

DALLO STUDIO SULL'ESTINZIONE DELLA PAURA VERSO UNA TERAPIA DELL' ESPOSIZIONE PERSONALIZZATA. PIONIERISTICHE CONSIDERAZIONI

Emiliano Toso

Aca.B.S. - Academy of Behavioural Sciences Scuola di Psicoterapia dello Sviluppo e Adolescenza

Corrispondenza

E-mail: emiliano_toso@yahoo.it

Riassunto

Grazie ai recenti e numerosi progressi raggiunti dalla complessa scienza dell'estinzione della paura oggi sappiamo che l'efficacia della terapia di esposizione (che ne rappresenta la sua applicazione clinica) non sarebbe dovuta alla cancellazione dei ricordi eccitatori, come si credeva in passato, ma alla formazione di nuove memorie inibitorie. Emerge, da questo nuovo modello concettuale, che il punto debole della terapia, ossia il ritorno della paura, sarebbe dovuto principalmente ad una determinata fragilità intrinseca al processo di estinzione, ossia la sua dipendenza al contesto. Sono state sviluppate dunque specifiche strategie comportamentali capaci di compensare gli effetti del rinnovo del contesto (ossia il ritorno della paura quando l'esposizione avviene in ambienti diversi) e facilitare il recupero della memoria inibitoria. Al fine di massimizzare la terapia di esposizione, le evidenze scientifiche stanno suggerendo, inoltre, la presenza di un ulteriore aspetto da prendere in considerazione, ossia le specifiche differenze individuali che possono influenzare i risultati del trattamento. Tali disuguaglianze, che rappresentano una dimensione del tutto estrinseca al processo di estinzione, sarebbero dovute ad aspetti di natura biologica (ad es. genetici e ormonali), psicologica (ad es. tratti ansiosi o scarsa motivazione al trattamento) e ambientale (ad es. ansia nel terapeuta o dei famigliari). Tutte queste evidenze suggeriscono la necessità di un nuovo modo di fare esposizione che tenga conto, oltre che dei limiti facenti parte all'estinzione stessa, anche delle differenze individuali in tale processo. Alla luce delle nuove scoperte, non solo non è più possibile pertanto continuare a ragionare in termini di sola abituaione e/o ristrutturazione del "set cognitivo" del paziente e non è nemmeno più ragionevole utilizzare un approccio standard (seppur evidence based) uguale per tutti i pazienti. L' articolo intende fornire utili spunti di osservazione per una futura messa a punto di una terapia di esposizione sempre più personalizzata ed efficace.

Parole chiave: estinzione della paura, memorie inibitorie, evidence based, terapia di esposizione personalizzata

FROM THE STUDY ON THE EXTINCTION OF FEAR TO A PERSONALIZED EXPOSURE THERAPY. PIONEERING CONSIDERATIONS

Abstract

Thanks to the latest progress in the complex science of fear extinction, we know now that the efficacy of exposure therapy (which represents its clinical application) would not be due to the deletion of excitatory memories, as it was previously believed, rather to the formation of new inhibitory memories. It emerges, from

DOI: 10.36131/COGNCL20220106

RICEVUTO IL 5 APRILE 2022, ACCETTATO IL 17 LUGLIO 2022

this new conceptual model, that the weak point of the therapy, namely the return of fear, would be mainly due to a certain intrinsic fragility of the extinction process, that is its dependence on the context. Therefore, targeted behavioural strategies have been developed to compensate for the renewal of the context and facilitate the recovery of the inhibitory memory. In order to maximize exposure therapy, scientific evidence is also suggesting the presence of an additional element to be taken into consideration: the differences in how patients respond to the therapy. These variations, which represent a completely extrinsic dimension to the extinction process, would be due to biological (e.g. genetic and hormonal), psychological (e.g. anxious traits or poor /lack of motivation for treatment) and environmental (e.g. anxiety in the therapist or family members). This evidence suggests the need for a new way of practising exposure that should incorporate, in addition to the limits that are inherent to the extinction itself, also the individual differences involved in the process. In light of these findings, it is therefore no longer possible to continue to think in terms of mere habituation to and/or restructuring of the patient's "cognitive set" and it is no longer sensible to apply a standard approach (albeit evidence based) that is the same for all patients. The article intends to provide useful insights for the future development of an increasingly personalized and effective exposure therapy.

