mettere in evidenza i corpi cellulari, questi appaiono raggruppati in aggregati di dimensioni e forme diverse. Questi aggregati di neuroni vengono comunemente detti nuclei.

La maggior parte dei nuclei non è costituita da una popolazione omogenea di cellule, ma contiene diversi tipi di cellule organizzate in subnuclei, suddivisioni o strati. I neuroni del corpo genicolato del talamo, ad esempio, sono aggregati in bande alternate di neuroni più piccole o più grandi che svolgono funzioni differenti. Anche all'interno di un nucleo che sembra omogeneo quando venga esaminato dopo averlo trattato con un metodo aspecifico come quello di Nissl l'uso di altre tecniche di colorazione in grado di evidenziare la struttura dei dendriti (come si ottiene con la tecnica di Golgi) o la composizione chimica dei neuroni (come si fa mediante tecniche istochimiche o immunoistochimiche) svela la sostanziale eterogeneità dei tipi neuronali presenti al suo interno.

Di conseguenza, la definizione dei nuclei del SNC dipende dal metodo che viene scelto per visualizzare i neuroni. Infatti, la neuroanatomia umana ha fatto grandi progressi aggiungendo nuovi criteri differenziali per la definizione delle regioni cerebrali e dei diversi tipi di cellule. Un esempio particolarmente eloquente è stato fornito intorno al 1970 allorché Bengt Falck e Nils Hillarp misero a punto una tecnica di fluorescenza per i neurotrasmettitori monoaminergici. Questa tecnica ha permesso l'identificazione di aggregati di neuroni serotoninergici, adrenergici, e dopaminergici a livello della formazione reticolare, che è una regione del tronco dell'encefalo che deve il suo nome al fatto che ha un aspetto diffuso, relativamente privo di aggregazioni nucleari. Molte altre potenti tecniche in grado di identificare la composizione chimica o genetica dei neuroni sono state messe a punto negli ultimi decenni. Per esempio, l'ibridazione *in situ* permette la visualizzazione dei neuroni in base ai geni che essi esprimono.

L'organizzazione cellulare del SNC sarebbe di importanza funzionale di gran lunga più modesta se essa variasse in misura considerevole da un individuo all'altro. Tuttavia, i tipi

di neuroni presenti a livello di un particolare nucleo del sistema nervoso centrale e le connessioni che i suoi neuroni stabiliscono sono il risultato di specifici programmi di sviluppo che regolano i processi di proliferazione cellulare, migrazione e differenziamento e, di conseguenza, sono simili in ogni individuo. Questa regolarità di posizione e di composizione dei nuclei del sistema nervoso centrale fornisce supporto al convincimento che la sede dei neuroni, le loro relazioni con altri neuroni all'interno di un nucleo e la distribuzione tridimensionale dei loro assoni e dei loro dendriti all'interno del sistema nervoso sono d'importanza cruciale per lo svolgimento delle normali funzioni cerebrali.

Alcune aree del cervello non sono né puramente motorie, né puramente sensoriali, ma svolgono invece funzioni modulatorie. Questi sistemi modulatori sono pur tuttavia componenti essenziali dei circuiti neuronali implicati in comportamenti complessi. I comportamenti complessi sono spesso diretti al soddisfacimento dei bisogni primari quali la fame, la sete o il sonno. Per esempio, i sistemi sensoriali e modulatori dell'ipotalamo determinano il livello ematico del glucosio. Quando il livello ematico di questa sostanza scende al di sotto di un valore critico, insorge il senso di fame. Per soddisfarlo occorre che per primi entrino in gioco sistemi percettivi e modulatori.

Per mezzo dei sistemi sensoriali percepiamo il mondo esterno, rimaniamo vigili, ci formiamo un'immagine del nostro corpo e regoliamo i nostri movimenti. Le sensazioni si hanno quando stimoli esterni interagiscono con i recettori. Le informazioni sensoriali vengono ritrasmesse al sistema nervoso centrale come treni di potenziali d'azione che si propagano attraverso singoli neuroni sensoriali e da popolazioni di neuroni sensoriali che agiscono di concerto. Tutti i sistemi sensoriali rispondono a 4 caratteristiche elementari degli stimoli: la modalità, la sede, l'intensità, la durata. Le diverse sensazioni di cui facciamo esperienza, le modalità sensoriali, vengono evocate da forme diverse di energia

che vengono trasdotte dai recettori in segnali elettrici depolarizzanti o iperpolarizzanti detti potenziale di recettore. Recettori specializzati per particolari forme di energia o sensibili a particolari gamme di energia permettono all'uomo di avvertire molti tipi di eventi meccanici, termici, chimici ed elettromagnetici. Per assicurare la conservazione della specificità di ciascuna modalità all'interno del SNC le fibre afferenti provenienti dai recettori sono segregate in vie anatomiche specifiche e in specifiche aree di elaborazione.

2.4. Il sistema neurale diffuso per la percezione del volto nell'uomo

Il riconoscimento dell'identità si basa sulla percezione di vari aspetti della struttura facciale che non variano con le modifiche dell'espressione e dei movimenti degli occhi e della bocca (Haxby et al., 2000). Dal momento che interagiamo in modo diverso a seconda delle persone, la percezione di un'identità è importante per la comunicazione sociale, ma lo è ancora di più la percezione degli aspetti mutevoli del volto (ad esempio, l'espressione e lo sguardo degli occhi). Il sistema di percezione del viso rappresenta quindi sia gli aspetti invariati di un volto che specificano l'identità, come pure gli aspetti mutevoli di un volto che facilitano la comunicazione sociale.

Le facce forniscono infatti una notevole quantità di informazioni che facilita la comunicazione sociale, e la capacità di elaborare tali informazioni può rappresentare una abilità percettiva visiva più sviluppata rispetto al riconoscimento della identità.

Un modello dell'influenza cognitiva della percezione del volto elaborato da Bruce e Young (1986) sottolinea una distinzione tra i processi coinvolti nel riconoscimento delle identità e quelli coinvolti nel riconoscimento dell'espressione e dei movimenti della bocca connessi alla parola; questa distinzione è supportata da studi comportamentali che dimostrano che il riconoscimento di identità e di espressione sembra procedere in modo

relativamente indipendente. Per esempio, la familiarità e la ripetizione facilitano l'innescamento delle prestazioni su compiti di percezione dei volti che coinvolgono la trasformazione dell'identità delle facce, ma non sui compiti che coinvolgono l'elaborazione dell'espressione facciale.

Studi di imaging funzionale del cervello hanno mostrato che nell'uomo la percezione del volto è mediata da un sistema diffuso del cervello costituito da molteplici regioni bilaterali. Le aree fondamentali del sistema nervoso umano per la percezione del viso comprendono tre regioni bilaterali situate nella corteccia visiva extrastriata occipito-temporale (Haxby et al., 1999; Ishai et al., 1999). Queste regioni sono rappresentate dai giri occipitali inferiori, il giro fusiforme laterale ed il solco temporale superiore. Si presume che queste regioni eseguano l'analisi visiva dei volti e sembra che partecipino in modo differenziato ai diversi tipi di percezione dei volti. Ulteriori regioni in altre parti del cervello partecipano alla percezione dei volti nella misura in cui essi vengono reclutati per elaborare il significato delle informazioni raccolte dalla faccia. Anche se queste regioni sono parte di sistemi neurali coinvolti in altre funzioni cognitive, come ad esempio la comprensione verbale uditiva (la lettura labiale suscita, infatti, attivazione delle regioni associate all'elaborazione uditiva del suono di una parola), l'elaborazione emotiva (la percezione di espressioni facciali provoca l'attivazione di regioni del sistema limbico associate con il processamento delle emozioni), e l'attenzione spaziale (la percezione dello sguardo attiva le regioni parietali associate all'attenzione spaziale); esse facilitano il riconoscimento accurato dei movimenti labiali legati alle parole, dell'espressione e della direzione dello sguardo quando agiscono in concomitanza con il sistema fondamentale (core) della percezione dei volti.

Ulteriore evidenza di un sistema neurale specializzato per la percezione dei volti deriva da studi su primati non umani. Studi di registrazione di singole unità nei macachi hanno identificato dei neuroni nel solco temporale superiore e nella corteccia temporale inferiore che rispondono selettivamente alle facce (Perrett et al., 1984; 1985; 1990; Hasselmo et al., 1990; Desimone, 1991). Questi risultati suggeriscono che simili gruppi di neuroni selettivi per i volti potrebbero esistere anche in regioni omologhe del cervello umano, ma la localizzazione di tali regioni non sarebbe così ovvia.

Con lo sviluppo dell'imaging cerebrale funzionale, le regioni cerebrali che partecipano alla percezione dei volti possono essere studiate in maniera non invasiva anche nel cervello umano intatto e con precisione anatomica maggiore di quanto sia possibile in pazienti con lesioni cerebrali che si verificano naturalmente. In particolare con questa tecnica si osserva che la percezione dei volti è in grado di evocare l'attivazione di una regione nel giro fusiforme, di solito bilaterale, ma con maggiore ripetibilità nell'emisfero destro.

La posizione di questa regione che risponde al volto relativamente alle regioni vicine che rispondono più ad altre categorie di oggetti (e.g. case, sedie, e strumenti) (Ishai et al., 1999; Aguirre et al., 1998) o ad altri stimoli visivi (e.g. paesaggi e configurazioni interne) (Epstein & Kanwisher, 1998) è stata anch'essa evidentemente stabilita. La convergenza di molti studi nell'uomo sulla identificazione della organizzazione topologica di queste regioni, dimostra la potenza della fMRI nel rivelare la neuroanatomia funzionale dettagliata della via visiva ventrale.

Infatti, gli studi di neuroimaging funzionale che hanno identificato il giro fusiforme laterale come regione in grado di rispondere al volto, hanno tutti usato sia compiti di visione passiva sia compiti che concentrano l'attenzione sugli aspetti non variabili della configurazione del volto. Comunque, concentrare l'attenzione su un aspetto mutevole

del volto, come la direzione dello sguardo, riduce l'ampiezza delle risposte ai volti nella regione del giro fusiforme. Ciò suggerisce quindi che questa regione non possa avere un ruolo centrale in tutti gli aspetti del riconoscimento dei volti, ma che piuttosto possa essere coinvolta maggiormente nella percezione degli aspetti non variabili dei volti.

L'esistenza di regioni multiple che partecipano alla percezione dei volti è rafforzata da studi condotti mediante potenziali corticali nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per il trattamento dell'epilessia (Allison et al., 1999; Puce et al., 1999). Con questa tecnica sono stati registrati dei potenziali volto-specifici [deflessioni negative con latenza di 200ms (N200) e una componente negativa più lenta a 690ms (N700)], tramite elettrodi posizionati sulle corteccie occipitotemporale ventrale e temporale laterale. Altre regioni volto-specifiche sono state identificate bilateralmente nella corteccia ventrale occipitotemporale più frequentemente nel giro fusiforme laterale. Altri siti, comunque, risultavano laterali al giro fusiforme, ovvero nel giro temporale inferiore o nel giro occipitale inferiore. Un altro potenziale specifico per il volto è stato identificato come una larga deflessione positiva con latenza pari a 344ms (P350) registrata in altre aree che rispondono ai volti nella regione anteriore della corteccia temporale ventrale; quest'area potrebbe corrispondere allo stesso sito di attivazione riportato in studi in cui bisogna richiamare informazioni biografiche associate al volto (Sergent et al., 1992.; Gorno Tempini et al., 1998; Leveroni et al., 2000).

La scoperta che regioni multiple della corteccia extra striata partecipano alla percezione del volto presenta la possibilità che diversi aspetti della percezione siano mediati da parti diverse di questo sistema neurale diffuso. Studi neuropsicologici su pazienti con lesioni cerebrali che compromettono la percezione delle facce e studi eseguiti su primati non umani indicano che il riconoscimento dell'identità può essere dissociato anatomicamente

dalla percezione dell'espressione facciale e dello sguardo (Hasselmo et al., 1989; Campbell et al., 1990; Heywood & Cowey, 1992).

In particolare, i risultati degli studi di registrazione da singolo neurone nelle scimmie suggeriscono una dissociazione tra i ruoli delle cellule selettive per i volti nel solco temporale superiore e nella corteccia temporale inferiore. Il solco temporale superiore sembra essere coinvolto maggiormente nella percezione del movimento del viso e delle immagini statiche degli aspetti mutevoli del viso, come l'espressione e l'angolo al quale la testa e gli occhi sono orientati. La corteccia temporale inferiore, invece, sembra essere coinvolta nella percezione dell'identità del volto. Mediante tecniche di imaging funzionale cerebrale, è possibile verificare se esista nell'uomo una simile dissociazione nelle regioni che rispondono ai volti. Le regioni più probabili candidate per tale dissociazione sono le parti posteriori del solco temporale superiore e del giro fusiforme laterale.

E' stato dimostrato come la percezione del movimento biologico possa attivare una regione nel solco temporale superiore posteriore. Tale attività viene suscitata dal movimento dell'intero corpo umano, delle mani, e degli occhi e bocca. Non è del tutto noto se i modelli di attivazione evocati da questi diversi tipi di movimenti possano essere distinti l'uno dall'altro in quanto la percezione dei movimenti del corpo e della faccia non sono stati studiati negli stessi soggetti.

Come già accennato, il solco temporale superiore posteriore viene attivato anche nel corso della percezione di immagini statiche di volti. Questa attività neurale potrebbe riflettere la partecipazione di questa regione nella percezione degli aspetti mutevoli della faccia che variano con un movimento, in maniera analoga alla sincronizzazione differenziale dei neuroni del solco temporale superiore nella scimmia, per la direzione dello sguardo, per l'angolo del profilo e per l'espressione. Questi aspetti mutevoli sono

evidenti nelle immagini statiche, ma la loro percezione accurata potrebbe coinvolgere la conoscenza di come il movimento del volto possa produrre espressioni diverse e differenti direzioni dello sguardo. Alcuni algoritmi della visione computerizzata per l'identificazione dei volti incorporano dei modelli di movimento facciale per rendere più efficiente il riconoscimento della configurazione statica.

E' stata inoltre testata la dissociazione dei contributi funzionali del solco temporale superiore e del giro fusiforme laterale nella percezione del volto mediante un esperimento di fMRI, misurando come l'attenzione selettiva alla direzione dello sguardo e all'identità modulano diversamente le risposte ai volti in queste regioni (Haxby et al., 2000). I risultati di questo studio confermano quanto si pensava relativamente al fatto che l'attenzione selettiva sullo sguardo suscita una risposta maggiore nel solco temporale superiore di quanto accada per l'attenzione selettiva sull'identità e, al contrario, nel giro fusiforme laterale si ha una risposta maggiore concentrando l'attenzione sull'identità piuttosto che sullo sguardo. Perciò questi risultati forniscono una dimostrazione diretta della esistenza di una doppia dissociazione tra i ruoli funzionali svolti da queste due regioni nella percezione del volto.

Inoltre, i risultati di altri studi funzionali di imaging cerebrale suggeriscono quali regioni vengono reclutate per l'elaborazione di diversi tipi di informazione; queste regioni cerebrali fanno parte del sistema neurale deputato all'esecuzione di altre funzioni cognitive, quali la direzione dell'attenzione spaziale e la comprensione del linguaggio. Comunque, queste regioni diventano parte del sistema di percezione del volto dal momento che si attivano coerentemente con le regioni extra striate che rispondono ai volti e partecipano alla attribuzione del significato e, con ciò, facilitano il riconoscimento dei diversi attributi facciali. In altri domini cognitivi l'identificazione attenta degli stimoli è

infatti facilitata oppure alterata da informazioni semantiche e da informazioni derivanti dalle altre modalità sensoriali. Ad esempio, la percezione del suono del linguaggio è influenzata dal contesto semantico e dal movimento delle labbra. In modo analogo, l'identificazione visiva degli oggetti dipende dall'accesso alle informazioni semantiche memorizzate su come tali strumenti vengono usati e come di solito si muovono. Nel caso della percezione del volto, le informazioni relative al tono emotivo di un'espressione appare facilitare il riconoscimento accurato dell'espressione, e nello stesso modo le informazioni spaziali dovrebbero affinare la percezione e la direzione dello sguardo.

E' stato visto, inoltre, che esistono delle connessioni reciproche tra le popolazioni cellulari a margine del solco temporale superiore e nel solco intraparietale che possono mediare il trasferimento delle informazioni sulla direzione dello sguardo e sull'orientamento della testa al sistema neurale parietale per l'attenzione spaziale.

Un altro studio di Haxby e coll. (2000) sull'attenzione selettiva alla direzione dello sguardo ed all'identità, è stato osservato che in una regione del solco intraparietale l'attenzione sulla direzione dello sguardo suscita una risposta maggiore di quanto suscita l'identità, analogamente a quanto riscontrato per il solco temporale superiore; ciò ha fatto pensare che questa attivazione possa riflettere il reclutamento del sistema dell'attenzione spaziale nel mediare i cambiamenti velati dell'attenzione. Per confermare questa ipotesi sono stati condotti altri esperimenti, i cui risultati suggeriscono che il solco intraparietale sia reclutato preferenzialmente quando il percepire la direzione di uno sguardo suscita un cambiamento nell'attenzione spaziale. Di conseguenza l'attività nel solco intraparietale potrebbe essere associata specificamente con gli aspetti spaziali dello sguardo percepito e con il suo ruolo nel dirigere l'attenzione. Questa ipotesi è pure supportata dai risultati di studi sulla percezione del movimento degli occhi e della bocca, dai quali si evince che il

solco intraparietale risponde solo al movimento degli occhi , mentre il solco temporale superiore risponde al movimento sia degli occhi sia della bocca (Puce et al., 1999).

Per quanto concerne il collegamento tra i sistemi di percezione del volto e di elaborazione delle emozioni, diversi studi, prevalentemente basati sulla tecnica della magnetoencefalografia e su prove di condizionamento nel ratto, si sono concentrati sul ricercare la presenza di un'attivazione di regioni cerebrali associate alle emozioni in seguito alla percezione da parte del soggetto di espressioni emotive nel volto di un'altra persona, espressioni che possono anche far ricavare delle informazioni riguardo all'emozione che la persona guardata sta provando, e alla sensazione che suscita nell'osservatore. A tale riguardo, si è notato che la percezione della paura nella faccia di una persona suscita una risposta significativa nell'amigdala dell'osservatore, a confermare l'ipotesi secondo la quale l'amigdala giochi un ruolo centrale nell'elaborazione della paura; secondo quanto affermato da Adolphs (1999) e Brothers (1990), parallelamente si è potuto stabilire che la percezione del disgusto nella faccia di qualcuno evoca una risposta dell'insula, in una regione che probabilmente è anche associata con l'elaborazione degli odori e delle sensazioni viscerali. Ciò riflette il ruolo giocato dal disgusto nel rifiutare cibi che hanno un cattivo odore perché potenzialmente pericolosi.

Una faccia nuova viene di solito percepita come un unico individuo, anche quando non si conosce già la persona. La percezione di un'identità unica appare associata con l'attività nei giri fusiformi laterali e nella corteccia occipitale inferiore (Hoffman & Haxby, 2000; George et al., 1999; Sergente et al., 1992). Il riconoscimento dei volti di persone note, siano esse famose o conosciute di persona, appare associato con l'attivazione delle regioni temporali anteriori (Sergent et al., 1992; Gorno Tempini et al., 1998; Leveroni et al., 2000). Studi successivi condotti mediante PET e fMRI hanno trovato che la percezione

di volti di persone famose e di persone familiari è associata all'attività del giro temporale medio anteriore e che l'attività in questa regione è suscitata anche dalla percezione dei nomi di persone famose e da scenari esterni che risultano familiari (Gorno Tempini et al., 1998; Leveroni et al., 2000). Le ultime scoperte in tale ambito suggeriscono che queste regioni temporali anteriori possono essere associate con la rappresentazione di conoscenze biografiche ed autobiografiche.

Bruce e Young (1986), nel loro modello di un sistema cognitivo deputato alla percezione dei volti, hanno proposto un'organizzazione gerarchica e ramificata, in cui si susseguono un primo stadio di elaborazione in cui è coinvolta la decodificazione strutturale del volto che è dipendente dalla visione di esso (intendendo con ciò che la rappresentazione di un volto dipende sia dalle condizioni della vista, come l'angolazione del profilo o dall'illuminazione, sia dalla configurazione facciale, compresi l'espressione, lo sguardo e la posizione della bocca). Successivamente la rappresentazione prodotta dalla codifica strutturale verrebbe processata da sistemi separati deputati alla elaborazione della identificazione della persona, alla espressione ed ai movimenti buccali legati alla parola. Una volta stabilita l'identità personale, altri sistemi richiamano il nome e elaborano le informazioni aggiuntive associate alla faccia.

Basandosi su ricerche con neuroimaging funzionale e con potenziali evocati Haxby et al. hanno proposto un modello del sistema neurale diffuso di riconoscimento dei volti nell'uomo, formulando un modello cognitivo sulla stessa linea di quello di Bruce e Young, ma aggiungendo a tale modello il dato di fatto che la percezione dell'espressione, della direzione dello sguardo e dei movimenti della bocca correlati al linguaggio formano una rappresentazione comune degli aspetti mutevoli dei volti che sono indipendenti dalla rappresentazione che, invece, tende a sottolineare il riconoscimento dell'identità. Questo

modello amplifica anche la proposta cognitiva, suggerendo anche che diversi processi di percezione dei volti, quali ad esempio il riconoscimento dell'espressione, coinvolga l'integrazione di attività in regioni che rappresentano la configurazione visiva del volto e regioni che rappresentano il significato di tale configurazione. Di conseguenza, questo modello ha una struttura ramificata che esalta una distinzione tra gli aspetti invariati dei volti (che sottolinea il riconoscimento di un'identità come unica) e la rappresentazione degli aspetti mutevoli del volto stesso (che invece sottolinea la percezione delle informazioni che facilitano la comunicazione sociale). Il modello proposto (vedere figura 5) ha anche una struttura gerarchica, dato che il sistema core dell'analisi visiva è distinto da un sistema esteso che processa il significato delle informazioni provenienti dai volti.