Key words: fear extinction, inhibitory memories, evidence based, personalized exposure therapy

Introduzione

Per terapia di esposizione s'intende il ripetuto confronto con stimoli (di per sé innocui) che provocano molta paura e che vengono, dunque, tendenzialmente evitati. Essa rappresenta un pilastro della terapia cognitivo – comportamentale sin dal suo inizio, dimostrando di essere una strategia efficace per il trattamento dei disturbi d'ansia (Hofmann & Smits, 2008; Norton & Price, 2007). La nostra comprensione dei meccanismi responsabili alla base della terapia espositiva si è evoluta nel tempo portando a nuovi approcci concettuali ed operativi. Oggi, rispetto al passato, opinione maggiormente condivisa (Ledoux, 2016; Craske et al., 2014) è quella che la terapia non comporta una vera e propria cancellazione della memoria eccitatoria di paura, ma contrariamente determina, la formazione di un nuovo apprendimento che va' ad interferire con quello originario di minaccia e con la sua espressione: dunque un apprendimento "antagonista e inibitorio". L'apprendimento inibitorio o di estinzione (SC - no SI) risulta essere un apprendimento fragile rispetto a quello attivante di paura (SC - SI) e per tale motivo quest'ultimo tenderebbe a primeggiare. Si tratta di una debolezza intrinseca al processo di estinzione stesso, la cui causa è dovuta principalmente al fatto che la memoria inibitoria, a differenza della memoria di paura, presenta una specifica dipendenza dal contesto in cui viene a formarsi. Questa specificità dipende dall'azione dell'ippocampo il quale, durante il sistematico confronto con SC, codifica tale memoria per quel determinato contesto spazio/tempo (Bouton et al., 2006). Oltre a tali novità, la scienza dell'estinzione sta sempre più evidenziando l'esistenza di una notevole variabilità interindividuale nella risposta all'intervento di esposizione (Fucich et al., 2016). Tali disuguaglianze, rappresentano una dimensione del tutto esterna al processo di estinzione e sarebbero dovute ad aspetti di natura biologica (ad es. genetici e ormonali), psicologica (ad es. tratti ansiosi o scarsa motivazione al trattamento) e ambientale (ad es. ansia nel terapeuta o nei famigliari). Tutte queste scoperte suggeriscono così la necessità di un nuovo modo di fare esposizione che tenga conto, oltre che del reale meccanismo di apprendimento inibitorio (e dei suoi limiti intrinseci), anche delle numerose differenze individuali in tale meccanismo. In altre parole, non è più possibile continuare a ragionare in termini di sola abitudine e/o ristrutturazione del "set cognitivo" del paziente e non è nemmeno più ragionevole utilizzare un approccio standard (seppur evidence based) uguale per tutti i pazienti. In relazione agli

aspetti intrinseci ed estrinseci recentemente individuati nell'estinzione (altri emergeranno nel prossimo futuro), serve un approccio che consideri ogni singola persona come un'entità molto più complessa e diversificata rispetto a come si è soliti fare, permettendo così di creare un profilo diagnostico e terapeutico su misura.

Dall'abituazione all'apprendimento inibitorio. Una nuova concettualizzazione dell'estinzione della paura

Oggi la nuova concezione dell'esposizione non considera più la riduzione della paura (all'interno di una seduta oppure tra una seduta e l'altra) come indice di successo terapeutico, analogamente al passato (Foa & McNally, 1996), ma contempla unicamente il processo di formazione, consolidamento e recuperabilità del nuovo apprendimento, ottenuto grazie al sistematico confronto con lo SC in assenza di SI (Craske et al., 2008). A sostegno delle origini e sviluppi di tale ipotesi occorre, innanzitutto, citare le osservazioni di Michelle Craske e collaboratori (2014) i quali hanno portato a concludere, innanzitutto, che la memoria originaria di paura rimarrebbe indelebile conservando tutta la sua forza espressiva anche dopo la terapia espositiva e, in secondo luogo, che l'abituazione non ne rappresenta il meccanismo terapeutico primario. Gli stessi risultati e conclusioni derivano anche dalla sperimentazione animale (Vervliet et al., 2013). Numerosi studi sui ratti effettuati negli ultimi due decenni, infatti, rilevano come la paura condizionata tenda a tornare facilmente dopo l'estinzione, sia in termini di "recupero spontaneo" (gli effetti dell'estinzione tendono a dissolversi col tempo), di "riconoscimento" (l'esposizione al contesto in cui si è verificato il condizionamento è sufficiente a rilanciare l'associazione SC – SI), di "reintegrazione" (la riesposizione allo SI può invertire gli effetti dell'estinzione) e inversione indotta dallo "stress" (esperienze stressanti o dolorose, completamente estranee all'apprendimento di minaccia originario, possono annullare gli effetti dell'estinzione e ripristinare le risposte di paura). Sulla base di tutte queste osservazioni, relative al recupero di minacce estinte, Bouton (1993) ha ipotizzato che, dopo un processo di estinzione, lo SC possieda due significati: eccitatorio originale (SC – SI) e inibitorio aggiuntivo (SC – no SI). Questo starebbe a dimostrare che, nonostante la diminuzione della paura, in assenza di SI, la memoria eccitatoria originaria rimarrebbe intatta e libera di esprimersi quando appunto le condizioni ne favoriscono il recupero. Anche la ricerca sui meccanismi neurali sottostanti l'estinzione della paura ha dimostrato di supportare il modello inibitorio proposto (LeDoux, 2016) permettendo di comprendere meglio i motivi del ritorno della paura. Innanzitutto, recenti scoperte nel campo della neurobiologia hanno dimostrato che non solo la memoria di paura una volta appresa e consolidata, rimane indelebile nell'amigdala (LeDoux, 1989), ma anche che l'estinzione agisce creando una nuova memoria competitiva e inibitoria (memoria di estinzione) forgiandola in una nuova sede del cervello. Nello specifico la corteccia prefrontale ventromediale o PFCvm, durante l'esposizione ripetuta allo SC, modula il processo di estinzione inibendo l'espressione dell'amigdala e rafforzando al contempo le sinapsi di recente attivazione presenti sui neuroni nel circuito nervoso. I nuovi schemi di connessioni sinaptiche, tra i vari neuroni, diventano così la nuova memoria competitiva (**figura 1**). Come è stato descritto in recenti lavori (Ledoux, 2016; Craske et al., 2014) l'apprendimento di estinzione dipende da un errore di predizione: una mancata corrispondenza tra le aspettative e le esperienze (Rescorla & Wagner, 1972). La creazione di situazioni di esposizione in cui vi sia uno squilibrio maggiore dovrebbe quindi migliorare il risultato terapeutico. Secondo Rescorla (2006) in assenza di sorpresa non si verifica alcun nuovo apprendimento e quanto più l'aspettativa può essere violata dall'esperienza,

dove avviene il nuovo apprendimento inibitorio e codificandolo su di esso (Lonsdorf et al., 2014). In questo modo, solo ed esclusivamente per quell'unico ambito, la nuova memoria inibitoria potrà essere recuperata e inibire quella di paura. Questa specificità contestuale limita enormemente gli effetti dell'estinzione e i benefici della terapia di esposizione. La memoria di paura, infatti, non presenta la stessa specificità e può così, generalizzandosi rapidamente in più contesti, essere recuperata molto facilmente. Ad oggi i principali interventi proposti per far fronte a tale fragilità interna al processo estintivo e favorire il recupero della memoria inibitoria sono le seguenti tre strategie comportamentali: 1) l'uso di contesti multipli; 2) gli spunti di recupero; 3) l'umore positivo.

Contesti multipli

Il cambiamento del contesto, dopo completa estinzione, tende a comportare il ritorno della paura nei confronti dello stimolo temuto (Mystkowski et al., 2002). Questo sarebbe dovuto al fatto che l'apprendimento inibitorio, codificato per lo specifico contesto durante l'esposizione, non viene riconosciuto e recuperato se il contesto cambia durante un nuovo confronto con SC. Per ovviare a tale ostacolo le sedute di terapia espositiva dovrebbero essere eseguite in ambienti diversi come, ad esempio, da soli o in compagnia, nello studio del terapeuta e in luoghi differenti, variando le ore del giorno o i giorni della settimana. Inoltre, tenendo conto che anche lo stato interno del paziente rappresenta un determinato ambiente, ad esempio i livelli di paura o di umore (Kirkanski et al., 2012, Culver et al., 2012), l'esposizione dovrebbe essere eseguita variandolo il più possibile. L'esposizione svolta in contesti multipli ha dimostrato in studi sugli animali (Gunther et al., 1998) e sugli umani (Bandarian-Balooch et al., 2015) di compensare il rinnovo del contesto, facilitando il recupero della memoria.