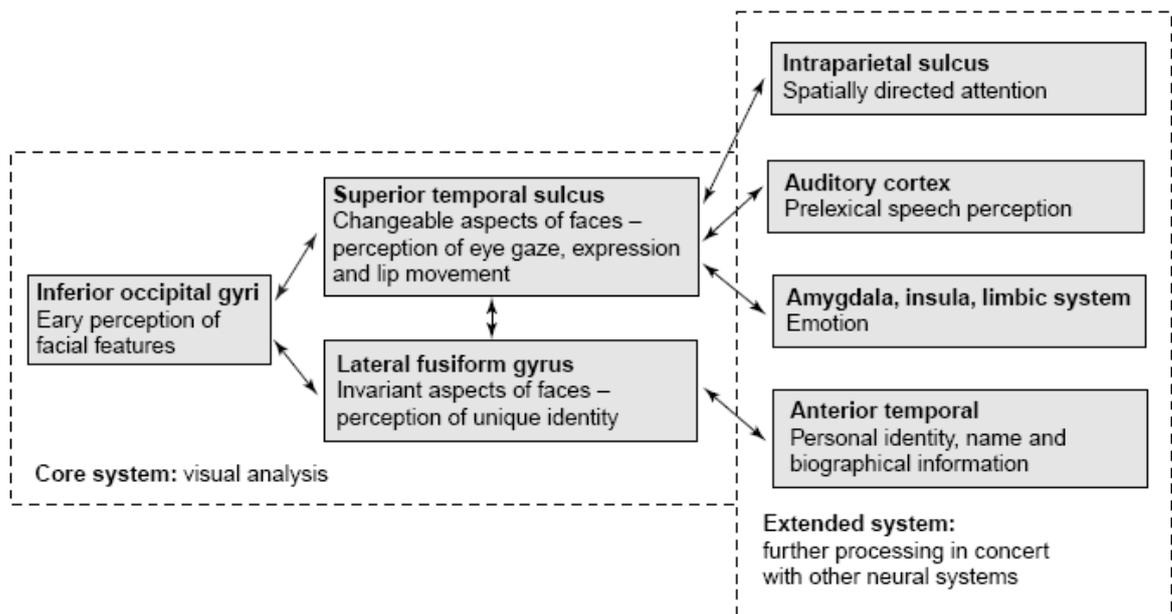


Fig. 5. Modello del sistema diffuso per la percezione dei volti. Il modello si divide in un sistema fondamentale (core) che consiste di tre regioni della corteccia visiva extrastriata occipitotemporale, ed un sistema esteso che comprende regioni che partecipano anche ad altre funzioni cognitive. Gli aspetti invariati e mutevoli del volto hanno rappresentazioni distinte nel sistema "core". Le interazioni tra queste diverse rappresentazioni nel sistema core e nelle regioni del sistema esteso mediano l'elaborazione delle informazioni riguardo alla direzione dello sguardo, dei movimenti della bocca legati alla parola, alla espressione e l'identità. (mod. da Haxby et al., 2000)

3. RISONANZA MAGNETICA FUNZIONALE ED ALTRE TECNICHE POTENZIALMENTE UTILIZZABILI PER LO STUDIO DEL SNC

3.1. Tomografia ad emissione di positroni (PET)

La visualizzazione mediante PET richiede l'introduzione di sostanze marcate con radionuclidi che emettono positroni (elettroni carichi positivamente). Più comunemente usati sono C¹¹, F¹⁸, O¹⁵ e N¹³. I composti sintetizzati con questi radioisotopi non perdono la loro attività biologica; pertanto l'H²O¹⁵ si comporta come l'H₂O¹⁶ e il F¹⁸-deossiglucosio come il deossiglucosio non marcato. Questi isotopi vengono prodotti con un ciclotrone accelerando protoni contro nuclei di azoto, ossigeno, carbonio e fluoro. Normalmente questi nuclei contengono un uguale numero di protoni e neutroni. L'incorporazione di un protone in soprannumero nel nucleo dà origine ad un isotopo instabile; la semivita di questi isotopi varia da qualche minuto a qualche ora.

Questi isotopi vengono poi usati per la sintesi di una sostanza tracciante che viene messa in evidenza quando un protone si disintegra dando origine a due particelle: (1) un neutrone, che può rimanere nel nucleo in quanto un elemento stabile può contenere un neutrone in soprannumero, e (2) un positrone, che è una particella instabile che esce dal nucleo alla velocità della luce, dissipando energia. Alla fine, il positrone va a collidere con un elettrone e la collisione porta alla loro mutua annichilazione ed all'emissione di due raggi gamma (detti anche fotoni) a 180° l'uno dall'altro. Il rivelatore mette in evidenza il sito dove è avvenuta la annichilazione del positrone. La distanza fra il sito di annichilazione e il nucleo emittente può essere anche di parecchi millimetri e la bassa risoluzione spaziale costituisce una delle limitazioni più serie di questa metodica.

I sistemi di esplorazione PET usati per la visualizzazione dei tessuti nervosi sono muniti di una serie di rivelatori di raggi gamma (cristalli di scintillazione accoppiati a tubi

fotomoltiplicatori) disposti intorno al capo del paziente. I due raggi gamma emessi dall'annichilazione di un positrone e di un elettrone finiranno con il raggiungere una coppia di rivelatori di coincidenza che registreranno un evento quando, e solo quando, verranno fatte due rilevazioni simultanee. L'emissione viene rilevata lungo una linea o sezione di un piano. Si ottengono molteplici registrazioni condotte in sezioni diverse e se ne deriva una costruzione tridimensionale del cervello nella quale è possibile localizzarla sorgente dell'emissione. Il metodo della rilevazione in coincidenza permette localizzazioni precise del sito dove sono stati emessi i raggi gamma.

La risoluzione spaziale della PET si aggira fra i 3 e gli 8 mm ed è migliore di quella dell'elettroencefalogramma e dei potenziali evento- correlati, che sono le altre principali metodiche oggi disponibili per saggiare la dinamica dell'attività cerebrale nell'Uomo. Integrando i segnali registrati ogni dieci secondi si possono ottenere immagini che teoricamente possono avere una risoluzione spaziale ottimale di circa 3 x 3 x 3 mm e una risoluzione media di 6- 8 mm.

3.2. Risonanza Magnetica per immagini (RMI) e funzionale (fRMI)

E' possibile utilizzare le proprietà magnetiche di un tessuto per ottenere informazioni circa la struttura e la funzione del cervello *in vivo*. Nella RMI i segnali sono prodotti dai protoni presenti nel tessuto nervoso. Il nucleo dell'idrogeno è un protone e risponde all'applicazione di un campo magnetico emettendo radio frequenze caratteristiche. Ogni protone ruota intorno al proprio asse come un piccolo magnete fornito di un proprio dipolo. Normalmente la direzione di ciascun protone è casuale in modo che praticamente il tessuto non ha alcun dipolo netto, ma se i protoni vengono immessi in un campo magnetico tendono ad allinearsi. Se si applica al tessuto un secondo campo magnetico

creato da impulsi di radio frequenza, i protoni cominciano ad oscillare intorno al proprio asse, e tale rotazione viene detta *precessione*. La precessione crea un campo magnetico rotante variabile nel tempo che, seguendo la legge di Faraday, genera una corrente elettrica. E' proprio questa corrente che viene misurata nell'RMI. Quando l'impulso di radio frequenza viene interrotto, i protoni tessutali si rilassano. Vale a dire, i protoni che ruotavano all'unisono cominciano a desincronizzarsi tra loro; la loro precessione diviene meno pronunciata e i loro assi tendono ad allinearsi seguendo il campo magnetico originario.

La **RMI** misura appunto la velocità di questi due processi di rilassamento caratterizzati da due costanti di tempo T_1 e T_2 . Queste variazioni hanno luogo nei tessuti quando i protoni eccitati si rilassano verso il loro stato iniziale a un livello più basso di energia dopo l'interruzione dell'impulso di radio frequenza.

La componente del processo di rilassamento messa in evidenza nelle immagini ponderate di T_1 è il "raddrizzamento" dei protoni inclinati mentre si riallineano al campo magnetico originario. La velocità di questo rilassamento è influenzata dalle molecole non eccitate del tessuto circostante.

Nelle immagini ponderate di T_2 viene messa in evidenza la perdita di sincronia o "sfasatura" della rotazione dei protoni. Questa sfasatura è piuttosto rapida ed è dovuta, in gran parte, alla perdita di energia rispetto ai nuclei circostanti in rotazione (essa viene anche influenzata da altri fattori, come la qualità dei magneti usati). I protoni posseggono diverse velocità di rilassamento e, di conseguenza, anche diverse costanti di tempo T_1 e T_2 , a seconda che siano circondati da grassi, da liquido cerebrospinale, da sostanza bianca, etc. I segnali previsti per i protoni immersi in ambienti tissutali diversi possono venir confrontati con immagini calibrate di RMI.

Uno degli sviluppi più importanti della risonanza magnetica per immagini è costituito dalla possibilità di localizzare in tre dimensioni i segnali presenti nelle immagini cerebrali. Questo obiettivo viene raggiunto usando gradienti magnetici, vale a dire campi magnetici la cui forza varia gradualmente lungo uno degli assi. Applicando gradienti d'intensità lungo tre assi è possibile circoscrivere il tessuto in esame: uno dei gradienti viene impiegato per porre in eccitazione una singola "fetta" del cervello del paziente e gli altri due per ripartire ulteriormente la fetta stessa in righe e colonne.

La RMI funzionale (fMRI), analogamente alla scansione mediante PET, è sensibile all'aumento del flusso sanguigno che si accompagna all'attività nervosa. Tuttavia, quest'ultima tecnica presenta vantaggi rispetto alle scansioni mediante PET. Infatti, il suo potere risolutivo, sia temporale che spaziale, è molto maggiore e la RMI non richiede l'iniezione di alcun materiale estraneo di contrasto nel torrente circolatorio (la fMRI, infatti, impiega l'emoglobina endogena come tracciante).

Quando i neuroni si attivano, l'apporto sanguigno alle regioni attive aumenta. Per ragioni ancora non completamente chiarite, l'apporto di Ossiemoglobina a queste regioni è maggiore del consumo locale di ossigeno, il che comporta l'aumento del rapporto dell'ossiemoglobina rispetto all'emoglobina ridotta. L'emoglobina ossigenata e deossigenata hanno proprietà magnetiche diverse. La de ossiemoglobina determina uno sfasamento maggiore dell'ossiemoglobina e, pertanto, una diminuzione della sua concentrazione determina uno sfasamento minore ed un segnale RMI più forte. Con la fMRI è già stata dimostrata l'attivazione della corteccia sensitiva primaria nel corso di attivazioni sensoriali semplici e questa tecnica può venir oggi impiegata per esplorare l'attivazione delle cortecce associative durante l'esecuzione dei compiti cognitivi.

Esistono diversi metodi di esplorazione mediante fMRI, ma quello che è maggiormente in uso si basa sul rilevamento dei livelli di ossigeno del sangue (*Blood Oxygen Level Detection*, BOLD), che è un indice dell'attività cerebrale dipendente da parecchie variabili, alcune delle quali sono ancora oggi note solo in parte. Il segnale BOLD riflette le variazioni del rapporto dell'ossiemoglobina rispetto alla de ossiemoglobina, e tale rapporto è a sua volta in funzione di altri parametri, come il volume e il flusso sanguigno, il metabolismo e la velocità di perfusione dei tessuti.

La de ossiemoglobina è una molecola paramagnetica, mentre l'ossiemoglobina non lo è. Un aumento del flusso sanguigno in regioni cerebrali attivate apporta più sangue ossigenato di quanto non sia necessario immediatamente per andare incontro alle necessità metaboliche locali, e ciò determina una riduzione della concentrazione della deossiemoglobina. La variazione delle proprietà magnetiche locali dei tessuti circostanti altera l'intensità delle immagini della scansione RMI. BOLD è un metodo molto sensibile per misurare l'attività della corteccia cerebrale e presenta una risoluzione spaziale molto maggiore della risoluzione della PET. Poiché essa dipende sia dal volume di sangue che dalla sua ossigenazione che cambia con relativa lentezza, la risoluzione temporale di BOLD è dell'ordine di secondi.

4. ANALISI DELLA CONNETTIVITA' NELLO STUDIO DEI CORRELATI CEREBRALI DELLE FUNZIONI COGNITIVE ED EMOTIVE DELL'UOMO

I ricercatori fanno una distinzione sostanziale tra i modelli di connettività, dividendoli in tre tipi: la connettività anatomica, la connettività funzionale e la connettività effettiva (Horwitz, 2003). Questa distinzione è dovuta in parte alle diverse tecniche coinvolte ed in parte ai modelli e metodi matematici utilizzati per l'analisi dei dati e la valutazione dei diversi aspetti legati all'uno o all'altro tipo di connettività.

La connettività anatomica è determinata dalle connessioni nervose esistenti tra i neuroni e le popolazioni neuronali. Ogni acquisizione nell'ambito della connettività anatomica risulta essere la condizione necessaria per un successo nello studio delle altre due tipologie. Per queste, le definizioni più ampiamente adottate sono quelle elaborate nel 1994 da Karl Friston (1994): la connettività funzionale è la correlazione temporale tra i due eventi neurofisiologici spazialmente distanti, mentre la connettività effettiva è l'influenza esercitata da un sistema neuronale, direttamente o meno, su un altro. Queste definizioni sono state descritte molto bene e riportate completamente dieci anni più tardi nel lavoro di Lee e colleghi (Lee et al., 2003).

4.1. Connettività funzionale: introduzione generale

Uno studio di connettività funzionale consiste nell'utilizzare metodi statistici per testare un'ipotesi nulla secondo la quale due regioni della corteccia appaiono non correlate, ovvero con attività statisticamente indipendenti: la questione è capire "cosa" fa il cervello in risposta a stimolazioni più o meno complesse a livelli sensoriale, motorio o cognitivo; vale a dire, misurare quali aree funzionalmente specializzate sono attivate

contestualmente ed in maniera coordinata, in modo da ottenere l'intera struttura cerebrale che genera la risposta.

Se, una volta individuate le specializzazioni funzionali di un certo numero di regioni, si intende indagarne il coordinamento e l'organizzazione, si deve quindi condurre uno studio di connettività effettiva volto a capire come il cervello, attraverso un circuito di aree funzionalmente specializzate e coordinate, completa il risultato della comunicazione tra tutte queste regioni funzionalmente connesse.

Ad esempio, sia la funzione sensoriale visiva, sia la funzione semantica cognitiva, hanno caratteristiche funzionali specifiche e localizzazioni anatomiche distinte, ma per l'esecuzione di un compito specifico, come la comprensione di qualsiasi frase scritta, devono essere integrate e comunicare fra loro. Sia la connettività effettiva sia quella funzionale rientrano all'interno di una prospettiva d'integrazione funzionale; in passato si cercava di capire come un certo numero di aree specializzate comunicano ed interagiscono (assumendo che tra queste aree fossero presenti regioni anatomiche, cosicché si potesse eseguire un compito complesso che le coinvolgesse tutte); da studi più recenti si concentrano invece sull'individuare quali aree sono attivate ed in quale misura esse contribuiscano alle risposte cerebrali su larga scala.

I metodi utilizzati per lo studio dei tre tipi di connettività sono molto diversi: ciò è evidente per quanto riguarda la connettività anatomica, per cui studi in vivo sui primati sono stati condotti anche sugli uomini, grazie alla diffusione della tecnica non invasiva di neuroimaging chiamata DTI (Diffusion Tensor Imaging) ; anche se la sua risoluzione non è in grado di individuare le connessioni tra singoli neuroni a livello sinaptico e la loro direzione, in ogni caso tale tecnica genera risultati macroscopici sufficienti a definire lo spazio di connettività.

Ciò rappresenta la base bioanatomica su cui poggiano le teorie ed i modelli per l'analisi di neuroimaging funzionale, e quindi i modelli teorici di connettività tra le aree di condivisione dello stesso circuito. E' un dato di fatto che uno studio sulla connettività effettiva non può fare a meno di ipotesi fondate riguardanti i rapporti anatomici tra le regioni effettivamente connesse.

A tale scopo le ricerche di connettività funzionale sono classificate come "modello libero", perché sono caratterizzati attraverso una semplice analisi statistica delle correlazioni presenti nei dati, mentre la connettività efficace è guidata da ipotesi, ovvero parte da uno o più modelli di accesso (casuali o meno) tra le diverse aree che formano un circuito.

Anche se diversi tipi di dati richiedono approcci differenti, in cui le stesse definizioni possono assumere significati e sfumature diverse da dover prendere in considerazione, negli ultimi anni sono stati definiti una serie di punti fissi. Il primo riguarda la necessità di combinare le informazioni anatomiche con caratteristiche funzionali, al fine di avere uno strumento di lavoro al tempo stesso completo ed efficiente per la formulazione di modelli che illustrino come alcune aree funzionalmente specializzate comunicano tra loro. A questo proposito il primo passo consisterà nella identificazione di uno spazio di connettività, tenendo conto che anche se due regioni sono funzionalmente collegate ciò non implica che lo siano anche anatomicamente, quindi le analisi anatomica e funzionale assumono spesso caratteristiche non definite. Una descrizione efficace di connessioni anatomiche dirette tra due neuroni o tra due gruppi di neuroni dovrebbe identificare i tipi di recettori coinvolti, il tipo di sinapsi e di neuro modulatori ed il rapporto tra input inibitori ed eccitatori. Questo è l'unico modo in cui uno spazio di connettività è connotato completamente. Il problema dello studio della connettività anatomica nell'uomo è

rappresentato dall' impossibilità di isolare in vivo accessi cerebrali a livello microscopico, dal momento che l'unico strumento disponibile è il DTI.

L'alternativa è quella di fare riferimento a studi analoghi effettuati su animali, in particolare sui primati, che differiscono però dall'uomo per alcune funzioni sia a livello quantitativo che qualitativo (ad esempio dimensionalmente le aree olfattive nell'essere umano sono piccole frazioni rispetto a quelle che si osservano in varie specie animali).

Un ulteriore problema riguarda l'ipotesi di connettività effettiva a partire da testimonianze di connettività funzionale: Bullmore e coll. (2000) e pochi anni più tardi Lee (Lee et al., 2003) hanno proposto due metodi di inferenza (di precedenza temporale e di perturbazione del sistema) al fine di evidenziare le differenze tra i due tipi di connettività anche da un punto di vista operativo. Nel primo caso, l'evidenza si basa sulla semplice osservazione che l'attivazione in A avvenga precedentemente rispetto a quella in B: bisogna comunque considerare che questo principio è spesso inadeguato per i dati raccolti con fMRI in cui si sa che vi è una latenza tra l'attività sinaptica e la risposta emodinamica. Infatti, la risposta neurale in aree molto piccole è significativamente più veloce degli adattamenti emodinamici dipendenti dai livelli di ossigeno che vengono rilevati con la fMRI e che quindi potrebbero dare origine ad inversioni temporali rispetto alla successione cronologica degli eventi neuropsicologici che stanno avendo luogo. La perturbazione del sistema è invece basata sulla visione del cervello come una entità dinamica, in cui gli stimoli sperimentali sono gli eventi in grado di indurre delle modificazioni che generano delle risposte del sistema stesso e che sono rilevabili (siano esse di tipo elettromagnetico, metabolico o emodinamico). I vantaggi di questa tecnica deduttiva della connettività sono essenzialmente due: dal momento che l'esperimento viene effettuato sotto il controllo diretto ed esplicito del ricercatore, la perturbazione può

essere accuratamente collocata a livello spaziale e temporale; inoltre, si possono stimolare in modo selettivo alcune aree per capire come, attraverso un'attivazione indiretta, altre aree interagiscono con quella perturbata dallo stimolo.

Nel costruire uno studio di connettività efficace bisogna sottolineare che la natura dei dati non è un problema secondario: mentre la risoluzione temporale delle misure elettrofisiologiche è elevata (dell'ordine di decine di millisecondi), la PET, e soprattutto la fMRI (che invece non hanno la stessa risoluzione temporale) presentano una migliore risoluzione spaziale (la risonanza funzionale di 2- 5 mm). Inoltre, sarà necessario indicare chiaramente la scala di misurazione, visto che le tecniche di neuroimaging si basano su unità di volume, che sono di gran lunga superiori a quelle del singolo neurone; mentre è possibile misurare le attivazioni neuronali a livello microscopico estremamente localizzate registrando con microelettrodi. Pertanto sarà sempre necessario prendere in considerazione l'attuale relazione tra il substrato neurale e l'attività osservata a livello macroscopico. Ne consegue che si dovrà avere molta cautela sia quando si comparano i risultati raggiunti a partire dai dati funzionali ottenuti con diversi metodi, sia quando si applicano agli stessi dati differenti metodi statistici in differenti condizioni sperimentali (ad esempio tra soggetti diversi per lo stesso tipo di stimolo oppure lo stesso soggetto per differenti condizioni di stimolo). Questo permetterà di avere una misura più realistica del fenomeno e arrivare ad una più corretta interpretazione di esso.

4.2. Studi di connettività funzionale nei controlli sani

La connettività funzionale fu primariamente utilizzata per misurare le correlazioni tra le aree cerebrali nel corso dell'esecuzione di un compito esemplificativo (Biswal, 1995); nello stesso studio fu scoperto che queste interazioni erano presenti anche quando i

soggetti non svolgevano alcun compito, ovvero avevano gli occhi chiusi, erano rilassati ma in condizioni di allerta e si trattenevano da ogni movimento ed attività cognitiva. Tale condizione è nota come stato di riposo.

Numerosi studi hanno poi confermato che le oscillazioni in stato di riposo possano derivare da un'attività neuronale spontanea implicita (Hoshi et al., 1998) in quanto tali oscillazioni non sono peculiari della fMRI ed è pure possibile trovarle usando altre tecniche, come la Spettroscopia ad infrarossi e la simultanea valutazione con fMRI ed EEG (Elwell et al., 1999; Obrig et al., 2000).

In seguito allo studio condotto da Biswal e collaboratori (1995) e agli altri studi precedentemente citati, un gran numero di ricercatori si sono dedicati allo studio di sistemi particolari funzionalmente correlati.

Qualche anno più tardi i risultati originali inter-emisferici di Biswal sulla corteccia motoria sono stati confermati da Lowe e colleghi (1998) i quali esplorarono queste interazioni usando anche differenti impostazioni dello scanner di fMRI. Il loro scopo era quello di annullare i possibili artefatti per meglio discriminare l'attività neurale correlata dagli altri parametri fisiologici (come il respiro o l'attività cardiaca), in modo da identificare gli effetti di queste correlazioni interregionali.