Spunti di recupero

Una strategia dimostratasi efficace per contrastare gli effetti del rinnovamento contestuale (ossia del cambiamento dell'ambiente dov'è possibile esporsi allo stimolo ansiogeno) e migliorare il recupero dell'apprendimento d'estinzione con gli animali (Brooks & Bouton, 1994) è quella di includere spunti di recupero dell'associazione SC – no SI, durante il training di estinzione. Per spunti di recupero si intende qualunque stimolo, presente durante la formazione di un nuovo apprendimento di estinzione, capace di rievocare in seguito quanto appreso essendo a esso associato. Queste forme di "promemoria", usate durante la terapia di esposizione (Vansteenwegen et al., 2006; Dibbets & Maes, 2011), hanno dimostrato la loro utilità, nel recuperare le memorie inibitorie, anche nell'uomo. In tal caso gli spunti di recupero possono essere di due tipi: 1) stimoli esterni (ad esempio un braccialetto di gomma); 2) stimoli interni (come ad esempio la rappresentazione mentale della sessione espositiva). Gli spunti di recupero differiscono dagli stimoli/comportamenti protettivi in quanto i primi riducono la paura recuperando l'apprendimento inibitorio, mentre i secondi agiscono ostacolando direttamente l'insorgenza di SI (Craske et al., 2014). Per esempio, nel caso della paura di parlare in pubblico, l'utilizzo di un braccialetto, durante le sedute di terapia di esposizione, può agire come spunto di recupero se indossato durante un successivo discorso in pubblico mentre, il non guardare negli occhi le persone, potrebbero agire come uno stimolo di sicurezza. Tuttavia, un rischio relativo agli spunti di recupero, durante la terapia di esposizione, è che essi possono acquisire un valore inibitorio e diventare un segnale di sicurezza (Dibbets et al., 2008) e per tale motivo dovrebbero essere usati con moderazione.

Umore positivo

Sebbene la risposta condizionata di paura diminuisca grazie all'esposizione, la "valenza negativa" (acquisita) dello SC tende a rimanere tale. In altre parole, la sgradevolezza sviluppata nei confronti dello stimolo minaccioso, è un apprendimento più resistente all'estinzione rispetto alla risposta eccitatoria nei confronti dello stesso stimolo (Dirikx et al., 2004; Hermans et al., 2002). Si tratta di un aspetto per nulla considerato in passato e che di recente ha iniziato a essere preso in seria considerazione. È stato dimostrato, infatti, che maggiore è la valenza negativa dello SC (dopo la terapia espositiva), più elevata sarà la risposta di paura alla reintegrazione (Zbozinek & Craske, 2017). In altre parole, il permanere di un'elevata valenza negativa nei confronti di SC, è un indice predittivo del ripristino/recupero dell'apprendimento eccitatorio rispetto a quello inibitorio. A tal proposito, diversi studi su umani (Zbozinek et al., 2017), suggeriscono che l'aumento dell'umore positivo (positive affect), durante la procedura espositiva, porta a un incremento della valenza positiva dello SC, favorendo un miglior recupero della memoria inibitoria e, quindi, un minore ritorno della paura al variare del contesto e al reintegro. Al fine di indurre umore positivo è stata dimostrata l'utilità di metodi (da usare poco prima di esporsi) come, ad esempio, guardare un film umoristico (Gross e Levenson, 1995) e/o l'utilizzo di immagini positive (Holmes et al., 2006). Ulteriori strategie per indurre un umore positivo, nel momento in cui gli individui con disturbi d'ansia si espongono a ciò che temono, sono ancora da valutare (Craske et al., 2018). La strategia di migliorare l'umore potrebbe sembrare in contraddizione con quanto detto riguardo il violare le aspettative. In effetti essa può fungere da evento distrattore, alla pari di altri stimoli protettivi, riducendo così la minacciosità dello stimolo temuto. Evidentemente gli effetti positivi, che il buon umore comporta sulla formazione, consolidamento e recupero della memoria inibitoria, giustificano l'esclusivo suo utilizzo anche se questo potrebbe ridurre l'errore predittivo durante l'esposizione (Toso, 2020).

“Aspetti estrinseci” all'estinzione e risvolti clinici

Oltre ad aspetti intrinseci al processo di estinzione della paura la ricerca sta facendo luce, anche sulla presenza di modalità di risposta differenti nei soggetti sottoposti a ripetuto confronto con stimoli eccitatori. Tali disuguaglianze, che rappresentano una dimensione del tutto estrinseca al processo estintivo, possono rappresentare ulteriori punti deboli durante la terapia e devono essere presi in seria considerazione. Le differenze sarebbero dovute ad aspetti di natura biologica (ad es. età, sesso), psicologica (ad es. tratti ansiosi, capacità nella gestione dello stress) e ambientale (ansia nel terapeuta e/o nei famigliari). Questo campo di indagine, in rapida crescita, è di grande interesse in quanto può servire come potenziale “moderatore” per massimizzare i risultati del trattamento espositivo. Le osservazioni suggeriscono, infatti, che un nuovo modo di fare esposizione, capace di tener conto oltre che dell'estinzione stessa (e dei suoi limiti intrinseci) anche delle differenze individuali in tale processo, darà risultati clinici migliori.

Fattori genetici

La genetica gioca un ruolo sicuro nello sviluppo dei disordini d'ansia ed è altrettanto certo che anche la risposta alla terapia di esposizione sia influenzata da fattori genetici. I polimorfismi genetici, all'interno del sistema serotoninergico (5-HT), ad esempio, sono candidati particolarmente promettenti per questi studi a causa del coinvolgimento cruciale della 5-HT nello sviluppo ed estinzione di disturbi d'ansia (Bauer, 2015; Willadsen et al., 2021). Sono stati

identificati diversi polimorfismi genetici noti per spiegare la variabilità nella neurotrasmissione serotonergica presinaptica. Uno dei più noti è la regione polimorfica legata al gene trasportatore della serotonina (5-HTTLPR), con una variante corta (S-allele, comprendente 14 copie di una ripetizione di coppia di basi 20-23) e una variante lunga (L-allele, comprendente 16 copie). L'allele S è stato correlato a una ridotta ricaptazione della 5-HT presinaptica e a risposte neurali più forti (ad esempio, nell'amigdala) verso gli stimoli emotivi (Canli et al., 2006; Hariri et al., 2002). Diversi studi clinici (Bryant et al., 2010; Knuts et al., 2014), finalizzati a valutare la misura in cui l'allele a bassa espressione del promotore del gene trasportatore della serotonina predice una migliore risposta alla terapia di esposizione, hanno mostrato una risposta più favorevole due settimane dopo il trattamento, rispetto ai controlli. Sulla scia di questi primi studi genetici Lonsdorf e collaboratori (2010) hanno dimostrato che la capacità di estinguere le risposte di paura apprese è associata a un polimorfismo genetico funzionale (COMTval158met) nel gene *COMT* (Catechol-O-Methyltransferase). Le ricerche effettuate, sia in ambito sperimentale che clinico, presentano prove che i soggetti con il genotipo COMTval158met met/met presentano resistenza all'estinzione (Lonsdorf et al., 2009) e possono trarre meno profitto dai metodi di trattamento espositivi rispetto ai pazienti portatori di almeno un val-allele (val/val + val/met). Shi e collaboratori, ancor più recentemente (2018) hanno studiato il ruolo di un comune polimorfismo a singolo nucleotide di β_2 -gene del recettore adrenergico (ADRB2) nell'estinzione della memoria di paura. Novantuno partecipanti di sesso maschile sono stati esposti a un condizionamento della paura pavloviana e le loro risposte alla paura sono state valutate dalla risposta di conduttanza cutanea. I partecipanti sono stati genotipizzati per un polimorfismo (rs2400207) situato all'interno della regione promotrice dell'ADRB2 umano. Le differenze tra i genotipi sono state osservate nel test di richiamo della memoria di estinzione. In particolare, i portatori di A-allele di rs2400707 hanno mostrato una conservazione migliore della memoria di estinzione sostenendo così che il coinvolgimento del sistema noradrenergico e la variabilità genetica in questo sistema possono essere alla base delle differenze individuali nel trattamento espositivo. Tutti questi risultati rappresentano i primi lavori di analisi delle differenze nell'assetto genetico in relazione al processo di estinzione della paura e possono essere importanti clinicamente. Essi infatti suggeriscono che la "terapia genetica" (ossia la predizione della risposta alla terapia di esposizione partendo dall'assetto genetico) può avere il potenziale per informare le scelte terapeutiche (in certi casi, infatti, la terapia espositiva risulta più indicata di altri dov'è possibile intervenire in altro modo).