E' stato visto che il sistema dello stato di riposo mostra una covarianza evidente nello spettro di una bassa frequenza temporale, intorno a 0.1 Hz o più bassa (Cordeiro et al., 2000; 2001). Ciò dipende più dai cambiamenti nella ossigenazione sanguigna delle sequenze EPI (Echo-planar imaging) che dai cambiamenti del flusso sanguigno (Biswal et al., 1997; Peltier et al., 2002), riflettendo così un indice neurofisiologico di connettività funzionale più attendibile.

Foa et al.(2005) hanno dimostrato che le regioni con risposte anticorrelate ad uno stimolo o ad un compito cognitivo mostrano segnali BOLD anticorrelati anche durante il riposo, suggerendo così che le fluttuazioni intrinseche riflettono le stesse reti funzionali che sono state assunte nel corso dell'operazione.

Questa tecnica generale è stata utilizzata per mappare le altre reti. Hampson ha utilizzato un approccio simile per misurare la connettività del sistema linguistico tra le aree di Broca e di Wernicke (Hampson et al., 2002) così come la connettività nel sistema visivo tra le aree corticali mediali MT/V5 (Hampson et al., 2004).

La connettività nella corteccia motoria primaria, misurata attraverso l'intero tessuto cerebrale, ha mostrato simili risultati funzionali, anche se sono state utilizzate altre tecniche (anatomiche, istochimiche e fisiologiche), come riportato da Xiong et al.(1999).

Inoltre, la connettività funzionale è stata applicata per studiare altri sistemi ed aree non solo a livello corticale ma anche subcorticale, ad esempio per studiare lo stato di riposo nei nuclei del talamo e nell'ippocampo, ottenendo lo stesso pattern di risultati in termini di covarianza delle oscillazioni del segnale BOLD a riposo (Stein et al., 2000).

Per studiare la varianza intrinseca nei segnali BOLD, la connettività associata a prestazioni costanti è stata misurata durante lo svolgimento un compito. Infatti la connettività funzionale determinata dalle correlazioni temporali intrinseche può comunque essere condizionata da stati di attività, così come una singola area cerebrale può eseguire una varietà di funzioni. In generale, il compito era eseguito costantemente e consistentemente per tutto il periodo in cui venivano acquisite le immagini. Questo approccio cerca di minimizzare la varianza introdotta dalle prestazioni individuali di prova in prova del compito stesso.

Lowe et al.(2000) hanno dimostrato che la connettività misurata nella regione centrale della corteccia prefrontale dorso laterale potrebbe rivelare mappe di connettività diverse a seconda del compito costante che è stato eseguito durante la sessione di imaging. Utilizzando una specifica tecnica, denominata Structural Equation Modeling (SEM, modellazione di equazioni strutturali), Buchel e Friston (1997) hanno dimostrato che la connettività può essere modulata dall'attenzione.

Fox e colleghi (2006) hanno mostrato che i sistemi di attenzione ventrale e dorsale potrebbero essere distinti in base alle loro correlazioni a bassa frequenza, anche se entrambi i sistemi sono stati dimostrati essere in correlazione con la corteccia prefrontale.

Morgan e Price (2004) hanno studiato l'effetto di prestazioni costanti di un compito analizzando le correlazioni interregionali nel sistema motorio tanto a riposo, quanto nell'esecuzione di un compito costante sequenziale di movimento delle dita, non trovando però nessun aumento, anzi, forse una leggera riduzione di connettività durante l'esecuzione di tale compito.

Tuttavia, altri studi hanno rilevato che attivare una rete in un compito costante di riposo potrebbe portare ad una maggiore correlazione tra le aree cerebrali (Hampson et al., 2007).

4.3. Studi di connettività funzionale nei pazienti

La connettività funzionale è stata studiata anche in condizioni patologiche. Molti studi mostrano una alterazione della correlazione funzionale tra le aree cerebrali in malattie neurologiche e psichiatriche. Uno dei risultati più frequentemente evidenziato nei pazienti è stata la diminuzione dello spettro a bassa frequenza. Di conseguenza, la

connettività funzionale a bassa frequenza potrebbe rappresentare un indice significativo della presenza di attività neuronali regolari all'interno del cervello. E' noto, difatti, che la connettività funzionale valutata a partire dalle correlazioni interregionali di fluttuazioni del segnale BOLD sembra essere correlata con misure comportamentali che indicano una certa abilità o prestazione. Ne risulta che le misure di connettività funzionale interregionale relative a specifiche abilità cognitive assumono una notevole importanza negli studi su pazienti.

La connettività funzionale misurata utilizzando la varianza intrinseca è stata utilizzata anche per la mappa dei sistemi cognitivi nei pazienti, al fine di rivelare i meccanismi sottostanti o eventuali effetti secondari derivanti dalla loro patologia. E' stato suggerito che i cambiamenti nella connettività funzionale possono essere utilizzati come markers precoci di alcune malattie o disturbi.

Per esempio, sono state osservate delle riduzioni nelle correlazioni che coinvolgono l'ippocampo nei pazienti con malattia di Alzheimer (Li et al., 2002; Wang et al., 2006), la corteccia motoria e le regioni frontali nei pazienti con sclerosi multipla (Lowe et al., 2002; Cader et al., 2006) e il sistema del linguaggio del lobo temporale sinistro nei pazienti epilettici (Waites et al., 2006).

Modificazioni nella connettività funzionale sono state individuate anche in pazienti con schizofrenia (Whalley et al., 2005; Liang et al., 2006) e pazienti con deficit di attenzione e con iperattività (Tian et al., 2006). Alcuni studi hanno trovato che le modifiche di connettività possono essere associate a sintomi specifici di una malattia, (vedere Lawrie e colleghi 2002) che hanno correlato la riduzione di connettività funzionale in sede frontotemporale con la gravità delle allucinazioni uditive.

Un'alterazione della connettività funzionale è stata addirittura trovata in pazienti depressi, in particolare uno studio con test- retest ha mostrato una risposta al trattamento farmacologico rilevabile nella rete di connettività funzionale (Anand et al., 2005) che sta ad indicare un reciproco rapporto tra i cambiamenti indotti dagli antidepressivi e lo stato di riposo.

D'altra parte, la connettività funzionale apparentemente patologica non sta a significare necessariamente che non esista un accoppiamento normale tra le regioni. Ad esempio, studi su lesioni dove si ha interruzione delle connessioni fisiche tra diverse regioni cerebrali, hanno dimostrato che la normale connettività funzionale può ancora essere misurata nelle regioni d' interesse (Quigley et al., 2001)

4.4. Il Default- mode network e la sua correlazione con la connettività funzionale

La connettività funzionale può essere utilizzata anche per determinare le reti che comprendono regioni non sono strettamente connesse con funzioni neurobiologiche o cognitive del tutto note.

E' stato suggerito che le fluttuazioni del segnale BOLD durante il riposo riflettano l'attività neuronale di base del cervello e che rappresentino lo stato del cervello umano in assenza di un'azione neuronale finalizzata o di un input esterno. Tali fluttuazioni lente corrisponderebbero a delle reti dello stato di riposo funzionalmente rilevanti.

Sono stati condotti diversi studi fMRI a riposo, che hanno evidenziato un'apparente somiglianza tra i pattern identificati; particolarmente interessanti sembravano le fluttuazioni a bassa frequenza (0.01-0.1Hz) osservate nel segnale BOLD che mostravano

una struttura spaziale paragonabile alla de-attivazione durante l'esecuzione del compito (Lowe et al., 2000; Corde set al., 2001; Achard et al., 2006) (Figura 10).

Quindi, una sorta di modalità "standard" ("Default Mode") del network neuronale è stata identificata come un peculiare stato di riposo psicosensoriale del cervello. Il Default Mode Network, già descritto da Raichle e colleghi (Raichle et al., 2001) comprende la parte posteriore della corteccia del cingolo, la corteccia del cingolo anteriore ventrale, l'ippocampo e la corteccia inferoparietale bilaterale. Questi autori affermano che il DMN supporta la condizione basale del cervello a riposo in quanto esibiva ripetutamente una connettività funzionale significativa di fronte ad una grande varietà di compiti e durante uno stato conscio ma inattivo (Raichle et al., 2001).

Il DMN è stato originariamente osservato come una riduzione di attivazione del segnale BOLD durante la presentazione dello stimolo rispetto al segnale a riposo. E' stato ipotizzato che tale sistema funzioni da mediatore di processi di pensiero generati internamente che di solito vengono inibiti nel corso di un compito di fMRI, la quale richiede che i soggetti siano tenuti a partecipare a stimoli cognitivi o esterni (Raichle et al., 2001).

McKiernan e colleghi (McKiernan et al., 2003) hanno rilevato che nel corso di un compito della sfera cognitiva ripetuto successivamente, la disattivazione del DMN indotta aumentava al crescere della difficoltà del compito stesso. Gli autori hanno ipotizzato che questo accadesse in quanto era presente una sorta di riallocazione delle risorse elaborative dal Default Mode Network alle aree utilizzate nel corso dell'esecuzione del compito. Ciò è coerente con un'ipotesi secondo la quale questo sistema sia coinvolto nel corso della elaborazione delle informazioni; all'aumentare della richiesta, sempre meno

risorse attentive possono essere dedicate a questo sistema che entra in azione come “modalità di default” (Grecious & Menon, 2004)

Nonostante ne sia ancora sconosciuto il ruolo esatto, il DMN sembra essere coinvolto sia nelle risposte a stimoli interni che esterni (Gusnard & Raichle, 2001; Raichle et al., 2001; Gusnard et al., 2001), come se fosse un’attività riflessiva ed autoriferita (Gusnard & Raichle, 2001; Grecious et al., 2003; Fransson et al., 2005) che include specificamente il recupero della memoria episodica, il discorso interiore, le immagini mentali, le emozioni e la pianificazione di eventi futuri (Grecious et al., 2004; Mazoyer et al., 2001). Le regioni anteriori del sistema come la corteccia prefrontale mediale sono state associate con l’elaborazione auto- referenziale (Gusnard et al., 2001), mentre le regioni posteriori della rete, in particolare il cingolo posteriore e i lobi parietali infero laterali, sono associati con il recupero della memoria episodica (Buckner et al., 2005; Maddock et al., 2001; Maguire & Mummery, 1999).

Siccome il DMN è coinvolto in molti aspetti della funzione cerebrale e la sua fisiologica connettività funzionale dovrebbe essere cruciale nel normale funzionamento mentale, è stato ipotizzato recentemente che questa rete sia anomala nei pazienti.

Poiché i processi mentali coinvolti nel DMN sono rilevanti per la schizofrenia, è stato condotto uno studio per valutare se le alterazioni nella connettività o nella attivazione, come già dimostrato per altri network implicati nella schizofrenia, possano influenzare i sintomi positivi e negativi di questo disturbo (Garrity et al., 2007).

E’ interessante notare che i soggetti sani di controllo ed i pazienti mostravano differenze spaziali significative nel DMN, in particolare nel cingolo anteriore, frontale, e nelle circonvoluzioni paraippocampali (Garrity et al., 2007). Inoltre, l’attività nei pazienti nelle circonvoluzioni mediale frontale, temporale, e del cingolo è correlata con la gravità dei

sintomi positivi; i pazienti mostravano anche variazioni di frequenza significativamente più elevati nell'evoluzione temporale del Default Mode Network. Pertanto la schizofrenia è stata associata con un'alterata frequenza temporale ed una localizzazione spaziale del DMN. E' stato ipotizzato che questa rete possa essere sotto o sovra-modulata da parte delle regioni chiave, tra cui la corteccia del cingolo anteriore e posteriore e che le oscillazioni temporali alterate nei pazienti potrebbero risultare da una modificazione nella connettività di queste regioni con altri sistemi cerebrali (Garrity et al., 2007).

Come detto precedentemente, la disattivazione indotta da un compito (TIDs, Task-induced deactivations) delle regioni corticali poste sulla linea mediana è già stata osservata in studi di neuroimaging e potrebbe riflettere gli elementi di una modalità di Default della funzione cerebrale associata con processi mentali auto- diretti a riposo. In un altro studio, Harrison e colleghi hanno esaminato il fenomeno TID nella schizofrenia e quale fosse la sua rilevanza per la sintomatologia dei pazienti, nell'esecuzione di un compito e nei livelli di accortezza emotiva. In confronto ai soggetti di controllo, i pazienti hanno mostrato una de attivazione indotta dal compito significativamente maggiore nel cingolo Anteriore rostrale (rAC),/ corteccia prefrontale mediale (mPFC) e nel Precuneo (PrC)/corteccia del cingolo posteriore (PC). Il livello di TID prefrontale è stata associata con le esecuzioni del compito per pazienti e con la consapevolezza emotiva per gli altri. La natura di queste associazioni ha suggerito che nella schizofrenia un complesso interscambio tra sfera cognitiva ed emotiva influisca sull'attività in stato di riposo di queste regioni in modalità Default.

La corteccia prefrontale mediale (MPFC) e la corteccia del cingolo posteriore (PCC) sono regioni strettamente coinvolte nell'elaborazione emotiva ben note in letteratura, e sono anche regioni critiche del Default Mode Network: al fine di verificare se l'attività del DMN

era alterata nei pazienti con disturbo affettivi, Zhao e colleghi (2007) hanno eseguito uno studio in cui i pazienti con disturbo d'Ansia sono stati confrontati con controlli sani. Il paradigma consisteva nell'ascoltare parole emotivamente neutre alternate a periodi di riposo (esperimento 1) e parole minacciose alternate a parole neutre (esperimento 2). Nel primo esperimento le regioni di disattivazione sono state riscontrate sia nei pazienti sia nei soggetti sani. Tra queste, MPFC (BA10, BA 24/32), PCC (BA 31/30), talamo sinistro e corteccia parietale inferiore bilaterale (BA 39/40). Nel secondo esperimento le regioni di de-attivazione, che includevano la MPFC, la corteccia parietale inferiore bilaterale (BA 39/40), il PCC (BA 31/30) e l'ippocampo sinistro sono state osservate nel gruppo dei pazienti, contrariamente al primo esperimento, in cui tali regioni venivano osservate anche nel gruppo di controllo. Questi risultati hanno suggerito che il Default Mode Network potrebbe essere alterato nei pazienti con disturbo d'Ansia e che una disfunzione della corteccia prefrontale mediale e della corteccia del cingolo posteriore potrebbe avere un ruolo importante nella psicopatologia affettiva. Recentemente è stata dimostrata un'alterazione del DMN anche nei pazienti fobici sociali. Tale alterazione consiste in una disattivazione del Precuneo. E' stato quindi suggerito che, a causa del ruolo di PCun/PCC nelle percezione di se' ed autovalutazione, più in generale, il ruolo del DMN nella cognizione sociale ed il suo indebolimento nei pazienti con Fobia Sociale potrebbe essere rilevante per lo sviluppo del sentimento di diffidenza del giudizio altrui e può essere correlato alla cosiddetta "attenzione focalizzata su se stessi" (Gentili et al., 2009).

Anche i pazienti con disturbo depressivo maggiore (MDD) hanno mostrato disturbi di tipo emotivo- cognitivo che sono stati associati ad alterazioni del Default Mode Network. Alla fine degli anni 1990 Drevets e colleghi(Drevets et al., 1997) hanno segnalato una

riduzione del flusso ematico cerebrale e del metabolismo del glucosio nella corteccia prefrontale mediale in pazienti con Disturbo dell'Umore. In uno studio recente Grimm e colleghi (2008) hanno studiato l'attività neurale nel sistema del DMN durante diversi compiti emozionali in pazienti con MDD, mediante un'analisi di fMRI evento- correlata, in cui si alternava una stimolazione emotiva con una condizione di fissazione di controllo e poi con una condizione di attesa. Sono state trovate risposte significativamente negative del segnale BOLD in diverse regioni del DMN: la PACC (Corteccia paracingolata Anteriore), la VMPFC (Corteccia prefrontale Ventromediale) e la PCC dorsale (Corteccia del Cingolo Posteriore) in entrambi i gruppi con risposte BOLD negative che erano significativamente ridotte nei pazienti con MDD. Da un punto di vista psicopatologico le ridotte risposte del segnale BOLD nei pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore sono correlate con alcuni aspetti clinici, come la gravità della depressione e i sentimenti di disperazione. Queste scoperte hanno dimostrato che nel DMN le risposte dipendenti dai livelli negativi di ossigenazione del sangue erano ridotte nel MDD, modulando le emozioni abnormemente negative di questi pazienti. Inoltre, le ridotte risposte BOLD negative nelle VMPFC e PACC indicano che queste aree potrebbero essere caratterizzate da un'attività neurale a riposo anormalmente elevata, piuttosto che da un deficit nelle risposte BOLD negative indotte da stimoli emotivi.

Questo fenomeno è stato ulteriormente supportato da un semplice studio fMRI (Grecious et al., 2007) sulla depressione maggiore che ha mostrato anomalie di Default Mode Network accompagnate da un' aumentata connettività funzionale del cingolo subgenuale e del talamo. Negli esperimenti sopracitati sia i controlli che i pazienti (MDD, risultanti da una rigida selezione) venivano sottoposti a 5 minuti di scan dell'attività di riposo durante i quali gli era richiesto soltanto di rimanere immobili con gli occhi chiusi. L'analisi della

connettività nei singoli soggetti ha messo in evidenza che le regioni ipermetaboliche precedentemente individuate si ritrovano nel contesto di una alterazione del network neuronale. Pertanto, la correlazione tra la refrattarietà e la connettività funzionale dell'area cingolata subgenuale nell'ambito di questo network, suggerisce che la valutazione del segnale fMRI a riposo possa rappresentare un valido aiuto nel guidare la terapia del singolo individuo.

5. SCOPO DELLO STUDIO

Come indicato nei precedenti capitoli, numerosi studi hanno cercato di valutare i correlati neurobiologici della Fobia Sociale attraverso un diverso esempio dimostrativo, tra cui la percezione del volto. Il nostro gruppo si è interessato in particolare nell'evidenziare le differenze nel sistema diffuso di riconoscimento del volto. In un precedente lavoro di analisi in condizioni standard, abbiamo evidenziato particolari differenze tra i pazienti con Fobia Sociale e controlli sani, suggerendoci la possibilità di uno squilibrio tra i sottosistemi cognitivo ed emotivo del sistema di riconoscimento dei volti (Gentili et al., 2008).

Tuttavia, nessuno studio ha esaminato la possibile alterazione del sistema di cui sopra in termini di modelli di connettività funzionale. L'indagine di neuroimaging funzionale, mediante l'analisi di connettività funzionale (Friston, 1994; Horwitz, 2003), si differenzia dalle tradizionali analisi che si basano sulla rilevazione delle attivazioni durante un compito sperimentale per mezzo di regressioni multiple (Ogawa et al., 1990). La connettività funzionale è un nuovo metodo di indagine per esplorare i rapporti funzionali esistenti tra le varie aree cerebrali senza che vi sia il limite imposto dal tipo di attivazione indotta dal compito specifico. Questa tecnica è stata utilizzata per studiare la interazione tra diverse aree cerebrali, sia in condizioni fisiologiche che durante attività spontanea (Biswal et al., 1995; Cordes et al., 2000), con il fine di individuare molti sistemi neurali ben conosciuti coinvolti in funzioni cognitive, percettive ed attentive (Hampson et al., 2002, Stein et al., 2000; Hampson et al., 2004; Beckman et al., 2005; Fox et al., 2006; Damoiseux et al., 2006; Vincent et al., 2008).

Alcuni studi recenti hanno iniziato ad indagare sulle possibili anomalie del sistema di connettività in condizioni para-fisiologiche e patologiche, come la cecità (Li et al., 2007) o

l'invecchiamento (Andrew set al., 2005; Whalley et al., 2006; Tian et al., 2006; Broid et al., 2009).

A partire da questi presupposti, l'obiettivo dell'analisi sperimentale descritto nella presente tesi è quello di indagare la connettività funzionale nel riconoscimento dei volti, in pazienti con Fobia Sociale e nei controlli sani, al fine di perseguire due obiettivi specifici:

- 1- Valutare nei pazienti Social Fobici e nei controlli sani la validità dell'analisi di connettività funzionale rispetto allo studio del sistema specifico.
- 2- Chiarire meglio la diversa modulazione in tutto il sistema neurale diffuso di riconoscimento del volto nella Fobia Sociale per raggiungere una conoscenza più avanzata dei correlati neurobiologici di questo disturbo.

6. MATERIALI E METODI

6.1. Soggetti

6.1.1. Pazienti con Fobia Sociale

Per lo studio sono stati arruolati otto soggetti destrimani (4 maschi/4 femmine) (età media 39 ± 7 anni) con una diagnosi di Fobia Sociale effettuata secondo il DSM-IV-TR (APA 2000).

I pazienti con Fobia Sociale (SPP) non presentavano comorbidità psichiatrica né altre condizioni mediche somatiche. Nessuno dei pazienti era in trattamento farmacologico o psicoterapeutico al momento del reclutamento e della sessione di fMRI.

6.1.2. Controlli sani

Come controlli, sono stati reclutati sette soggetti sani destrimani (4 maschi/3 femmine) (età media 30 ± 7 anni). I soggetti sani di controllo non avevano disturbi medici o psichiatrici e non stavano prendendo farmaci al momento del reclutamento o della sessione di fMRI.

Tutti i soggetti hanno sottoscritto il consenso informato, nel quadro di un protocollo approvato dal Comitato Etico dell'Università di Pisa.

Tutti i soggetti hanno ricevuto una visita medica, che comprendeva anamnesi, esame obiettivo generico ed esami ematochimici di routine, per escludere qualsiasi patologia fisica. I volontari sono stati sottoposti ad esame neurologico, consistente in un esame di risonanza magnetica strutturale senza mezzo di contrasto. Tutte le immagini neuroradiologiche sono state refertate da un neuroradiologo al fine di escludere qualsiasi

condizione neuro-patologica, che peraltro rappresentava il criterio di esclusione di questo studio.

Inoltre, tutti i soggetti sono stati sottoposti ad un colloquio psichiatrico al fine di escludere disturbi psichiatrici (diversi dalla Fobia Sociale).