Sesso

È abitudine pensare all'esposizione riferendosi agli studi di estinzione su animali maschi. Sia nella ricerca umana che in quella animale, la maggior parte di ciò che abbiamo imparato su tale processo, infatti, è acquisito da studi sul cervello maschile. Ciò è piuttosto sorprendente dato che la prevalenza dei disturbi d'ansia è due volte più alta nelle donne (McManus et al., 2016). Negli ultimi anni, questo pregiudizio nella ricerca ha iniziato a cambiare e ora più studi si concentrano sulle differenze di sesso nel processo di estinzione (Velasco et al., 2019; Glover et al., 2015). Nel complesso, questi risultati mostrano repertori di estinzione divergenti tra maschi e femmine in particolare al richiamo della memoria di estinzione (Tryon et al., 2021). Le evidenze traslazionali iniziano a stabilire un ruolo fondamentale dell'estradiolo (E2) nel rapporto modulatore tra PFCvm e amigdala quando si richiama tale memoria (Zeidan et al., 2011). Recenti scoperte nei ratti femmina (Graham & Daher, 2016; Gruene et al., 2015) e donne (Graham & Milad,

2013; Hwang et al., 2015;) sottoposti/e a estinzione durante la fase ad alto estradiolo del rispettivo ciclo estrale/mestruale, hanno mostrato un forte richiamo di tale apprendimento. Le donne sottoposte a training di estinzione, invece, durante la fase intermedia dei loro cicli mestruali (quindi con bassi livelli di E2) hanno evidenziato minor richiamo dell'apprendimento inibitorio ottenuto. Sempre su questa linea di ricerca la somministrazione di estradiolo esogeno (Graham & Daher, 2016; Graham & Milad, 2013) o di agonisti del recettore degli estrogeni (Graham & Milad 2013; Milad et al., 2010) ha favorito l'aumento del richiamo dell'estinzione, mentre i contraccettivi ormonali, che riducono i livelli sierici di estradiolo (Li & Graham, 2016; Wegerer et al., 2014) o gli antagonisti del recettore degli estrogeni (Milad et al., 2009) hanno comportato un minor richiamo di estinzione. Infine, alcuni studi (Macbeth & Luine, 2010; Milligan-Saville & Graham, 2016; Pawluski et al., 2016; Workman et al., 2012) hanno evidenziato che la maternità, caratterizzata da ampi cambiamenti endocrinologici, comporta alterazioni (nel senso di un miglioramento) nell'estinzione della paura anche molto tempo dopo che i picchi ormonali della gravidanza e dell'allattamento sono diminuiti. Questi risultati evidenziano la necessità di incorporare sia lo stato ormonale (e l'uso di contraccettivi) che quello riproduttivo come fattori importanti negli attuali modelli di estinzione della paura. Includere il sesso come variabile nel processo/terapia di estinzione/esposizione sta dando, da una parte una migliore comprensione dei meccanismi sottostanti (sia delineando l'influenza degli ormoni sessuali, sia rivelando diversi modelli di connettività cerebrale) e dall'altra sostiene e favorisce un tipo di trattamento personalizzato. Forse, far eseguire compiti di esposizione quando i livelli di estrogeni sono più alti (ciclo medio/tardivo) risulterebbe più utile. Inoltre, anche il passaggio da un contraccettivo ormonale a un contraccettivo non ormonale potrebbe aumentare l'effetto della terapia espositiva.