6.2. Scale psicometriche

Durante l'intervista psichiatrica un medico esperto ha completato la scala di Leibowitz per la Fobia Sociale (LSSP) (Leibowitz et al., 1987). Le persone hanno completato la Scala dell'Ansia Interazionale (IAS) (Leary et al., 1993) e la Scala dell'Ansia Pubblica (AAS) (Leary et al., 1983) per valutare il grado di ansia sociale, sia nei controlli sani, sia nei Pazienti con Fobia Sociale.

La scala di Leibowitz veniva compilata dall'intervistatore sulla base delle risposte del soggetto durante il colloquio psicologico-psichiatrico-clinico. I soggetti, al termine di questo colloquio, compilavano le altre due scale.

Prima e dopo la sessione di fMRI ciascun soggetto completava le scale di autovalutazione dell'ansia (STAI-x1: State-Trait Anxiety Inventory, Forma X1) (Spielberger et al., 1970) per valutare lo stato d'ansia.

6.3. Stimoli

Gli stimoli erano costituiti da volti o immagini senza senso. Volti con espressioni emotive appartenenti a 10 diversi soggetti sono stati presi dall'espressione standardizzata di Ekman e Friesen (1976). Le immagini senza senso (scrambled) possedevano la stessa luminosità e contrasto dei volti. Abbiamo scelto volti con espressioni di rabbia, disgusto, paura, e felicità così pure come volti con espressione neutra (Fig.6).

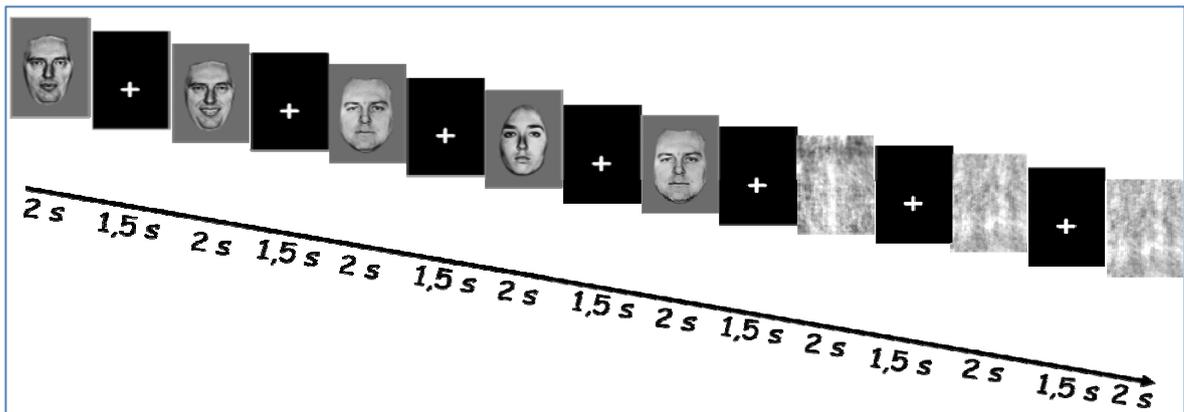


Figura 6. Serie di Stimoli presentati durante lo studio di fMRI secondo la sequenza temporale indicata dalla freccia.

6.4 Compito

Durante le sessioni di fMRI i partecipanti eseguivano un compito di riconoscimento “one-back”, in base all’identità del volto. Per le immagini senza senso (scrambled), è stato eseguito un compito analogo al fine di controllare le attivazioni sensitivo-motorie. Durante il compito i soggetti indicavano se il volto presentato era la stessa persona della faccia precedente, indipendentemente dalla espressione del volto, premendo un pulsante nella mano destra (per il sì) o sinistra (per il no). Quando venivano presentate le immagini senza senso, i soggetti indicavano se le immagini successive fossero identiche o meno alle precedenti. I soggetti erano stati istruiti a rispondere durante l’intervallo interstimolo. Abbiamo utilizzato un protocollo cosiddetto “fast event related” nel quale ogni stimolo veniva presentato per 2 s con un intervallo interstimolo di 1,5 s. I volti e le immagini senza senso venivano presentati in un ordine pseudo-randomizzato: ogni volto con un’espressione emozionale è stato in realtà presentato sempre dopo un numero variabile di facce con espressione neutra (dalle due alle quattro).

6.5 Parametri fMRI

Le risposte ai diversi volti e alle immagini senza senso sono state valutate attraverso la misurazione del segnale BOLD in sequenze gradient-echo T2 pesate ottenute in uno scanner GE 1.5 Tesla (General Electric, Milwaukee, WI). In ogni serie, l'intero volume cerebrale è stato acquisito 188 volte, ogni volume consisteva di 26 fette assiali contigue spesse 5mm (TR= 2000ms, TE=40ms, angolo di lancio di 90°, FOV= 24cm, risoluzione = 64°-64pixel). In ogni sessione di fMRI sono state ottenute otto serie temporali. Ciascuna serie temporale iniziava con 30s di riposo prima della presentazione degli stimoli. In ogni serie temporale, venivano presentati due blocchi di stimolo di 38 volti. I due blocchi di immagini di volti erano venivano separati da un intervallo di 15s di riposo, da un blocco di otto immagini senza senso, e da un altro intervallo di riposo di 15s.

Sono state ottenute immagini di richiamo a gradiente viziato pesate in T1 ad alta risoluzione (fette assiali spesse 1.2mm, TR=12.1ms, TE=5.22ms, angolo di salto 20°, FOV=24cm, risoluzione=256°-256 pixel) per ciascun soggetto così da fornire l'anatomia cerebrale dettagliata.

6.6 Analisi statistiche tradizionali

Per l'analisi dei dati è stata utilizzato il programma AFNI (Analysis of Functional NeuroImages, afni.nimh.nih.gov/afni). In seguito alla registrazione spaziale e alla correzione temporale delle fette, abbiamo normalizzato le serie temporali per ogni Voxel alla media, e quindi effettuato uno smoothing spaziale dei dati (filtro gaussiano di 8 mm).

I dati sono stati poi analizzati con la regressione multipla. Sono stati utilizzati sei regressori di interesse (quattro rispetto alle seguenti emozioni: rabbia, paura, disgusto e

felicità, gli altri due per le immagini scrambled e per i volti con espressioni neutre) per modellare la risposta emodinamica ad ogni espressione facciale (anche facce neutre) e alla condizione di stimolo di controllo (immagini scrambled). Il coefficiente di ciascuno di questi regressori è stato utilizzato come indice dell'entità di risposta allo stimolo corrispondente relativamente al riposo. Per identificare i voxels responsivi al volto è stato calcolato un test di significatività derivante dalla combinazione di tutte le regressioni di risposta ai volti. Sono state, inoltre, utilizzate sei regressioni di non interesse per modellizzare gli effetti dei movimenti della testa e 16 per il trend lineare e quadratico in ogni istante delle serie temporali.

E' stata poi effettuata un'analisi di gruppo, nei due gruppi utilizzando il t-test, per testare la significatività del contrasto dei volti rispetto alle immagini criptate, così come il contrasto di facce emotive rispetto alle facce neutre.

E' stata eseguita un'analisi di gruppo anche per verificare la significatività dell'interazione tra il contrasto dei volti e le immagini criptate e rispetto ai due gruppi (SPP e HC) mediante il t-test.

Per eseguire l'analisi di gruppo, le mappe di grandezza delle risposte sono state convertite allo spazio Talairach (Talairach, 1988). I t-test sono le prove di effetti casuali in cui ogni soggetto conta per un singolo grado di libertà. Raggruppamenti significativi sono stati definiti come voxel contigui con $p < 0.01$ (non corretto) e un cluster volume > 250 microlitri.

I risultati ottenuti da questa analisi di gruppo sono stati recentemente pubblicati (Gentili et al., 2008) e sono la base per la presente analisi di connettività funzionale.

6.7 Selezione delle regioni di interesse (ROI)

Le Regioni anatomiche di Interesse (ROI, Regions Of Interest) sono state elaborate per estrarre le serie temporali per lo studio della connettività funzionale. Data la natura esplorativa dello studio il

nostro interesse si è concentrato su un numero limitato di regioni. Vale a dire, abbiamo scelto l'amigdala, che è stata definita nelle immagini anatomiche ad alta risoluzione, come una area che si estende da 17 a 30 mm lateralmente alla linea mediana, 1mm anteriormente e 11mm posteriormente alla commissura anteriore, e 7-21 mm al di sotto della linea inter-commissurale dell'emisfero temporale. Il giro fusiforme temporale è stato definito nel gruppo di immagini anatomiche ad alta risoluzione delimitato lateralmente dal solco occipito-temporale e medialmente dal solco collaterale, anteriormente dal piano passante 2 cm posteriormente alla commissura anteriore e posteriormente dal piano passante 7 cm posteriormente alla commissura anteriore. Il solco temporale è stato definito come la piena lunghezza del solco. Le Regioni di interesse a livello funzionale sono state scelte selezionando quei voxels all'interno delle ROI che mostravano una risposta significativa al contrasto specifico nei due gruppi. I contrasti sono stati scelti a priori sulla base di studi precedenti sul riconoscimento del volto nella Fobia Sociale, nonché sulle analisi tradizionali effettuate sul presente set di dati. La regione funzionale d'interesse per l'amigdala è stata definita come quei voxels che mostravano una risposta significativa ai volti rispetto alle immagini scrambled nei pazienti con Fobia Sociale, rispetto ai controlli sani ($p < 0.01$) per i quali corrispondono alle regioni anatomiche d'interesse sopra descritte. La regione funzionale d'interesse all'interno del giro fusiforme è stata definita come quei voxel che mostravano una risposta significativa ai volti rispetto alle immagini scrambled sia nei pazienti con Fobia Sociale, sia nei controlli sani ($p < 0.01$, volume di gruppo $> 250 \mu l$) entro le regioni anatomiche d'interesse sopra descritte. Le regioni funzionali d'interesse nel solco temporale superiore sono state definite come quei voxel che mostravano una differenza significativa tra le risposte alle facce con espressioni emotive e quelle neutre sia nei Pazienti con Fobia Sociale, sia nei controlli sani ($p < 0.01$, volume del gruppo $> 250 \mu l$) all'interno delle ROI anatomiche sopra descritte. Abbiamo utilizzato queste regioni d'interesse come seed delle analisi di correlazione della connettività funzionale.

6.8 Analisi di connettività funzionale

Sono state estratte le serie temporali medie da ogni regione di interesse di ogni soggetto. In accordo con la letteratura esistente sulla connettività funzionale sono state rimosse le tendenze lineari e quadratiche dalle serie temporali estratte ed è stato applicato un filtro passa basso (inferiore a 0.1 Hz). Ogni serie temporale media estratta delle regioni d'interesse è stata utilizzata come regressore d'interesse di un'analisi di regressione multipla al fine di trovare i coefficienti di correlazione di ogni serie temporale media di ciascuna ROI con tutte le altre serie temporali dei voxel cerebrali.

Per ciascun soggetto nell'analisi di correlazione è stato utilizzato il segnale globale (un segnale medio comune a tutti i voxel cerebrali, ottenuto attraverso una media di tutte le serie temporali cerebrali) come covariabile, o regressore di non-interesse, al fine di rimuovere fonti di disturbo fisiologiche come le frequenze cardiaca e respiratoria; anche le distorsioni del segnale a causa del movimento della testa sono state considerate come co-variabili nell'analisi di correlazione. Per ciascun soggetto le mappe dei valori dei coefficienti di correlazione corrispondono alle mappe di connettività funzionale della regione d'interesse considerata con il resto del cervello.

Al fine di eseguire l'analisi di gruppo, i coefficienti di correlazione, i cui valori sono compresi tra -1 e 1, sono stati convertiti in punteggi Z usando la formula di trasformazione z di Fisher. Dopo questa trasformazione i punteggi z di distribuzione del coefficiente di correlazione appaiono distribuiti in modo approssimativamente normale. I punteggi z, calcolati separatamente per ogni scansione, sono stati ripartiti proporzionalmente e raggruppati per ogni soggetto al fine di ottenere un *punteggio* z per ogni regione di interesse. Per ognuna di queste regioni, le mappe del coefficiente di correlazione in punteggio z sono state calcolate moltiplicando il valore soggettivo del coefficiente di correlazione z medio per la radice quadrata del numero di corse.

Un t-test per analisi di gruppo è stato utilizzato per eseguire l'analisi separata del gruppo di pazienti con Fobia Sociale e del gruppo dei controlli sani, al fine di definire i due diversi modelli di connettività. I cluster significativi sono stati definiti come voxel contigui con $p < 0.01$ ed un cluster

volume > 2500 μ l. La correzione per confronti multipli è stata realizzata utilizzando le simulazioni di Monte-Carlo, che hanno determinato una soglia di larghezza in voxel di 0.01 (un volume di 2500 μ l, raggio di connessione di gruppo di 1,01mm).

7. RISULTATI

7.1 Risultati dalle scale psicometriche

I pazienti fobici sociali (SPP) rispetto ai controlli sani (HC) avevano livelli di Ansia Sociale significativamente più alti, come valutato dalla Scala di Leibowitz per la Fobia Sociale (LSSP), dalla Audience Anxiousness Scale (AAS) e dalla Interaction Anxiousness Scale (IAS); mentre tra i due gruppi di soggetti non sono state riscontrate differenze nello stato d'ansia, valutato dalla STAI-X1, tra pre e post-sessioni di scansione (cfr. Tabella 1).

	Controlli Sani (HC)	Pazienti Fobici Sociali (SPP)	Valore di P
LSSP	24.7	69.9	<0.01
IAS	33.7	49.3	<0,01
AAS	23.5	40.7	<0.01
STAI-X1 pre	36.2	35.3	Ns
STAI-X1 post	38.4	39.3	ns
STAI-X1 pre vs post HC			ns
STAI-X1 pre vs post SPP			ns

Tabella 1. Punteggi delle scale psicometriche per I Controlli Sani e I Pazienti con Fobia Sociale. L'ultima colonna sulla destra mostra il significato dei risultati confrontando SPP con HC (dove ns= non significativo). LSSP: Scala di Leibowitz per la Fobia Sociale; IAS: Interaction Anxiousness Scale; AAS: Audience Anxiousness Scale; STAI-X1: State-Trait Anxiety Inventory versione X1.

7.2 Risultati comportamentali

Non sono state trovate differenze significative tra i due gruppi nel tempo di reazione o nell'accuratezza del compito di riconoscimento dei volti "avanti-indietro" (tempo medio \pm D.S. di reazione valutato in millisecondi: SPP=1120 \pm 110ms; HC=1031 \pm 112ms, $p=0.8$; precisione, misurata come probabilità di rispondere con successo ed espressa come media \pm D.S.: SPP=92.37 \pm 0.50%; HC=93.53 \pm 0.58%, $P=0.15$). Data la semplicità del compito, si è raggiunto il massimo della prestazione in entrambi i gruppi. La mancanza di differenze su accuratezza e tempi di risposta per il compito di memoria tra HC e SPP suggerisce che le differenti risposte a livello cerebrale non siano dovute a deficit nelle prestazioni comportamentali.

7.3 Risultati dalle analisi statistiche tradizionali e dalla selezione delle Regioni di Interesse

I risultati delle analisi tradizionali di regressione multipla sono già stati pubblicati (Gentili et al., 2008) e non sono oggetto del presente lavoro. Il confronto tra i pazienti fobici e controlli sani per la percezione del volto rispetto ad immagini criptate è, tuttavia, riportato nella Tabella 2, in quanto sono utili per la discussione dello studio funzionale di connettività; inoltre, utilizziamo un'analisi di regressione multipla per selezionare le Regioni Funzionali di Interesse (fROI) dall'ampiezza delle mappe di risposta ottenute dai coefficienti β . Utilizzando i criteri indicati di seguito abbiamo definito 4 Regioni di Interesse, vale a dire: Giro Fusiforme (Bilaterali), Amigdala Sinistra, Solco Temporale Superiore Destro (Figura 7).

Localizzazione	Emisfero	broadman area	Coordinate di Talarach			Punteggio-Z
			X	Y	Z	
SPP>HC						
Cuneo	S	17	-1	-84	10	3.193
Parietale	D	31	24	-42	29	3.835
Solco Temporale Superiore	D	41	34	-44	10	2.977
	S	41	-41	-34	9	4.06
Amigdala	S	13	-26	-5	-14	3.644
Insula/ Giro frontale inf.	S		-32	5	-16	5.103
HC>SPP						
Solco intraparietale	D	7	35	-53	47	3.129
	S	7	-35	-56	44	2.966
Giro fusiforme	S	37	-37	-41	-9	3.286
Giro frontale medio	S	9	-41	27	29	2.964

Tabella 2: Aree con un contrasto significativo tra le diverse risposte ai volti e alle immagini criptate in pazienti Socialfobici (SPP) e soggetti sani di controllo (HC). $p < 0.01$; volume di gruppo $> 250 \mu\text{l}$.

Localizzazione	Emisfero	Area di Broadman	Coordinate di Talarach		
			X	Y	Z
Amigdala	S		-27	-3	-16
Giro fusiforme	D	37	35	-58	-11
		37	-40	-55	-10
Solco temporale superiore	D	41	47	-52	16

Tabella 3: Aree con una risposta significativa ai volti confrontati alle immagini criptate (giro fusiforme destro e sinistro e amigdala sinistra) e volti emotivi rispetto ai neutri (Solco temporale superiore) ($p < 0.01$; volume di gruppo $> 250 \mu\text{l}$) vedere sezione metodi per i dettagli.

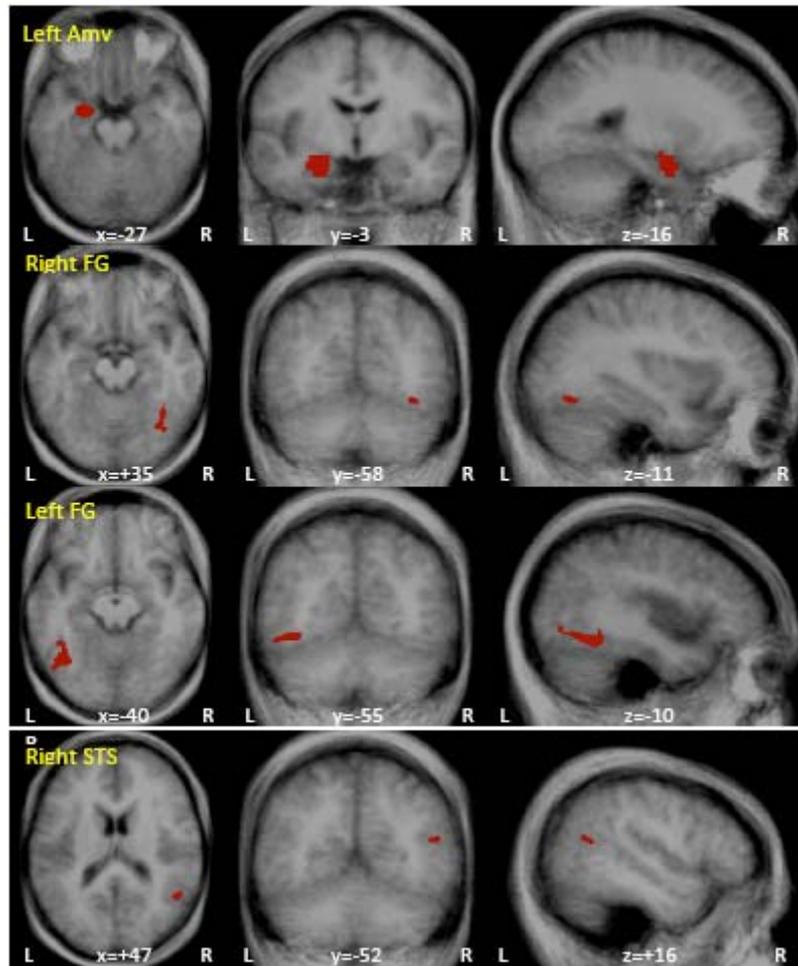


Figura 7: Aree centrali delle Regioni d'Interesse utilizzate per l'analisi di connettività funzionale. Le coordinate sono in spazio Talairach e consistono nel centro della massa di ogni regione di interesse. Amy= Amigdala; FG= Giro Fusiforme; STS=SolcoTemporaleSuperiore.

7.4 Risultati dell'analisi di connettività funzionale

La significatività è stata considerata per valori di $p < 0.01$. La correzione per comparazioni multiple, fatta usando le simulazioni di Monte-Carlo, è risultata avere un'ampiezza soglia in voxel per un valore p di 0.01 ed un minimo cluster size di 2500 voxel contigui al valore corretto di p . Convenzionalmente, nello spazio di Talairach ciascun voxel corrisponde a 1x1x1 millimetri, dove 1 millimetro (mm) è equivalente ad 1 microlitro (μl). Dopo correzione la dimensione del cluster risulta di un volume pari a 2500 μl (connessione radiale 1.01 mm).

Le mappe della superficie corticale nelle figure 4 e 11 mostrano i voxel cerebrali le cui serie temporali sono significativamente correlate con le serie temporali medie estratte dal centro delle regioni d'interesse specificate.

Le barre di colore indicano il valore del coefficiente di correlazione del punteggio z del gruppo. I colori più caldi indicano una correlazione positiva significativa, mentre quelli freddi indicano correlazioni significative negative.

7.4.1 Regioni cerebrali funzionalmente connesse con il giro fusiforme destro e sinistro

7.4.1.1 Controlli sani (figure 8 e 9)

Le serie temporali medie estratte separatamente da ciascuna regione di interesse sono correlate positivamente con il Solco Intraparietale bilateralmente (IPS), A destra con la Corteccia Prefrontale Dorsolaterale (DLPFC), il Cuneo bilaterale (Cun), il Paraippocampo bilaterale (PHyp) (solo quando si utilizza il Giro Fusiforme Sinistro come seed di regioni d'interesse) e il Giro Occipitale Inferiore bilaterale (IOF). Le serie temporali medie di ogni centro delle regioni d'interesse sono anche correlate negativamente con la Corteccia Prefrontale Dorsolaterale (DLPFC), con il Campo oculare frontale bilaterale (FEF), con la

Corteccia sensorimotoria (SM), il Giro Angolare bilaterale (AG), il Giro Temporale Superiore bilaterale (STG), la Corteccia Prefrontale Mediale bilaterale (MPFC), il Cingolo Anteriore bilaterale (AG), il Cingolo Posteriore bilaterale (PG), il Giro Frontale Inferiore bilaterale (IFG), L'Insula bilaterale (Ins), a destra con il Polo Temporale (TP) ed il Precuneo bilaterale (PreC) (vedere tabella 4 per la descrizione delle regioni con correlazioni positive/negative con le regioni al centro d'interesse).

HC

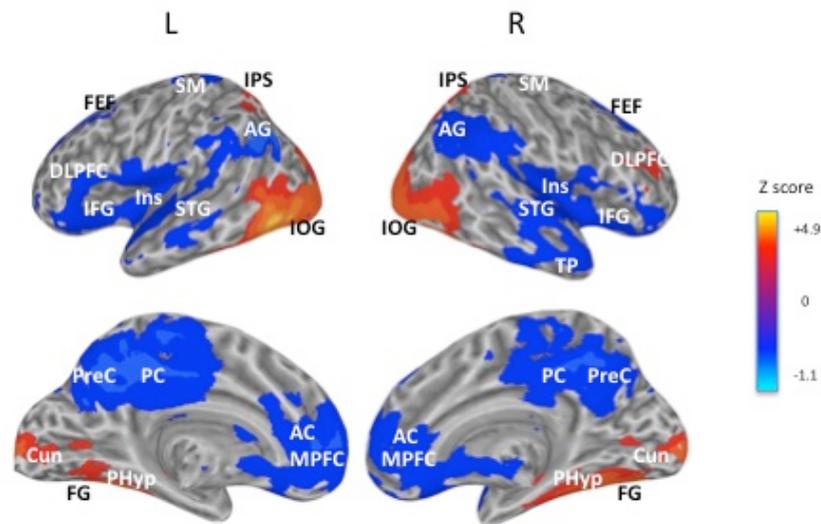
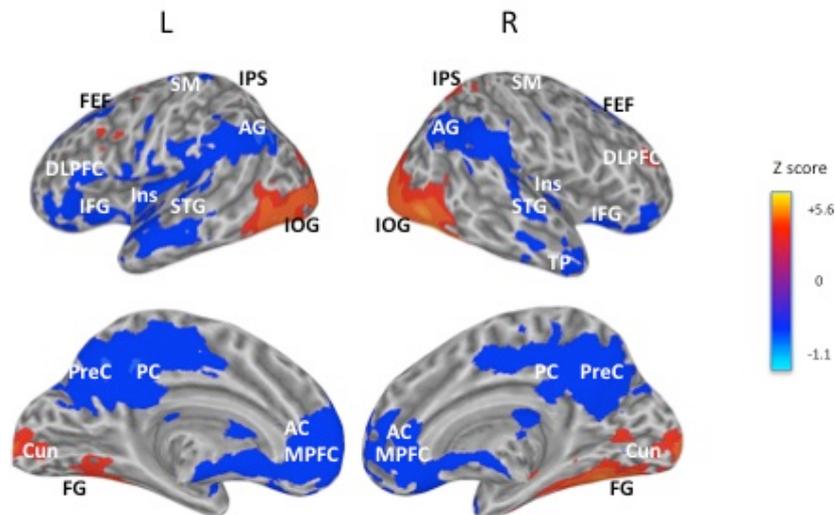


Figura 8 (in alto) e Fig. 9(in basso). Le serie temporali medie estratte separatamente dal centro delle Regioni d'Interesse, che corrispondono al Giro Fusiforme sinistro (FG) (sopra), e al Giro Fusiforme destro (FG) (sotto) nei controlli sani è significativamente correlato in maniera positiva (colori caldi) con le serie di voxel temporali cerebrali nel Solco Intraparietale (IPS), Corteccia Prefrontale Dorso lat. (DLPFC),Cuneo bilaterale (Cun), Paraippocampo bilater. (PHyp) (solo per la FG di sinistra come ROI) e Giro Occipitale inferiore(IOF). Le serie temporali medie estratte separatamente dal centro delle Regioni d'Interesse sono inoltre correlate negativamente (colori freddi) con le serie temporali di voxel nella DLPFC sinistra, corteccia orbito frontale (FEF) bilat., Corteccia sensorimotoria (SM), Giro angolare(AG) bilat., Giro temporale Superiore (STG) bilat., Corteccia Prefrontale mediale (MPFC) bilat., Cingolo Anteriore (AC) bilat., Cingolo Posteriore (PC) bilat., Giro frontale Inf.(IFG) bilat., Insula (Ins) bilat., Polo temorale destro (TP) e PreCuneo bilat. (PreC) $p < 0.01$; cluster size $> 2500 \mu l$)

HC



Giro Fusiforme Destro-HC Regioni correlate positivamente	Emisfero	Area di Broadman	X	Y	Z	Punteggio Z
Giro Fusiforme	Destro	37	36	-61	-10	32.70
Giro Fusiforme	Sinistro	37	-39	-42	-14	20.27
Cuneo	Sinistro	18	-28	-100	-1	20.66
Cuneo	Destro	18	18	-102	3	14.00
Corteccia Prefrontale Dorsolaterale	Destro	9	32	56	29	12.61
Giro Occipitale Inferiore	Destro	18	44	-84	-10	12.43
Giro occipitale inferiore	Sinistro	18	-36	-93	-9	7.58
Solco Intraparietale	Sinistro	7	-29	-60	53	4.01
Giro Fusiforme Destro – HC Regioni correlate negativamente	Emisfero	Area di Broadman	X	Y	Z	Punteggio Z
Giro Angolare	Destro	39	49	-63	32	-19.70
Giro Angolare	Sinistro	39	49	-68	36	-9.50
Cingolo Anteriore	Destro	32	5	45	2	-11.37
Cingolo Anteriore	Sinistro	32	-10	41	5	-11
Cingolo Posteriore	Destro	31	6	-39	38	-32.70
Cingolo Posteriore	Sinistro	31	-2	-46	26	-13
Giro Frontale Inf	Sinistro	46	-41	33	3	-12.61
Giro Frontale Inf.	Destro	47	47	34	-8	-32.70
Insula	Destro	13	27	-13	17	-7.61
Insula	Sinistro	22	-46	-7	4	-5.42
Corteccia Prefrontale Mediale	Destro	10	2	57	7	-29.54
Corteccia Prefrontale Mediale	Sinistro	10	-5	60	4	-21.01
Corteccia Prefrontale Dorsolat.	Sinistro	10	-17	57	15	-20.54
Campo oculare frontale	Sinistro	8	-33	23	43	-15.27
Campo oculare frontale	Destro	8	13	45	35	-6.59
Precuneo	Destro	7	9	-51	37	-26.95
Precuneo	Sinistro	7	-2	-61	43	-18.10
Giro Temporale Superiore	Sinistro	22	-62	-20	6	-23.39
Giro Temporale Superiore	Destro	22	61	-17	1	-13.03
Polo Temporale	Destro	38	50	17	-23	-6.23
Corteccia Sensorimotoria (giro postcentrale)	Sinistro	3	-22	-27	67	-21.49
Corteccia sensorimotoria (giro postcentrale)	Sinistro	2	-28	-33	65	-12.00
Corteccia Sensorimotoria (giro precentrale)	Sinistro	6	-37	-10	29	-15.07
Corteccia Sensorimotoria (giro precentrale)	Destro	6	37	-14	31	-8.07

Tabella 4: Corrispondenze delle aree di Broadman, coordinate di Talairach e picchi positivi e negativi dei punteggi Z, per le diverse regioni che risultano, rispettivamente, positivamente e negativamente correlate utilizzando il Giro Fusiforme Destro come centro delle regioni d'interesse nei Controlli Sani (HC). $p < 0.01$; cluster size $> 2500\mu l$.

Giro Fusiforme sinistro-HC Regioni correlate positivamente	Emisfero	Area di Broadman	X	Y	Z	Punteggio Z
Giro Fusiforme	Sinistro	37	-39	-45	-12	23.29
Giro Fusiforme	Destro	20	45	-29	-16	19.72
Cuneo	Destro	18	22	-102	-2	16.08
Cuneo	Sinistro	17	-5	-103	-2	9.08
Giro Paraippocampale	Destro	36	36	-33	-14	7.88
Giro Paraippocampale	Sinistro	36	-38	-23	-15	5.82
Giro Occipitale Inf.	Sinistro	18	-46	-82	-7	12.64
Solco Intraparietale	Sinistro	7	-28	-65	53	6.43
Solco Intraparietale	Destro	7	27	-63	51	6.14
Giro Fusiforme sinistro –HC Regioni correlate negativamente	Emisfero	Area di Broadman	X	Y	Z	Punteggio Z
Giro angolare	Destro	39	44	-66	33	-31.10
Giro Angolare	Sinistro	39	-49	-67	36	-8.08
Cingolo Anteriore	Destro	32	10	-35	8	-11.67
Cingolo Anteriore	Sinistro	32	-9	40	4	-9.02
Cingolo Posteriore	Destro	31	5	-38	39	-32.70
Cingolo Posteriore	Sinistro	31	-5	-37	32	-11.15
Giro Frontale Inf.	Destro	47	34	24	-11	-11.18
Giro Frontale Inf.	Sinistro	47	-49	37	-13	-9.05
Insula	Destro	13	37	-10	19	-15.66
Insula	Sinistro	13	-37	8	-3	-12.06
Corteccia Prefrontale Mediale	Sinistro	9	-15	52	26	-6.07
Corteccia Prefrontale Mediale	Destro	10	1	51	3	-14.02
Corteccia Prefrontale Dorsolaterale	Sinistro	9	-15	52	26	-6.07
Campo oculare frontale	Sinistro	8	-33	22	42	-9.69
Campo oculare frontale	Destro	8	22	35	41	-6.44
Precuneo	Sinistro	7	-5	-62	48	-24.77
Precuneo	Destro	7	3	-52	49	-18.23
Giro Temporale Superiore	Destro	22	55	-13	4	-12.14
Giro Temporale Superiore	Sinistro	42	-64	-27	9	-11.43
Polo Temporale	Destro	38	53	15	-27	-10.69
Corteccia Sensorimotoria (postcentrale)	Sinistro	2	-25	-38	68	-18.32
Corteccia sensorimotoria(postc.)	Destro	5	23	-38	66	-11.27
Corteccia Sensorimotoria (g. precentrale)	Destro	6	36	-14	33	-5.11
Corteccia Sensorimotoria(precentrale)	Sinistro	6	-49	-4	7	-32.70

Tabella 5: Corrispondenze delle aree di Broadman, delle coordinate di Talairach e dei picchi di punteggi Z positivi e negativi, per le diverse regioni che risultano, rispettivamente, positivamente e negativamente correlate utilizzando il Giro Fusiforme Sinistro come seed delle Regioni d'interesse in controlli sani (HC). $p < 0.01$; cluster size $> 2500 \mu l$.

7.4.1.2 Pazienti con Fobia Sociale (figure 10 e 11)

Le serie temporali medie estratte separatamente da ciascuna Regione d'interesse sono correlate positivamente con il Cuneo Bilaterale (Cun) e con il Giro Occipitale Inferiore (IOF), tuttavia tali serie temporali sono anche correlate negativamente con le serie temporali dei voxel cerebrali nella Corteccia Prefrontale Dorsolaterale (DLPFC), nella Corteccia sensori- motoria bilaterale (SM) (solo quando si assume il seed del Giro fusiforme sinistro come Regione d'interesse), nella corteccia Prefrontale Mediale bilaterale (MPFC), nel Cingolo Anteriore bilaterale (AC) e nel Cingolo Posteriore bilaterale (PC) (vedere tabelle 6 e 7 per la descrizione delle regioni che hanno correlazioni positive/negative con le regioni al centro dell'interesse).

Giro Fusiforme Destro – SPP Regioni correlate positivamente	Emisfero	Area di Broadmann	X	Y	Z	Punteggio Z
Giro Fusiforme	Destro	37	49	-36	-11	10.18
Giro Fusiforme	Sinistro	37	-37	-44	-15	4.36
Cuneo	Destro	18	24	-68	15	10.47
Cuneo	Sinistro	18	-24	-75	15	4.20
Giro Occipitale Inf.	Sinistro	18	-32	-84	-12	4.12
Giro Occipitale Inf.	Destro	18	28	-88	-10	4.11
Giro Fusiforme Destro – SPP Regioni correlate negativamente	Emisfero	Area di Broadmann	X	Y	Z	Punteggio Z
Corteccia Prefrontale Dorsolaterale	Sinistro	46	-50	30	11	-4.03
Corteccia Prefrontale mediale	Destro	9	1	47	17	-3.82
Corteccia Prefrontale Mediale	Sinistro	9	-3	48	18	-3.69
Cingolo Anteriore	Destro	32	4	33	18	-5.02
Cingolo Anteriore	Sinistro	32	-4	34	18	-6.24
Cingolo Posteriore	Destro	23	4	-44	25	-6.39
Cingolo Posteriore	Sinistro	31	-4	-45	27	-5.34

Tabella 6: Corrispondenti aree di Broadmann, coordinate di Talairach, e picchi di punteggi Z positivi e negativi, per le diverse regioni che risultano, rispettivamente, correlate in positivo e in negativo utilizzando il Giro Fusiforme destro come centro delle regioni di interesse nei pazienti con Fobia Sociale (SPP). $p < 0.01$; cluster size > 2500 μ l

<i>Giro Fusiforme Sinistro-SPP Regioni correlate positivamente</i>	Emisfero	Area di Broadmann	X	Y	Z	Punteggio Z
<i>Giro Fusiforme</i>	Sinistro	37	-40	-45	-14	6.56
<i>Giro Fusiforme</i>	Destro	37	37	-44	-16	5.03
<i>Cuneo</i>	Sinistro	17	-17	-75	13	4.04
<i>Cuneo</i>	Destro		27	-75	13	3.73
<i>Giro Occipitale Inf.</i>	Sinistro	18	-34	-89	-10	5.26
<i>Giro Occipitale Inf.</i>	Destro	18	45	-84	-9	4.05
<i>Giro Fusiforme Sinistro –SPP Regioni correlate negativamente</i>	Emisfero	Area di Broadmann	X	Y	Z	Punteggio Z
Corteccia Prefrontale Dorsolaterale	Sinistro	46	-46	39	13	-9.74
Corteccia Prefrontale Mediale	Destro	10	9	60	17	-5.86
Corteccia Prefrontale Mediale	Sinistro	9	-42	34	33	-3.67
Corteccia Sensori-motoria (giro postcentrale)	Sinistro	6	-16	14	-57	-4.23
Corteccia Sensori-motoria (giro precentrale)	Destro	6	22	18	57	-4.49
Cingolo Anteriore	Destro	32	12	26	28	-3.83
Cingolo Anteriore	Sinistro	32	-6	35	28	-4.10
Cingolo Posteriore	Destro	31	7	-39	28	-4.45
Cingolo Posteriore	Sinistro	31	-5	-39	31	-4.45

Tabella 7. Corrispondenti Aree di Broadman, coordinate di Talairach e picchi di punteggi Z positivi e negativi per le diverse regioni che risultano, rispettivamente, positivamente e negativamente correlate utilizzando il Giro Fusiforme sinistro quale fulcro delle regioni di interesse nei pazienti socio-fobici (SPP). $p < 0.01$; cluster size $> 2500 \mu l$.

7.4.2 Regioni cerebrali funzionalmente connesse con il Solco Temporale Superiore destro

7.4.2.1 Controlli sani (figura 12)

Le serie temporali medie estratte dal fulcro della regione d'interesse sono correlate positivamente con il Giro Angolare bilaterale (AG), il Precuneo bilaterale (PreC), il Giro Temporale Medio bilaterale (MTG), il Polo Temporale bilaterale (TP), l'Insula bilaterale (Ins), e con il giro del Cingolo Posteriore bilaterale (PC). Tuttavia, le serie temporali medie estratte dal seed della regione d'interesse sono anche correlate in senso negativo con il Giro Fusiforme bilaterale (FG), la Corteccia Prefrontale Dorsolaterale (DLPFC), il campo oculare frontale (FEF), la Corteccia Sensorimotoria bilaterale (SM), il Solco Intraparietale bilaterale (IPS), il Cuneo bilaterale (Cun), il Giro Occipitale Inferiore bilaterale (IOF) e con il Giro del Cingolo bilaterale (CG) (vedere tabella 8 per la descrizione delle regioni che hanno correlazioni positive/negative con il seed della regione di interesse).

STS

HC

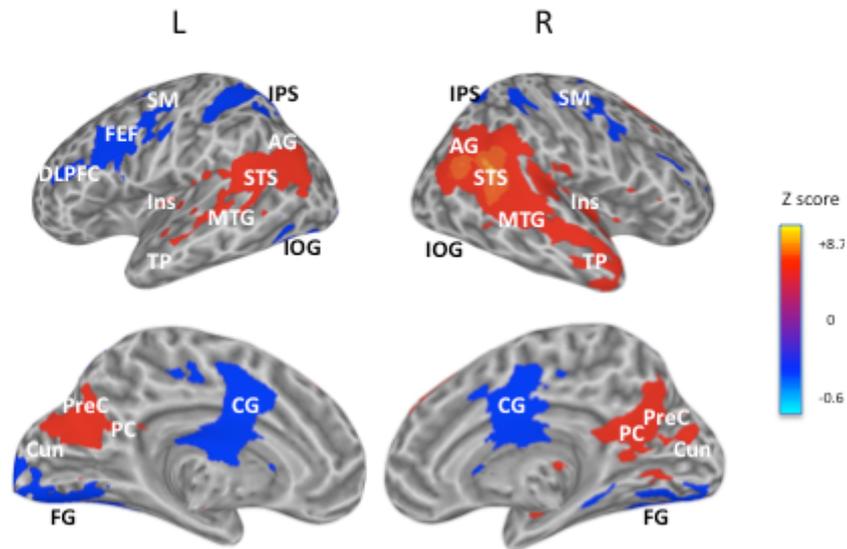


Figura 12. Le serie temporali medie estratte dall'essenza delle regioni d'interesse che corrispondono al Giro Temporale Superiore destro (STS) nei controlli sani (HC) è significativamente correlato in modo positivo (colori caldi) con le serie temporali di voxel cerebrali con il Giro Angolare bilaterale (AG), il Precuneo bilaterale (PreC), il Giro Temporale Medio bilaterale (MTG), IL Polo Temporale bilaterale (TP), L'Insula bilaterale (Ins) e con il il giro del Cingolo Posteriore bilaterale(PC). La serie temporale media estratta dal seed ROI è allo stesso modo correlata negativamente (colori freddi) con le serie temporali di voxel cerebrali nel FG bilaterale, Corteccia Prefrontale Dorsolat. Sin.(DLPFC), Campo oculare frontale sin. (FEF), Corteccia sensorimotoria bilat. (SM), Solco Intraparietale bilat. (IPS), Cuneo bilat. (Cun), Giro Occipitale Inf. Bilat. (IOF) e Giro del cingolo bilat. (CG) $p < 0.01$; cluster size $> 2500 \mu\text{l}$.

Solco Temporale superiore destro HC-Regioni correlate positivamente	Emisfero	Area di Broadmann	X	Y	Z	Punteggio Z
Solco Temporale Superiore	Sinistro	22	46	-52	17	19.54
Solco Temporale Superiore	Destro	22	-58	-52	17	12.08
Giro Angolare	Destro	39	52	-67	31	7.53
Giro Angolare	Sinistro	39	-41	-74	32	4.21
Precuneo	Sinistro	31	0	-70	23	20.99
Precuneo	Destro	23	1	-60	18	13.34
Giro Temporale Medio	Sinistro	39	-37	-66	26	23.98
Giro Temporale Medio	Destro	39	44	-68	24	17.55
Cingolo Posteriore	Destro	29	2	-42	20	9.77
Cingolo Posteriore	Sinistro	29	-3	-58	20	6.53
Insula	Destro	13	43	10	-2	12.51
Insula	Sinistro	13	-44	-1	-2	4.57
Polo Temporale	Destro	38	47	11	-19	13.41
Polo Temporale	Sinistro	38	-51	9	-14	4.55
Solco Temporale Superiore -HC Regioni correlate negativamente	Emisfero	Area di Broadmann	X	Y	Z	Punteggio Z
Giro del Cingolo	Destro	24	9	-11	42	-10.20
Giro del Cingolo	Sinistro	24	-14	-8	45	-11.37
Solco Intraparietale	Sinistro	7	-19	-65	55	-4.62
Solco Intraparietale	Sinistro	7	-8	-69	57	-3.98
Corteccia Sensorimotoria (g. postcentrale)	Destro	3	33	-20	45	-6.41
Corteccia Sensorimotoria (g. postcentrale)	Destro	4	42	-11	48	-6.81
Corteccia prefrontale Dorsolaterale	Sinistro	46	-42	21	23	-4.83
Campo oculare frontale	Sinistro	9	-43	12	31	-5.44
Giro Fusiforme	Sinistro	20	-34	-37	-18	-9.61
Giro Fusiforme	Destro	18	24	-93	-14	-5.23
Cuneo	Sinistro	17	-6	-96	1	-11.62
Cuneo	Destro	17	1	-93	0	-7.32
Giro Occipitale Inf.	Destro	18	-20	-89	-7	-4.94
Giro Occipitale Inf.	Sinistro	18	-20	-89	-7	-4.76

Tabella 8: Corrispondenti aree di Broadmann, coordinate di Talairach, e picchi di punteggi Z positivi e negativi per le diverse regioni che risultano, rispettivamente, positivamente e negativamente correlate utilizzando come fulcro di regione d'interesse il Solco Temporale superiore destro nei soggetti sani (HC). $p < 0.01$; cluster size $> 2500 \mu$.

7.4.2.2 Pazienti con Fobia Sociale (figura 13)

La serie tempoale media estratta dal è positivamente correlata con il Giro Temporale Medio bilaterale (MTG) ed il giro del Cingolo Posteriore bilaterale (PC). La serie temporale media estratta dal seed ROI è anche correlata negativamente con le serie temporali dei voxel cerebrali nella Corteccia Prefrontale Dorsolaterale sinistra (DLPFC) e nel Giro del Cingolo bilaterale (CG) (vedere tabella 9 per la descrizione delle regioni con correlazioni positive / negative con il seed delle regioni d'interesse).

STS

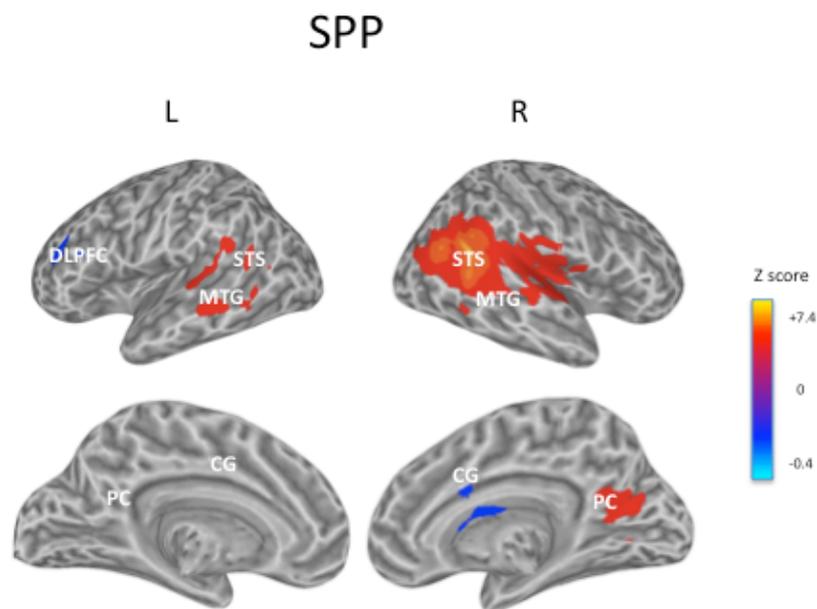


Figura 13. Le serie temporali medie estratte dal seed delle regioni d'interesse che corrispondono al Giro Temporale Superiore (STS) in pazienti con Fobia Sociale (SPP) sono significativamente correlate in senso positivo (colori caldi) con le serie temporali di voxel cerebrali nel Giro Temporale Medio bilaterale (MTG) e nel giro del Cingolo Posteriore (PC). Tale serie temporale media è altrettanto correlata in senso negativo (colori freddi) con le serie temporali di voxel cerebrali nella Corteccia Prefrontale Dorsolaterale sinistra (DLPFC) e nel Giro del Cingolo (CG) ($p < 0.01$; cluster size $> 2500 \mu l$).

Solco Temporale Sup destro-SPP Regioni correlate positivamente	Emisfero	Area di Broadmann	X	Y	Z	Punteggio Z
Solco Tempor. Sup	Sinistro	22	46	-52	17	7.01
Solco Temporale Superiore	Destro	22	-52	-49	19	3.92
Giro Cingolo Posteriore	Sinistro	30	5	-51	18	4.26
Giro Cingolo Posteriore	Destro	30	-17	-60	16	5.01
Giro Temporale Medio	Sinistro	39	-40	-70	29	4.70
Giro Temporale Medio	Destro	39	43	-59	22	7.84
Solco Temporale Sup destro-SPP Regioni correlate negativamente	Emisfero	Area di Broadmann	X	Y	Z	Punteggio Z
Giro del Cingolo	Sinistro	24	-17	1	32	-5.71
Giro del Cingolo	Destro	24	12	16	32	-3.98
Corteccia Prefrontale Dorsolaterale	Sinistro	46	-38	32	20	-4.22

Tabella 9: Corrispondenti Aree di Broadmann, coordinate di Talairach, e picchi di punteggi Z positivi e negativi per le diverse regioni, che risultano, rispettivamente, positivamente e negativamente correlate utilizzando il Solco Temporale Destro quale seed delle region d'interesse nei pazienti con Fobia Sociale (SPP). $p < 0.01$; cluster size $> 2500 \mu l.$.

7.4.3.Regioni cerebrali funzionalmente connesse con l'amigdala sinistra

7.4.3.1. Controlli sani (figura 14)

La serie temporale media estratta dal seed ROI è correlata positivamente con il Giro Frontale Inferiore (IFG), l'Insula bilaterale (Ins), il Polo Temporale sinistro (TP) e con il Paraippocampo bilaterale (PHyp). Tali serie temporali sono anche correlate in senso negativo con il Giro Fusiforme bilaterale (FG), la Corteccia Prefrontale Dorsolaterale bilaterale (DLPFC), la Corteccia Prefrontale Mediale bilaterale (MPFC), il Solco Intraparietale bilaterale (IPS), IL Cuneo bilaterale (Cun), il Giro Occipitale Inferiore bilaterale (IOF), la Corteccia Sensorimotoria bilaterale (SM), e con il Giro del Cingolo (CG)

(vedere tabella 10 per la descrizione delle regioni con correlazioni positive/negative con il cardine delle regioni d'interesse).

AMY SX

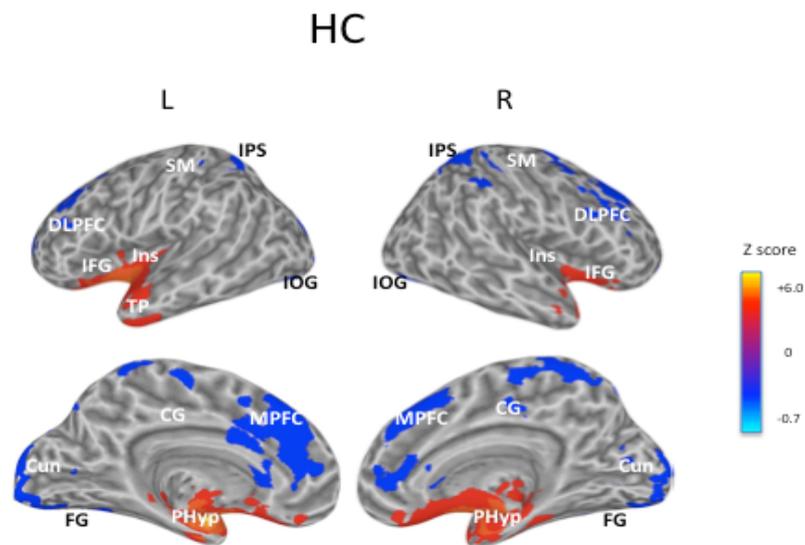


Figura 14. La serie temporale media estratta dall'essenza delle regioni d'interesse che corrisponde all'Amigdala sinistra (Amy) nei controlli sani (HC) è significativamente correlata in positivo (colori caldi) con le serie temporali di voxel cerebrali nel Giro Frontale Inferiore bilaterale (IFG), nell'insula bilaterale (Ins), nel Polo Temporale (TP), e nel Paraippocampo bilaterale (PHyp). Le stesse serie temporali sono anche correlate in negativo (colori freddi) con le serie temporali di voxel cerebrali nel Giro Fusiforme bilaterale (FG), nella Corteccia Prefrontale Dorsolaterale bilaterale (DLPFC), nella Corteccia Prefrontale Mediale bilaterale (MPFC), nel Solco Intraparietale bilaterale (IPS), NEL Cuneo bilaterale (Cun), nel Giro Occipitale Inferiore bilaterale (IOF), nella Corteccia Sensorimotoria bilaterale (SM), e nel Giro del Cingolo bilaterale (CG) ($p < 0.01$; cluster size $> 2500 \mu l$).

Amigdala sinistra -HC Regioni correlate positivamente	Emisfero	Area di Broadmann	X	Y	Z	Punteggio Z
Amigdala	Sinistro		-22	-4	-15	32.70
Amigdala	Destro		22	-5	-15	6.07
Giro Paraippocampale	Sinistro	20	-33	-10	-24	21.57
Giro Paraippocampale	Destro	20	37	-18	-22	17.26
Insula	Destro	13	25	-29	18	14.52
Insula	Sinistro	13	-32	-33	16	5.37
Giro Frontale Inferiore	Destro	11	28	28	-23	13.15
Giro frontale inferiore	Sinistro	47	-31	21	-16	32.70
Polo Temporale	Sinistro	38	-33	12	-20	8.81
Amigdala sinistra – HC Regioni correlate negativamente	Emisfero	Area di Broadmann	X	Y	Z	Punteggio Z
Giro del Cingolo	Sinistro	24	-6	4	29	-6.36
Giro del Cingolo	Destro	24	20	3	36	-4.60
Cuneo	Destro	18	11	-100	9	-22.59
Cuneo	Sinistro	18	-8	-104	8	-4.86
Giro Fusiforme	Destro	19	36	-76	-13	-11.02
Giro Fusiforme	Sinistro	19	-26	-81	-14	-13.50
Giro Occipitale Inf.	Sinistro	18	-47	-81	-13	-6.96
Giro Occipitale Inf.	Destro	18	32	-87	-12	-3.73
Solco Intraparietale	Sinistro	7	-32	-65	59	-11.11
Solco Intraparietale	Destro	7	19	-66	59	-5.20
Corteccia Sensorimotoria(precentrale)	Sinistro	5	-3	-40	67	-8.75
Corteccia Sensorimotoria(precentrale)	Destro	6	3	12	50	-7.90
Corteccia Prefrontale Dorsolaterale	Sinistro	8	-34	26	41	-22.18
Corteccia Prefrontale Dorsolaterale	Destro	8	27	24	38	-15.76
Corteccia Prefrontale Mediale	Sinistro	8	-9	32	42	-15.71
Corteccia Prefrontale Mediale	Destro	8	2	23	43	-8.48

Tabella 10: Corrispondenti aree di Broadmann, coordinate di Talairach e picchi di punteggi Z positivi e negativi, per le diverse regioni che risultano, rispettivamente, positivamente e negativamente correlate utilizzando l'amigdala sinistra come seed delle regioni d'interesse nei controlli sani (HC). $p < 0.01$; cluster size $> 2500 \mu$.

7.4.3.2 Pazienti con Fobia Sociale (figura 15)

La serie temporale media estratta dal seed ROI è correlata in senso positivo con il Giro Frontale Inferiore bilaterale (IFG), l'insula bilaterale (Ins), il Polo Temporale sinistro (TP) e con il Paraippocampo bilaterale (PHyp), e la stessa risulta correlata in senso negativo con

le serie temporali di voxel cerebrali nella Corteccia Prefrontale Mediale bilaterale (MPFC) e nel Solco Intraparietale bilaterale (IPS) (vedere tabelle 11 per la descrizione delle regioni con correlazioni positive/negative con il seed delle regioni d'interesse).

AMY SX

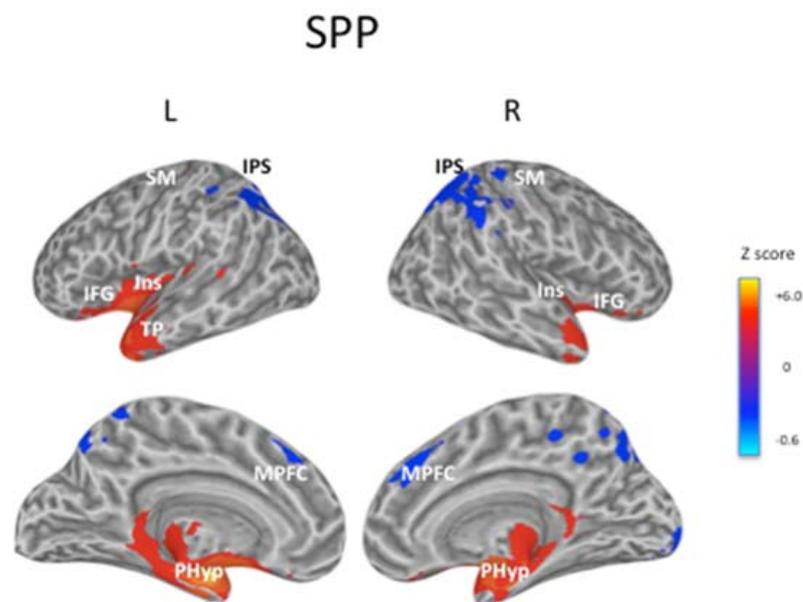


Figura 15. La serie temporale media estratta dal seed ROI corrispondente all'Amigdala sinistra (Amy) nei pazienti con Fobia Sociale (SPP) è significativamente correlata in positivo (colori caldi) con le serie temporali di voxel cerebrali nel Giro Frontale Inferiore bilaterale (IFG), nell'insula bilaterale (Ins), nel Polo Temporale (TP) e nel Paraippocampo bilaterale (PHyp). E' tuttavia anche correlata in negativo (colori freddi) con le serie temporali di voxel cerebrali nella Corteccia Prefrontale Mediale (MPFC) e nel Solco Intraparietale bilaterale (IPS) ($p < 0.01$; cluster size > 2500 voxel).

Amigdala sinistra-SPP Regioni correlate positivamente	Emisfero	Area di Broadmann	X	Y	Z	Punteggio Z
Amigdala	Sinistro		-22	-4	-15	11.05
Amigdala	Destro		22	-5	-15	4.85
Giro Paraippocampale	Sinistro	28	-20	-11	-19	13.02
Giro Paaraippocampale	Destro	34	33	-10	-14	6.16
Polo Temporale	Sinistro	38	-21	14	-29	10.79
Insula	Destro	13	36	13	-8	5.50
Insula	Sinistro	13	-35	0	-6	8.15
Giro Frontale Inf	Sinistro	47	-28	25	-11	6.66
Giro Frontale Inf	Destro	47	44	30	-11	6.05
Amigdala sinistra-SPP Regioni correlate negativamente	Emisfero	Area di Broadmann	X	Y	Z	Punteggio Z
Solco Intraparietale	Sinistro	7	-30	-59	46	-5.09
Solco Intraparietale	Destro	7	21	-60	53	-6.36
Corteccia Prefrontale Mediale	Destro	8	3	27	38	-6.20
Corteccia Prefrontale Mediale	Sinistro	32	-8	25	39	-3.92

Tabella 11: Corrispondenti Aree di Broadmann, coordinate di Talairach e picchi positivi e negativi di punteggi Z, per le diverse regioni, che risultano, rispettivamente, correlate positivamente e negativamente utilizzando l'Amigdala sinistra come fulcro delle regioni d'interesse in pazienti con Fobia Sociale (SPP). $p < 0.01$; cluster size $> 2500 \mu l$.

8. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

In questo studio esplorativo ci siamo interessati di valutare la praticabilità dell'analisi di connettività funzionale nel corso di un compito specifico in modo da far risaltare le differenze tra gruppi di pazienti con Fobia Sociale e controlli sani. Considerato che il riconoscimento del volto è uno dei paradigmi maggiormente utilizzati per studiare la Fobia Sociale, abbiamo testato questo metodo al fine di poter evidenziare possibili alterazioni specifiche del sistema diffuso di riconoscimento del volto in pazienti fobici sociali.

Prima di affrontare più dettagliatamente la discussione di questi due punti essenziali è interessante fare un'osservazione preliminare sulla selezione delle regioni d'interesse; in particolare sul giro fusiforme e sul solco temporale superiore. E' noto da studi precedenti che il giro fusiforme risponde preferenzialmente ai volti rispetto ad altri tipi di stimoli visivi (Haxby et al., 2000)

E' anche noto che il solco temporale superiore risponde più ai volti emotivi rispetto a quelli neutri (Haxby et al., 2000). Per tali ragioni abbiamo scelto, sia per i gruppi di pazienti che per i controlli, le regioni d'interesse in queste aree, che rispondono meglio alle facce rispetto alle immagini scrambled (ovvero giro fusiforme) e alle facce emotive rispetto a quelle neutre (ovvero il solco temporale superiore).

E' interessante notare che mentre per il giro fusiforme abbiamo trovato una grande sovrapposizione nell'attivazione, questa sovrapposizione era molto ridotta per il solco temporale superiore, tanto che è stato possibile selezionare solo la regione di destra. Questo risultato suggerisce già una riorganizzazione funzionale del sistema per il riconoscimento dei volti nei pazienti.

Come ci aspettavamo, i risultati dell'analisi di connettività funzionale nei soggetti sani, mostrano una complessa rete di correlazioni tra le diverse parti del sistema neurale per il riconoscimento del volto e per altre strutture correlate alle emozioni.

Questa rete complessa di correlazioni risulta essere alterata in pazienti con Fobia Sociale, mostrando una debole integrazione tra le diverse parti del sistema neurale per il riconoscimento del volto ed alcune regioni del "default mode network (DMN)".

Utilizzando il giro fusiforme come seed ROI (sia a sinistra che a destra), abbiamo trovato un ampio sistema di regioni correlate nei controlli. In particolare, sono correlate positivamente alcune regioni dedicate all'attenzione e alla percezione (come il campo oculare frontale, il solco parietale inferiore e la corteccia prefrontale dorsolaterale), mentre le regioni deputate alla risposta emotiva, come l'insula, sono correlate in senso negativo. Tale correlazione negativa potrebbe riflettere una diversa dinamica temporale tra il riconoscimento del volto (che ha il suo correlato nell'attività del giro fusiforme) e il correlato emotivo del volto stesso. Il giro fusiforme è correlato negativamente in modo significativo con le aree del DMN, quali il Precuneo, la corteccia del cingolo e la corteccia prefrontale mediale. Il sistema DMN è costituito da una costellazione di aree tra cui la corteccia prefrontale mediale, la giunzione temporoparietale ed il precuneo, la cui attività si riduce nel corso di un gran numero di compiti diversi e finalizzati, rispetto ai compiti passivi a riposo. Il fatto che alcune regioni corticali siano più attive a riposo piuttosto che durante l'esecuzione di un compito, ha portato a formulare un'ipotesi secondo la quale durante il riposo il cervello rimane comunque attivo in maniera organizzata.

Nei pazienti con Fobia Sociale queste correlazioni sono ridotte di numero ed intensità e, in particolare scompaiono, la correlazione con aree dedicate al processo di attenzione e percezione (come la corteccia prefrontale dorso laterale, il lobo parietale inferiore e il

campo oculare frontale). Il modello di connettività con le aree DMN è ridotto allo stesso modo. Infine, si è notato che la correlazione con l'insula non era invece significativa nel campione di pazienti con Fobia Sociale.

Il campo oculare frontale ed il solco intraparietale non hanno una correlazione significativa nei Pazienti con Fobia Sociale, nonostante siano, invece, funzionalmente collegati nei controlli. Queste aree riguardano la coordinazione motoria percettiva (per dirigere il movimento degli occhi ed il contatto visivo) e l'attenzione visiva (Culham et al., 2001). Questa alterazione può anche essere dovuta a differenze nei modelli di scansione dei movimenti oculari nei fobici sociali. Infatti, precedenti studi hanno dimostrato un modello di scansione anomalo nell'elaborazione dell'espressione facciale nella Fobia Sociale (Horley et al., 2004).

I sistemi in DMN possono essere modulati da diversi fattori, come ad esempio lo stato emotivo (Harrison et al., 2008; Saxe et al., 2006) o il carico cognitivo del compito attivo (Esposito et al., 2006). E' stato recentemente dimostrato che anche le condizioni psicopatologiche, come la schizofrenia (Garrity et al., 2007; Grimm et al., 2009) e l'ansia (Zhao et al., 2007), e disturbi fisici, come il dolore cronico (Baliki et al., 2008) possono alterare l'attività neurale in specifiche regioni di questo sistema (DMN). Recentemente, è stato dimostrato che vi è una alterazione selettiva nel sistema DMN nei pazienti con Fobia Sociale, in particolare nella regione del precuneo (Gentili et al., 2009).

Nei controlli sani, utilizzando il solco temporale superiore come seed delle regioni d'interesse abbiamo ottenuto risultati simili. Il solco temporale superiore che, come già detto, probabilmente gioca un ruolo nel riconoscimento delle emozioni, mostra una correlazione positiva con le altre regioni coinvolte nell'elaborazione, nel riconoscimento e nell'espressione emotiva, come il polo temporale e l'insula. Inoltre, si è evidenziata una

forte correlazione negativa con il DMN e con il giro fusiforme. Questa correlazione negativa potrebbe essere un'altra espressione della già citata diversa dinamica temporale tra il riconoscimento che un oggetto percettivo sia un volto ed il riconoscimento delle caratteristiche variabili (come le espressioni emotive).

In pazienti con Fobia Sociale, tuttavia, non è stata trovata una correlazione significativa nell'insula, nel solco intraparietale, nel giro fusiforme e nel giro angolare. Inoltre, l'estensione della connettività nel cingolo e nella corteccia prefrontale mediale risulta ridotta.

L'insula è un'area del sistema diffuso di riconoscimento del volto coinvolta nella risposta emotiva alle facce, ma è anche associata a forti reazioni emotive, come il disgusto (Phillips et al., 1997; Wicker et al., 2003), cosa che forse è correlata al suo ruolo nel rappresentare le sensazioni viscerali (Critchley et al., 2004). La risposta emotiva che viviamo quando vediamo un volto, svolge un ruolo importante nel successo del riconoscimento di tale individuo. La correlazione non significativa con l'insula nei pazienti fobici sociali potrebbe indicare una parziale compromissione di questi processi, o comunque non sono così ben integrati con le altre aree del sistema funzionale come avviene invece nei controlli sani.

È interessante notare, a questo proposito che nei fobici sociali, secondo le analisi tradizionali di regressione multipla, l'insula ha mostrato un aumento dell'attivazione durante la percezione dei volti (Gentili et al., 2008) rispetto ai controlli sani. Questo avvalorava l'ipotesi che vi sia nei pazienti con fobia sociale una alterazione del processo di percezione integrata del volto, piuttosto che la mera mancanza di attività della regione stessa.

Anche il polo temporale è un'area del sistema diffuso di riconoscimento del volto. Precedenti studi di neuroimaging sono andati ad indagare l'attività cerebrale nel corso di

compiti che richiedono la capacità di spiegare e prevedere il comportamento di altre persone, attribuendo loro stati mentali indipendenti come credenze e desideri (Frith & Frith, 2003; Gallagher & Frith, 2003): di conseguenza, il polo temporale risulta essere una regione coinvolta nella rete della cosiddetta Teoria della mente. La nostra ricerca mostra che, mentre nei controlli la correlazione con il polo temporale è significativa, nei pazienti con Fobia Sociale questa risulta alterata, probabilmente rappresentando il correlato del fatto che l'empatia e la capacità di giudicare le intenzioni altrui, sono più o meno compromesse nei Pazienti con Fobia Sociale.

Per quanto riguarda la connettività funzionale del sistema dell'amigdala, nei pazienti con Fobia Sociale non abbiamo trovato una correlazione significativa ($p < 0.01$, e cluster size $> 2500 \mu l$) con il giro fusiforme, il giro occipitale inferiore, il cuneo, il cingolo anteriore e con la corteccia prefrontale dorsolaterale, mentre questa correlazione è stata trovata nei controlli. L'amigdala è una struttura cerebrale nota per essere sensibile ad eventi imprevisti o non familiari, con potenziale importanza biologica (Davvis et al., 2001; Ishai et al., 2005); durante la percezione del volto, si suppone possa rappresentare il correlato neurobiologico del vissuto di sospetto. L'attività dell'amigdala sembra influenzare l'attività esplorativa ed il riconoscimento del volto e guidare l'emozione del riconoscimento stesso. Per esempio Adolphs e colleghi (2005) hanno mostrato che la compromissione della paura nel riconoscimento di espressioni emotive in pazienti con danno bilaterale dell'amigdala, è dovuta all'incapacità di utilizzare normalmente le informazioni derivanti dalla regione oculare dei volti per giudicare le emozioni, un difetto che è stato attribuito ad una mancanza di fissazioni spontanee sugli occhi durante la visione libera dei volti. L'alterata correlazione che abbiamo trovato utilizzando l'amigdala come seed delle regioni d'interesse con le aree centrali del sistema di riconoscimento del

volto (giro fusiforme, giro occipitale inferiore, cuneo) suggerisce quindi una compromissione delle normali interazioni funzionali tra i sistemi di riconoscimento del volto, quello diffuso e quello centrale (Haxby et al., 2000).

Inoltre, abbiamo notato una correlazione non significativa anche con la corteccia prefrontale dorsolaterale e con il cingolo anteriore, regioni del DMN che sono state associate all'attenzione (Gusnard et Raichle, 2001; Raichle et al., 2001; Gusnard et al., 2001). Questi risultati possono essere interpretati come un'anomala modulazione dell'attenzione nei pazienti con Fobia Sociale ed una possibile alterazione della loro attività autonoma di riferimento che, in generale, possono essere evocati nel vedere l'espressione di un altro volto. Ciò è in accordo con gli altri risultati della letteratura, che mostrano uno squilibrio tra le funzioni emotive e cognitive nei pazienti fobici sociali nel corso di situazioni in grado di scatenare l'ansia sociale (Loberbaum et al., 2004; Gentili et al., 2008). L'alterata connettività funzionale tra un'area legata ad un compito, come il giro fusiforme, e una regione appartenente al DMN ha inoltre confermato i risultati ottenuti da uno studio del nostro gruppo (Gentili et al., 2009). L'insufficienza del sistema DMN nei pazienti con Fobia Sociale potrebbe essere rilevante nello sviluppo del sentimento di diffidenza nel giudizio altrui e potrebbe essere correlata alla cosiddetta "Attenzione focalizzata sul sé" ("self-focused attention"). L'attenzione sul sé consiste nella focalizzazione eccessiva sulle informazioni relative autoreferite, è presente in molti disturbi emotivi e potrebbe, ostacolare il processo di percezione ed interpretazione delle informazioni esterne. In questo senso, nei Fobici Sociali, essa potrebbe ostacolare la giusta interpretazione dei contesti sociali e quindi mantenere l'atteggiamento di sospetto e il vissuto di ansia sociale.

Inoltre, la modulazione anomala dell'attività nel sistema DMN può riflettere rimuginazioni persistenti o l'insorgenza di pensieri legati all'ansia che non sono modulati dal passaggio dallo stato di riposo alla esecuzione di un compito.

E' degno di nota il fatto che non sia stata trovata alcuna differenza nei due gruppi in termini di ansia di stato o di accuratezza e tempi di reazione nell'eseguire il compito, così che è per noi possibile interpretare le differenze riscontrate nello studio funzionale come specificamente connesse con l'ansia sociale.

E' quindi possibile ipotizzare che sistema possa essere alla base di un' alterata interazione di questa regione con le altre regioni del sistema. La carenza di connettività tra l'insula ed il solco temporale superiore nei pazienti potrebbe suggerire l'assenza di un corretto feedback di questi ultimi, risultando infine in una iperattività dell'insula, che potrebbe rappresentare uno dei correlati psicobiologici dell'ipereccitazione emotiva.

La mancanza di connettività tra il solco temporale superiore ed il giro fusiforme nei Pazienti con Fobia Sociale potrebbe anche rappresentare il correlato psicobiologico della distorsione dell'interpretazione emotiva in senso negativo di questi pazienti. Poiché il solco temporale superiore risponde anche quando l'individuo fa inferenze sulle caratteristiche di personalità di un volto umano, è possibile che la sua iperattività sia dovuta ad un feedback alterato dal giro fusiforme. Queste interpretazioni, tuttavia, devono essere corroborate da ulteriori studi per esempio attraverso analisi di connettività cosiddetta effettiva, con la quale è possibile anche stabilire la direzione dell'influenza di connettività.

Concludendo, i nostri risultati dimostrano che l'alterata elaborazione del volto nei pazienti con Fobia Sociale è associata con correlazioni più deboli sia in alcune parti del sistema diffuso di riconoscimento del volto sia nel sistema in default-mode-network.

Pertanto, la correlazione anomala non si limita ad una risposta emotiva alterata, ma più in generale implica una complessa interazione di funzioni percettive, cognitive ed emotive.

Lo studio presentato in questa tesi è parte di una ricerca più generale che indaga le basi psicobiologiche delle funzioni mentali normali e patologiche in cui sono coinvolti dottorandi e altri ricercatori. Parte di questi dati sono stati infatti utilizzati per tesi di dottorato e per essere sottomessi come articoli scientifici (pubblicazione non ancora avvenuta).

Nonostante diversi limiti, il nostro lavoro è un primo tentativo di descrivere la connettività funzionale del sistema di riconoscimento del volto e di altre strutture correlate alle emozioni, paragonando pazienti con Fobia Sociale e soggetti sani di controllo. In particolare i nostri interessi futuri saranno diretti ad indagare alcuni aspetti della Fobia Sociale che non sono stati presi in considerazione nel presente lavoro. L'idea generale da cui il nostro gruppo di ricerca ha iniziato lo studio della Fobia Sociale è stata quella di andare oltre il semplicistico approccio localizzazionista che vede in una alterazione di una singola struttura cerebrale (l'amigdala nel caso della Fobia Sociale) il correlato neurobiologico univoco del disturbo mentale. Come già illustrato nella parte introduttiva si è dapprima ipotizzato che, in un compito complesso, quale la percezione e riconoscimento del volto, l'amigdala non potesse essere l'unica regione ad avere una attivazione differenziale tra pazienti e controlli. I risultati di questa tesi hanno dimostrato che le differenze che si ritrovano nel sistema di riconoscimento dei volti (Gentili et al., 2008) sono stati in gran parte interpretabili in termini di alterazioni del sistema di connettività funzionale. Questo approccio è, per noi, fondamentale perché ci permette di superare la visione "localizzazionistica" delle funzioni mentali. Avvalendoci di queste tecniche esplorative, abbiamo dunque potuto testare i metodi e valutare se sia possibile

spiegare alcuni dei risultati ottenuti con l'analisi di regressione multipla in termini di disfunzione del sistema, piuttosto che in termini di disfunzione di singole regioni. Gli studi futuri in questa direzione dovranno essenzialmente saper rispondere alla seguente domanda: il cervello dei pazienti con Fobia Sociale è fobico anche in assenza di situazione sociale? Infatti, i dati presentati offrono un quadro chiaro delle differenze riscontrabili nel sistema diffuso del riconoscimento dei volti, ma abbiamo osservato queste alterazioni nel corso di stimoli potenzialmente in grado di scatenare l'ansia sociale. Questo sistema è alterato anche durante il riposo psicosensoriale? O la sua alterazione è una diretta conseguenza della risposta diffidente dell'ansia sociale? Uno studio di correlazione funzionale su pazienti e controlli sani in una situazione di riposo potrebbe essere utile per chiarire questo dubbio.

9. BIBLIOGRAFIA

Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J., Bullmore, E. (2006) A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci*; 26: 63–72.

Adolphs, R., Gosselin, F., Buchanan, T. W., Tranel, D., Schyns, P., & Damasio, A. R. (2005). A mechanism for impaired fear recognition after amygdala damage. *Nature*, 433(7021), 68-72.

Aguirre GK, Zarahn E, D'Esposito M.(1998) An area within human ventral cortex sensitive to "building" stimuli: evidence and implications. *Neuron* (21), 373–383

Allison, T., Puce, A., Spencer, D.D. & McCarthy, G. (1999). Electrophysiological studies of human face perception: I. Potentials generated in occipitotemporal cortex by face and non-face stimuli. *Cerebral Cortex*; 9, 415-430.

American Psychiatry Association (1983). *Diagnostic-Statistic Manual III Edition*. APA (Edizione Italiana Masson, 1984).

American Psychiatry Association (2000). *Diagnostic-Statistic Manual IV Edition Text Revision*. APA (Edizione Italiana Masson, 2001).

Amir, N., Klumpp, H., Elias, J., Bedwell, J.S., Yanasak, N., Miller, L.S. (2005). Increased activation of the anterior cingulate cortex during processing of disgust faces in individuals with social phobia. *Biol Psychiatry*; 57: 975-81.

Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Wu, J., Gao, S., Bukhari, L., Mathews, V.P., Kalnin, A., Lowe, M.J. (2005). Antidepressant effect on connectivity of the mood-regulating circuit: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology*; 30(7):1334–44.

Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E., et al. (2007). Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*, 56(5), 924-935.

Andrews, G. (1996). Comorbidity in neurotic disorders: The similarities are more important than the differences. In R. M. Rapee (Ed.), *Current controversies in the anxiety disorders* (pp. 3–20). New York Guilford Press.

Arieti, S. (1979). New views on the psychodynamics of phobias. *Am. J. Psychoter*; 33: 82-95.

Baliki, M., Geha, P., Apkarian, A., & Chialvo, D. (2008). Beyond feeling: Chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *Journal of Neuroscience*, 28(6), 1398-1403.

- Bauer, R.M. (1984). Autonomic recognition of names and faces in prosopagnosia: a neuropsychological application of the Guilty Knowledge Test. *Neuropsychologia*; 22 (4): 457-69.
- Bauer, R.M. (1986). The cognitive psychophysiology of prosopagnosia. In H.Ellis, M. Jeeves, F. Newcombe, A.Young, (Eds), *Aspects of face processing* (pp. 253-267). Dordrecht, The Netherlands: Martinus Nijhoff.
- Beck, A.T., Emery, G. (1985). *Anxiety Disorders and Phobias: A cognitive Perspective*. Basic Books, Inc.
- Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., & Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 360(1457), 1001-1013.
- Beidel, C.D., Turner, M.S. (1998). *Shy Children, Phobic Adults. Nature and Treatment of Social Phobia*. American Psychological Association, Washington, DC.
- Berrios, G.E., Campbell, C., Politynska, B.E. (1995). Autonomic failure, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Br J Psychiatry*; 166 (6): 789-92.
- Birbaumer N, Grodd W, Diedrich O, Klose U, Erb M, Lotze M, Schneider F, Weiss U, Flor H (1998). fMRI reveals amygdala activation to human faces in social phobics. *Neuroreport*. Apr 20;9(6):1223-6.
- Birn, R.M., Diamond, J.B., Smith, M.A., Bandettini, P.A. (2006). Separating respiratory variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *Neuroimage*; 31(4):1536-48
- Biswal, B., Van Kylen, J., Hyde, J.S. (1997). Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed.*; 10(4- 5):165-70.
- Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med.*; 34(4):537-41.
- Boshuisen ML, Ter Horst GJ, Paans AM, Reinders AA, den Boer JA (2002). rCBF differences between panic disorder patients and control subjects during anticipatory anxiety and rest. *Biol Psychiatry*. Jul 15;52(2):126-35.
- Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(3), 279-296.
- Büchel, C., Friston, K.J. (1997). Modulation of connectivity in visual pathways by attention: cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. *Cereb Cortex*; 7(8):768-78.

- Bullmore, E.D., Horowitz, B., Honey, G., Brammer, M., Williams, S., Sharma, T. (2000). How good is good enough in path analysis of fMRI data? *Neuroimage*. Apr; 11(4):289-301.
- Bystritsky, A., Pontillo, D., Powers, M., Sabb, F.W., Craske, M.G., Bookheimer, S.Y. (2001). Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. *Neuroreport*; 12(18): 3953-7.
- Cader, S., Cifelli, A., Abu-Omar, Y., Palace, J., Matthews, P.M. (2006). Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain*; 129(Pt 2):527–37.
- Cannistraro, P.A., Rauch, S.L. (2003). Neural circuitry of anxiety: evidence from structural and functional neuroimaging studies. *Psychopharmacol Bull.* 37(4): 8-25.
- Capgras, J.M.J. & Reboul-Lachaux, J. (1923). L'illusion des "sosies" dans un délire systématisé chronique. *Bull. Soc. Clin. Med. Ment.*; 11: 6-16.
- Clark, D., Wells, A. (1995). A cognitive model of social phobia. In Heimberg, Liebowitz Hope e Schneier (Eds.) *Social Phobia: Diagnosis, Assesment and Treatmen*. New York Press, 69-93.
- Cooney, R. E., Atlas, L. Y., Joormann, J., Eugène, F., & Gotlib, I. H. (2006). Amygdala activation in the processing of neutral faces in social anxiety disorder: is neutral really neutral? *Psychiatry Research*, 148(1), 55-59.
- Cordes, D., Haughton, V.M., Arfanakis, K., Carew, J.D., Turski, P.A., Moritz, C.H., Quigley, M.A., Meyerand, M.E. (2001). Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in resting-state data. *AJNR Am J Neuroradiol.*; 22(7):1326–33.
- Cordes, D., Haughton, V.M., Arfanakis, K., Wendt, G.J., Turski, P.A., Moritz, C.H., Quigley, M.A., Meyerand, M.E. (2000). Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.*; 21(9):1636–44.
- Coupland, N.J., Bailey, J.E., Potokar, J.P. (1995). Abnormal cardiovascular responses to standing in panic disorder and social phobia. BAP summer meeting, Cambridge. *J Psychopharmacology*; 9 (3) suppl A19: 73.
- Critchley, H.D., Elliott, R., Mathias, C.J., Dolan, R.J. (2000). Neural activity relating to generation and representation of galvanic skin conductance responses: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci.*; 20 (8): 3033-40.
- Critchley, H.D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., Dolan, R.J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness, *Nat. Neurosci.* 7; 189–195.
- Culham, J.C. & Kanwisher, N.G. (2001). Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Current Opinion in Neurobiology*, 11, 157-63.

- D'Argembeau A., Van der Linden M., Etienne A.M., Comblain C. (2003). Identity and expression memory for happy and angry faces in social anxiety. *Acta Psychol (Amst)*; 114(1):1-15.
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., et al. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(37), 13848-13853.
- Davis, M., Whalen, P.J. (2001). The amygdala: vigilance and emotion. *Mol. Psychiatry*; 1 13–34.
- De Haan, E.H.F., Bauer, R.M., Greve, K.W. (1992). Behavioural and physiological evidence for covert face recognition in a prosopagnosic patient. *Cortex*; 28 (1): 77- 95.
- De Haan, E.H.F., Young, A.W., Newcombe, F. (1987). Face recognition without awareness. *Cognit Neuropsychol.*; 4: 314-385.
- De Renzi, E., Faglioni, P., Grossi, D., Nichelli, P. (1991). Apperceptive and associative forms of prosopagnosia. *Cortex*; 27 (2): 213-21.
- Drevets, W.C., Price, J.L., Simpson, J.R.J. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*; 386:824–7.
- Eimer, M., Holmes, A. (2007). Event-related brain potential correlates of emotional face processing. *Neuropsychologia*; 7;45(1):15-31.
- Ekman, P., Friesen, W.V. (1976). Measuring facial movement. *Environmental Psychology and Nonverbal Behaviour.*; 1(1):56-75.
- Eley, T.C. (1999). Behavioral genetics as a tool for developmental psychology: Anxiety and depression in children and adolescents. *Clin Child Fam Psychol Rev*; 2: 21–36.
- Ellis, H.D., Lewis, M.B. (2001). Capgras delusion: a window on face recognition. *Trends Cogn Sci.*; 5 (4): 149-156.
- Ellis, H.D., Young, A.W., Quayle, A.H., De Pauw, K.W. (1997). Reduced autonomic responses to faces in Capgras delusion. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.*; 264 (1384): 1085-92.
- Elwell, C.E., Springett, R., Hillman, E., Delpy, D.T. (1999). Oscillations in cerebral haemodynamics. Implications for functional activation studies. *Adv Exp Med Biol.*; 471:57–65.
- Emmanuel, N.P., Lydiard, R.B., Ballenger, J.C. (1991). Treatment of social phobia with bupropion (letter). *J Clin Psychopharmacol.*; 11: 276–277.
- Epstein R, Kanwisher N.(1998) A cortical representation of the local visual environment. *Nature* 392, 598–601.

- Esposito, F., Bertolino, A., Scarabino, T., Latorre, V., Blasi, G., Popolizio, T., et al. (2006). Independent component model of the default-mode brain function: Assessing the impact of active thinking. *Brain Research Bulletin*, 70(4-6), 263-269.
- Evans, K. C., Wright, C. I., Wedig, M. M., Gold, A. L., Pollack, M. H., & Rauch, S. L. (2008). A functional MRI study of amygdala responses to angry schematic faces in social anxiety disorder. *Depression and Anxiety*, 25(6), 496-505.
- Falck, B., Hillarp, N.A., Thieme, G., Torp, A. (1962) Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. *J Histochem Cytochem*, 10: 348-354.
- Farah, M. (1996). Is face recognition 'special'? Evidence from neuropsychology. *Behavioral Brain Research*; 76:181-189.
- Fehm, L. et al. (2005). Size and burden of social phobia in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol.*; 15 (4): 453-62.
- Feldman, S. (1941). On Blushing. *Psychiatry Quarterly*; 15: 249-261.
- Felleman, D.J., Van Essen, D.C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 1: 1-47.
- Fenigstein, A. (1979). Self-consciousness, self-attention and social interaction. *Journal of personality and Social Psychology*; 37: 75-86.
- Foa, E., Franklin, M., Perry, K., Herbert, J. (1996). Cognitive biases in generalized social phobia. *J Abnormal Psychol.*; 105: 433-439.
- Fox, M. D., Corbetta, M., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., & Raichle, M. E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(26), 10046-10051.
- Fox, M.D., Corbetta, M., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Raichle, M.E. (2006). Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci USA*; 103(26):10046–51.
- Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C., Raichle, M.E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*; 102(27):9673–8.
- Fransson, P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp.*; 26:15–29.
- Freud S. (1909). Analysis of a Phobia in a Five-Year-Old Boy. *Standard Edition*, X, pp. 5–149.

- Friston, K.J. (1994). Functional and Effective Connectivity in Neuroimaging: a synthesis. *Human Brain Mapping*; 2:56-78.
- Frith, C.D., Frith, U. (1999). Interacting minds—a biological basis, *Science* 286; 1692–1695.
- Fyer, A.J. et al. (1995). Specificity in familial aggregation of phobic disorders. *Arch Gen Psych*; 52:564–573.
- Garrity, A.G., Pearlson, G.D., McKiernan, K., Lloyd, D., Kiehl, K.A., Calhoun, V.D. (2007). Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry*; Mar;164(3):450-7. Erratum in: *Am J Psychiatry*; Jul;164(7):1123.
- Gentili, C., Gobbini, M. I., Ricciardi, E., Vanello, N., Pietrini, P., Haxby, J. V., Guazzelli, M., (2008). Differential modulation of neural activity throughout the distributed neural system for face perception in patients with Social Phobia and healthy subjects. *Brain Research Bulletin*, 77(5), 286-292.
- Gentili, C., Ricciardi, E., Gobbini, M. I., Santarelli, M. F., Haxby, J. V., Pietrini, P., et al. (2009). Beyond amygdala: Default Mode Network activity differs between patients with social phobia and healthy controls. *Brain Research Bulletin*, 79(6), 409-413.
- Goldfried, M.R., Padawer, W., Robins, C. (1984). Social anxiety and the semantic structure of heterosocial interactions. *J Abnorm Psychol.*; 93 (1): 87-97.
- Goldstein, S. (1987). Treatment of social phobia with clonidine. *Biol Psychiatry*; 22: 369–372.
- Graeff, F.G., Guimeras, T.S., De Andrade, T.G. (1996). Role of 5-HT in stress, anxiety and depression. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*; 54: 129–141.
- Greicius, M.D., Flores, B.H., Menon, V., Glover, G.H., Solvason, H.B., Kenna, H., Reiss, A.L., Schlaggar, B.L., Tostertouze, H., Huxley, J., et al. (2007). Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry*. Sep 1; 62(5):429-37.
- Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*; 100(1):253–8.
- Greicius, M.D., Menon, V. (2004). Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *J Cogn Neurosci.*; 16:1484–1492.
- Greicius, M.D., Srivastava, G., Reiss, A.L., Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*; 101:4637–4642.

Grimm, S., Boesiger, P., Beck, J., Schuepbach, D., Bermpohl, F., Walter, M., Ernst, J., Hell, D., Boeker, H., Northoff, G. (2008). Altered Negative BOLD Responses in the Default-Mode Network during Emotion Processing in Depressed Subjects. *Neuropsychopharmacology*. Jun 4: 1-12 [Epub ahead of print].

Grimm, S., Boesiger, P., Beck, J., Schuepbach, D., Bermpohl, F., Walter, M., et al. (2009). Altered negative BOLD responses in the default-mode network during emotion processing in depressed subjects. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 34(4), 932-843.

Gusnard, D.A., Akbudak, E., Shulman, G.L., Raichle, M.E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*; 98:4259–4264.

Gusnard, D.A., Raichle, M.E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci.*; 2:685– 694.

Hampson, M., Olson, I.R., Leung, H.C., Skudlarski, P., Gore, J.C. (2004). Changes in functional connectivity of human MT/V5 with visual motion input. *Neuroreport*; 15(8):1315–9.

Hampson, M., Peterson, B.S., Skudlarski, P., Gatenby, J.C., Gore, J.C. (2002). Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. *Hum Brain Mapp.*; 15(4):247–62.

Hampson, M., Tokoglu, F., Sun, Z., Schafer, R.J., Skudlarski, P., Gore, J.C., Constable, R.T. (2006). Connectivity-behavior analysis reveals that functional connectivity between left BA39 and Broca's area varies with reading ability. *Neuroimage*; 31(2):513–9.

Hantouche, E.G., Akiskal, H.S. Toward a validation of a tripartite concept of a putative anxious temperament: psychometric data from a French national general medical practice study. *J Affect Disord.*; 85 (1-2): 37-43.

Harrison, B., Pujol, J., Ortiz, H., Fornito, A., Pantelis, C., & Yücel, M. (2008). Modulation of brain resting-state networks by sad mood induction. *PLoS ONE*, 3(3).

Harrison, B.J., Yücel, M., Pujol, J., Pantelis, C. (2007). Task-induced deactivation of midline cortical regions in schizophrenia assessed with fMRI. *Schizophr Res*; Mar;91(1-3):82-6.

Hasselmo ME, Rolls ET, Baylis GC.(1989) The role of expression and identity in the face-selective responses of neurons in the temporal visual cortex of the monkey. *Behav. Brain Res.* 32, 203–218

Haxby, J.V., Gobbini, M.I., Furey, M.L., Ishai, A., Schouten, J.L. & Pietrini, P. (2001). Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. *Science*; 293:2425-30.

- Haxby, J.V., Hoffman, E.A., Gobbini, M.I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci.*; 4(6): 223-233.
- Haxby, J.V., Ungerleider, L., Clark, V., Schouten, J., Hoffman, E. & Martin, A. (1999). The effect of face inversion on activity in human neural systems for face and object perception. *Neuron*; 22:189-199.
- Henson, R.N., Goshen-Gottstein, Y., Ganel, T., Otten, L.J., Quayle, A. & Rugg, M.D. (2003). Electrophysiological and haemodynamic correlates of face perception, recognition and priming. *Cerebral Cortex*; 13: 793-805.
- Hettema, J.M. et al. (2005). The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Archives of General Psychiatry*; 62: 182- 189.
- Heywood, C. and Cowey, A. (1992). The role of the 'face- cell' area in the discrimination and recognition of faces by monkeys. *Philos. Trans. R. Soc London Ser. B* 335, 31-38.
- Hirstein, W., Ramachandran, V.S. (1997). Capgras syndrome: a novel probe for understanding the neural representation of the identity and familiarity of persons. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.*; 264 (1380): 437-44.
- Hittmair-Delazer, M., Denes, G., Semenza, C., Mantovan, M.C. (1994). Anomia for people's names. *Neuropsychologia*; 32 (4): 465-76.
- Hoffman, E.A., Haxby, J.V. (2000). Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nature Neurosci.*; 3, 80– 84.
- Hollander, E., Kwon, J., Weiller, F., Cohen, L., Stein, D.J., DeCaria, C., Liebowitz, M., Simeon, D. (1998). Serotonergic function in social phobia: comparison to normal control and obsessive-compulsive disorder subjects. *Psychiatry Res.*; 79 (3): 213-7.
- Honey, G.D., Fu, C.H., Kim, J., Brammer, M.J., Croudace, T.J., Suckling, J., Pich, E.M., Williams, S.C., Bullmore, E.T. (2002). Effects of verbal working memory load on corticocortical connectivity modeled by path analysis of functional magnetic resonance imaging data. *Neuroimage*; 17(2):573–82
- Horley, K., Williams, L.M., Gonsalvez, C., Gordon, E. (2004). Face to face: visual scanpath evidence for abnormal processing of facial expressions in social phobia. *Psychiatry Res.*; 127 (1-2): 43-53.
- Horwitz, B. (2003). The elusive concept of brain connectivity. *Neuroimage. Jun*; 19(2 Pt 1):466-70.
- Horwitz, B., Warner, B., Fitzer, J., Tagamets, M.A., Husain, F.T., Long, T.W. (2005). Investigating the neural basis for functional and effective connectivity. Application to fMRI. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*; 360:1093–108.

Hoshi, Y., Kosaka, S., Xie, Y.X., Kohri, S., Tamura, M. (1998). Relationship between fluctuations in the cerebral hemoglobin oxygenation state and neuronal activity under resting conditions in man. *Neuroscience Letters*; 245(3):147–50.

Ishai, A., Schmidt, C.F., Boesiger, P. (2005). Face perception is mediated by a distributed cortical network, *Brain Res. Bull.* 67 87–93.

Ishai A, Ungerleider LG, Martin A, Schouten JL, Haxby JV.(1999) Distributed representation of objects in the human ventral visual pathway

Janet, P. (1903). *Les Obsession et la Psychasténie*. Paris, France, Alcan Kalueff, A.V., Nutt, D.J. (1997). The role of GABA in memory and anxiety. *Anxiety*; 4 (3): 100–110.

Kanwisher, N. (2000). Domain specificity in face perception. *Nature Neuroscience*; 3: 759-63.

Kanwisher, N., McDermott, J., Chun, M.M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci.*; 17 (11): 4302-11.

Kandel E.R., Jessel, T.M., Schwartz, J.H: (2003) *Principi di Neuroscienze*. McGraw-Hill, 4 ed.

Kendler, K.S. et al. (1995). The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women: Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Arch Gen Psych.*; 52:374–383.

Kendler, K.S., Karkowski, L.M., Prescott, C.A. (1999). Fears and phobias: reliability and heritability. *Psychol Med.*; 29(3):539-53.

Kendler, K.S., Myers, J., Prescott, C.A., Neale, M.C. (2001). The genetic epidemiology of irrational fears and phobias in men. *Arch Gen Psychiatry*; 58 (3): 257-65.

Kennerley, S.W., Walton, M.E., Behrens, T.E., Buckley, M.J., Rushworth, M.F. (2006). Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. *Nat Neurosci.*; 9(7): 940-7.

Killgore, W.D., Yurgelun-Todd, D.A. (2005). Social anxiety predicts amygdale activation in adolescents viewing fearful faces. *Neuroreport*; 16(15): 1671-5.

King, R.J., Mefford, I.N., Wang, C., Murchison, A., Caligari, E.J., Berger, P.A. (1986). CSF dopamine levels correlate with extraversion in depressed patients. *Psychiatry Res.*; 19 (4): 305-10.

Lawrence N.S., Williams A.M., Surguladze S., Giampietro V., Brammer M.J., Andrew C., Frangou S., Ecker C., Phillips M.L. (2004). Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biol Psychiatry*;55(6):578-87.

- Lawrie, S.M., Buechel, C., Whalley, H.C., Frith, C.D., Friston, K.J., Johnstone, E.C. (2002). Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry*; 51(12):1008–11.
- Leary, M., Kowalski, R. (1995). The self-presentation model of social phobia. In Heimberg, Liebowitz, Hope, Scheneier (Eds.) *Social Phobia: Diagnosis, Assesment and Treatment*. New York: The Guilford Press, 94-112.
- Leary, M.R. (1983). Social anxiousness: The construct and its measurement. *J Personal Assess*; 47:66.
- Leary, M.R., Kowalski, R.M. (1993). The Interaction Anxiousness Scale: Construct and criterion-related validity. *J Personal Assess*; 61:136.
- Lee, L., Harrison, M.L., Mechelli, A. (2003). A report of the functional connectivity workshop, Dusseldorf 2002. *Neuroimage*. Jun; 19(2 Pt 1):457-65.
- Leung, A., Heimberg, R. (1996). Homework compliance, perceptions of control, and outcome of cognitive-behavioral treatment of social phobia. *Behav Res Ter.*; 34(5- 6):423-432.
- Li, S.J., Li, Z., Wu, G., Zhang, M.J., Franczak, M., Antuono, P.G. (2002). Alzheimer Disease: evaluation of a functional MR imaging index as a marker. *Radiology*; 225(1):253–9.
- Liang, M., Zhou, Y., Jiang, T., Liu, Z., Tian, L., Liu, H., Hao, Y. (2006). Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport*.; 17(2):209–13.
- Lieb, R., Wittchen, H.U., Hofler, M., Fuetsch, M., Stein, M.B., Merikangas, K.R. (2000). Parental psychopathology, parenting styles, and the risk of social phobia in offspring: A prospective-longitudinal community study. *Arch Gen Psych*.; 57: 859– 866.
- Liebowitz, M.R. (1987). Social phobia. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*; 22:141.
- Liebowitz, M.R., Gorman, J.M., Fyer, A.J., Campeas, R., Levin, A., Davien, S., Klein, D.F. (1985). Psychopharmacological treatment of Social Phobia. *Psychopharmacological Bulletin*; 21: 610-614.
- Lightowler, S., Kennett, G.A., Williamson, I.J., Blackburn, T.P., Tulloch, I.F. (1994). Anxiolytic-like effect of paroxetine in a rat social interaction test. *Pharmacol Biochem Behav.*; 49 (2): 281-5.
- Liston, C., Matalon, S., Hare, T.A., Davidson, M.C., Casey, B.J. (2006). Anterior cingulate and posterior parietal cortices are sensitive to dissociable forms of conflict in a task-switching paradigm. *Neuron*; 50(4): 643-53.
- Liu, Y., Yu, C., Liang, M., Li, J., Tian, L., Zhou, Y., et al. (2007). Whole brain functional connectivity in the early blind. *Brain: A Journal of Neurology*, 130(Pt 8), 2085-2096.

- Lorberbaum, J.P., Kose, S., Johnson, M.R., Arana, G.W., Sullivan, L.K., Hamner, M.B., Ballenger, J.C., Lydiard, R.B., Brodrick, P.S., Bohning, D.E., George, M.S. (2004). Neural correlates of speech anticipatory anxiety in generalized social phobia. *Neuroreport*;15: 2701-5.
- Lowe, M.J., Dzemidzic, M., Lurito, J.T., Mathews, V.P., Phillips, M.D. (2000). Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico-cortical connections. *Neuroimage*; 12(5):582–7.
- Lowe, M.J., Mock, B.J., Sorenson, J.A. (1998). Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *Neuroimage*; 7(2):119–32.
- Lowe, M.J., Phillips, M.D., Lurito, J.T., Mattson, D., Dzemidzic, M., Mathews, V.P. (2002). Multiple sclerosis: low-frequency temporal blood oxygen level-dependent fluctuations indicate reduced functional connectivity initial results. *Radiology*; 224(1):184–92.
- Maddock, R.J., Buonocore, M.H., Kile, S.J., Garrett, A.S. (2003). Brain regions showing increased activation by threat-related words in panic disorder. *Neuroreport*; 14(3): 325-8.
- Mancini, C. et al. (1996). A high-risk pilot study of the children of adults with social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psych.*; 35: 1511–1517.
- Marks, I.M. (1970). The classification of phobic disorders. *Br J Psychiatry*; 116: 377- 386.
- Marks, I.M., Gelder, M.G. (1966). Different age of onset in varieties of phobia. *Am J Psychiatry*; 123: 218-221.
- Mathews, A., MacLeod, C. (1994). Cognitive approaches to emotion and emotional disorders. *Annu Rev Psychol.*; 45: 25-50.
- Mayleben, M., Gariépy, J., Tancer, M., Petitto, J.M., Cairns, R.B., Lewis, M.H. (1992). Genetic differences in social behaviour; neurobiological mechanisms in a mouse model. *Biol Psychiatry*; 31 (suppl): 216A.
- Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houde, O., Crivello, F., Joliot, M., Petit, L., Tzourio-Mazoyer, N. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res Bull.*; 54:287–298.
- McKiernan, K.A., Kaufman, J.N., Kucera-Thompson, J., Binder, J.R. (2003). A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *J Cogn Neurosci.*; 15:394–408.
- Mikkelsen, E.J., Deltor, J., Cohen, D.J. (1981). School avoidance and social phobia triggered by haloperidol in patients with Tourette's Syndrome. *Am J Psychiatry*; 138: 1572–1576.

- Mineka, S., Zinbarg, R. (1995). Conditioning and ethological models of social phobia. In Heimberg, Liebowitz, Hope, Scheneier (Eds.) *Social Phobia: Diagnosis, Assessment and Treatment*. New York: The Guilford Press, 134-162.
- Mohlman J, Carmin CN, Price RB (2006). Jumping to interpretations: social anxiety disorder and the identification of emotional facial expressions. *Behav Res Ther.* 2007 Mar;45(3):591-9. Apr 27.
- Morgan, V.L., Price, R.R. (2004). The effect of sensorimotor activation on functional connectivity mapping with MRI. *Magn Reson Imaging*; 22(8):1069–75.
- Moscovitch, M., Winocur, G. & Behrmann, M. (1997). What is special about face recognition? Nineteen experiments on a person with visual object agnosia and dyslexia but normal face recognition. *Journal of Cognitive Neuroscience*; 9(5):555- 604.
- Nelson, E.C., Grant, J.D., Bucholz, K.K., Glowinski, A., Madden, P.A.F., Reich, W., Heath, A.C. (2000). Social phobia in a population-based female adolescent twin sample: Co morbidity and associated suicide-related symptoms. *Psychol Med*; 30: 797–804.
- Newton, A., Morgan, V.L., Gore, J.C. (2007). Task Demand Induced Modulation of Steady State Functional Connectivity to Primary Motor Cortex. *Human Brain Mapping*; 28:663–672.
- Obrig, H., Neufang, M., Wenzel, R., Kohl, M., Steinbrink, J., Einhaupl, K., Villringer, A. (2000). Spontaneous low frequency oscillations of cerebral hemodynamics and metabolism in human adults. *Neuroimage*; 12(6):623–39.
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*; 87(24):9868–72.
- Ost, L.G. (1985). Ways of acquiring phobias and outcome of behavioral treatments. *Beh Res Ther*; 23: 683-689.
- Papp, L.A., Gorman, J.M., Liebowitz, M.R., Fyer, A.J., Cohen, B., Klein, D.F. (1988). Epinephrine infusions in patients with social phobia. *Am J Psychiatry*; 145 (6): 733-6.
- Peltier, S.J., Noll, D.C. (2002). T(2)(*) dependence of low frequency functional connectivity. *Neuroimage*; 16(4):985–92.
- Perrett DI, Smith PA, Potter DD, Mistlin AJ, Head AS, Milner AD, Jeeves MA.(1984) Neurones responsive to faces in the temporal cortex: studies of functional organization, sensitivity to identity and relation to perception. *Hum. Neurobiol.* 3, 197–208
- Phan, K.L., Fitzgerald, D.A., Nathan, P.J., Tancer, M.E. (2006). Association between amygdala hyperactivity to harsh faces and severity of social anxiety in generalized social phobia. *Biol Psychiatry*; 59(5): 424-9.
- Philippot, P., Douilliez, C. (2005). Social phobics do not misinterpret facial expression of emotion. *Behav Res Ther.*; 43 (5): 639-52.

- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*; 54 (5): 515-28.
- Phillips, M.L., Young, A.W., Senior, C., Brammer, M., Andrew, C., Calder, A.J., et al. (1997). A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 389:495-498.
- Pietrini, P., Furey, M.L., Guazzelli, M. (1999). In vivo biochemistry of the brain in understanding human cognition and emotions: towards a molecular psychology. *Brain Res Bull*.; 50 (5-6): 417-8.
- Puce, A., Allison, T., McCarthy, G. (1999). Electrophysiological studies of human face perception. III: Effects of top-down processing on face-specific potentials. *Cereb Cortex*; 9 (5): 445-58.
- Quigley, M., Cordes, D., Wendt, G., Turski, P., Moritz, C., Haughton, V., Meyerand, M.E. (2001). Effect of focal and nonfocal cerebral lesions on functional connectivity studied with MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*; 22(2):294-300.
- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*; 98(2):676-82.
- Rainville, P. (2002). Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr Opin Neurobiol*.; 12(2): 195-204
- Rauch S.L., Whalen P.J., Shin L.M., McInerney S.C., Macklin M.L., Lasko N.B., Orr S.P., Pitman R.K. (2000). Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry*; 47(9):769-76.
- Reiter, S.R., Pollack, M.H., Rosenbaum, J.F., Cohen, L.S. (1990). Clonazepam for the treatment of social phobia. *J Clin Psychiatry*; 51 (11): 470-2. Richard, I.H. (2005). Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol*.; 96: 42- 55.
- Rogers, B.P., Morgan, V.L., Newton, A.T., Gore, J.C. (2007). Assessing Functional Connectivity in the Human Brain by fMRI. *Magn Reson Imaging*. Dec;25(10):1347- 57. Epub 2007 May 11.
- Saxe, R., Moran, J. M., Scholz, J., & Gabrieli, J. (2006). Overlapping and nonoverlapping brain regions for theory of mind and self reflection in individual subjects. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 1(3), 229-234.
- Schneier, F.R. et al. (2002). The social anxiety spectrum. *Psychiatr Clin North Am*.; 25 (4): 757-74.
- Sheline, Y., Barch, D., Price, J., Rundle, M., Vaishnavi, S., Snyder, A., et al. (2009). The default mode network and self-referential processes in depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(6), 1942- 1947.

- Shulman, G.L., Fiez, J.A., Corbetta, M., Buckner, R.L., Miezin, F.M., Raichle, M.E., Petersen, S.E. (1997). *J.Cognit.Neurosci.*; 9:648–663.
- Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, R.E. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, CA.
- Spurr, J. M., & Stopa, L. (2002). Self-focused attention in social phobia and social anxiety. *Clinical Psychology Review*, 22(7), 947-975.
- Stein M.B., Tancer M.E., Uhde T.W. (1992) Heart rate and plasma norepinephrine responsivity to orthostatic challenge in anxiety disorders. Comparison of patients with panic disorder and social phobia and normal control subjects. *Arch Gen Psychiatry*. Apr; 49(4):311-7.
- Stein, M.B., Goldin, P.R., Sareen, J., Zorrilla, L.T., Brown, G.G. (2002). Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry*; 59: 1027-34.
- Stein, M.B., Heuser, I.J., Juncos, J.L., Uhde, T.W. (1990). Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am J Psychiatry*; 147 (2): 217-20.
- Stein, T., Moritz, C., Quigley, M., Cordes, D., Haughton, V., Meyerand, E. (2000). Functional connectivity in the thalamus and hippocampus studied with functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.*; 21(8):1397–401.
- Straube, T., Kolassa, I., Glauer, M., Mentzel, H., & Miltner, W. H. R. (2004). Effect of task conditions on brain responses to threatening faces in social phobics: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry*, 56(12), 921-930.
- Sugase, Y., Yamane, S., Ueno, S., Kawano, K. (1999). Global and fine information coded by single neurons in the temporal visual cortex. *Nature*; 400 (6747): 869-73.
- Talairach, J., Tournoux, P. (1988). *Coplanar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. New York: Thieme Medical.
- Tancer, M.E. (1993b). Neurobiology of social phobia. *J Clin Psychiatry*; 54: 26–30.
- Tian, L.X., Jiang, T.Z., Wang, Y.F., Zang, Y.F., He, Y., Liang, M., Sui, M.Q., Cao, Q.J., Hu, S.Y., Peng, M. (2006). Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience Letters*; 400(1-2):39–43.
- Tiihonen, J., Kuikka, J., Bergstrom, K., Lepola, U., Koponen, H., Leinonen, E. (1997). Dopamine reuptake site densities in patients with social phobia. *Am J Psychiatry*; 154: 239–242.
- Todorov, A., Gobbini, M.I., Evans, K.K., Haxby, J.V. (2007). Spontaneous retrieval of affective person knowledge in face perception. *Neuropsychologia*; 7;45(1):163-73.

- Tranel, D., Damasio, A. & Damasio, H. (1988). Intact recognition of facial expression, gender, and age in patients with impaired recognition of face identity. *Neurology*; 38: 690-696.
- Twentyman, C.T., McFall, R.M. (1975). Behavioral training of social skills in shy males. *J Consult Clin Psychol.*; 43 (3): 384-95.
- Valentine, T. (1988). Upside-down faces: A review of the effect of inversion upon face recognition. *British Journal of Psychology*; 79, 474-491.
- Vincent, J. L., Kahn, I., Snyder, A. Z., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2008). Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 100(6), 3328-3342.
- Waites, A.B., Briellmann, R.S., Saling, M.M., Abbott, D.F., Jackson, G.D. (2006). Functional connectivity networks are disrupted in left temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.*; 59(2):335–43.
- Wang, L., Zang, Y.F., He, Y., Liang, M., Zhang, X.Q., Tian, L.X., Wu, T., Jiang, T.Z., Li, K.C. (2006). Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: Evidence from resting state fMRI. *Neuroimage*; 31(2):496–504.
- Watson, J.B., Rayner, R. (1920). Conditioned emotional reaction. *Journal of experimental Psychology*; 3: 1-14.
- Whalley, H.C., Simonotto, E., Marshall, I., Owens, D.G., Goddard, N.H., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M. (2005). Functional disconnectivity in subjects at high genetic risk of schizophrenia. *Brain*; 128(Pt 9):2097–108.
- Wicker, B., Keysers, C., Plailly, J., Royet, J.P., Gallese, V., Rizzolatti, G. (2003). Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust, *Neuron*; 40 655–664.
- Wittchen, H.U., Fehm, L. (2001). Epidemiology, patterns of comorbidity, and associated disabilities of social phobia. *Psychiatr Clin North Am.*; 24 (4): 617-41.
- Xiong, J., Parsons, L.M., Gao, J.H., Fox, P.T. (1999). Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images. *Hum Brain Mapp.*; 8(2-3):151–6.
- Yin, R. (1969). Looking at upside-down faces. *Journal of Experimental Psychology*; 81:141-185.
- Young, A., Hellawell, D., Van De Wal, C. & Johnson, M. (1996). Facial expression processing after amygdalotomy. *Neuropsychologia*; 34(1): 31-39.
- Young, A., McWeeny, K., Hay, D. & Ellis, A. (1986). Matching familiar and unfamiliar faces on identity and expression. *Psychological Research*; 48:63-68.

Young, A.W. and De Haan, E.H.F. (1988). Boundaries of covert recognition in prosopagnosia. *Cognit. Neuropsychol.*; 5:317-336.

Zhao, X.H., Wang, P.J., Li, C.B., Hu, Z.H., Xi, Q., Wu, W.Y., Tang, X.W. (2007). Altered default mode network activity in patient with anxiety disorders: an fMRI study. *Eur J Radiol. Sep*; 63(3):373-8.