Età

Diversi studi di neuroimaging sulla regolazione delle emozioni in bambini e adolescenti, evidenziano che le strutture subcorticali a maturazione precoce (cioè, amigdala e ippocampo) sono iperattive, mentre quelle a maturazione tardiva (cioè la corteccia prefrontale) sono ipoattive (Casey et al., 2000; Somerville et al., 2010). Tali studi suggeriscono, dunque, che in età evolutiva (in particolar modo nei soggetti più giovani) un limite della terapia di esposizione sarebbe da attribuire principalmente alla presenza di menomazioni nell'estinzione della paura, prevalentemente caratterizzate da immaturità delle strutture neurologiche sottostanti oltre che ad una maggior difficoltà nel gestire la frustrazione (McGuire et al., 2019). Per queste ragioni, l'utilizzo del trattamento espositivo con giovani pazienti necessita di alcuni adattamenti (Toso, 2021). Innanzitutto serve una maggior gradualità iniziale necessaria per far acquisire familiarità da una parte nei confronti delle situazioni ansiogene e dall'altra con le proprie capacità di fronteggiamento. Solo dopo una prima fase di esposizione graduata, le esposizioni vanno progettate al fine di favorire marcate violazioni delle aspettative. Tale obiettivo richiede, da parte del paziente, la capacità di individuare chiaramente gli indicatori oggettivi che dimostrino che il risultato si sia verificato o meno. A seconda dell'età, però, questa abilità potrebbe rivelarsi più o meno presente. Può essere, infatti, che un bambino piccolo oppure l'adolescente con difficoltà di comprensione non siano in grado di identificare ed esplicitare chiaramente i risultati temuti durante le sessioni. È consigliabile quindi aiutare i giovani pazienti nel definirli con molta attenzione e chiarezza, sia prima che dopo ogni esposizione (“cosa temi possa accadere?”, “è avvenuto ciò che temevi?”, “come fai a saperlo?”). Interessante considerare, infine, a proposito dei relativi genitori, che una loro costante presenza durante le esposizioni può fungere da contesto e pertanto risulta ragionevole ridurla.

Stato del microbiota intestinale

Il microbiota è l'insieme dei microrganismi (principalmente batteri) che convivono nell'organismo umano senza danneggiarlo. Nell'intestino troviamo il microbiota intestinale, appunto, considerato il più 'ricco' e importante. L'intestino, al giorno d'oggi, viene considerato come un secondo cervello, questo perché si è scoperto che al suo interno si trovano all'incirca 100 milioni di neuroni che comunicano bidirezionalmente con il sistema nervoso centrale (Belkaid & Hand, 2014). È interessante notare che il 95% della serotonina (neurotrasmettitore attivo nel processo di estinzione) viene prodotta dalle cellule enterocromaffini che sono distribuite lungo la mucosa intestinale. Partendo da queste premesse, la comunità scientifica ha iniziato a chiedersi se si possa riscontrare qualche relazione tra il microbiota, i neuroni intestinali e l'estinzione della paura. In un recente studio pubblicato sulla rivista *Nature* e intitolato: "The microbiota regulate neuronal function and fear extinction learning" (Chu et al., 2019) si descrive un esperimento condotto in laboratorio su alcuni topi. Gli autori hanno sottoposto prima a condizionamento alla paura e poi ad estinzione topi privi di germi (cioè animali deprivati del microbioma), trattati con antibiotici (cioè animali con microbioma drasticamente ridotto) e controllo (cioè animali con un microbioma pienamente funzionante). Ciò che hanno potuto osservare i ricercatori è stato che nei topi dei due gruppi con microbiota alterato, sono comparse alterazioni dei neuroni e delle cellule gliali nella corteccia prefrontale mediale compromettendo l'estinzione della paura condizionata rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, tali effetti sono scomparsi ristabilendo il microbiota armonico precedente. In uno studio più recente tali risultati sono stati ulteriormente confermati dimostrando che uno specifico trattamento con probiotici promuove l'estinzione della paura e ne ostacola il ritorno (Xiaoyu et al., 2021). In entrambe le ricerche gli studiosi hanno scoperto che all'interno della PFCvm, i geni correlati a diverse funzioni come la plasticità delle sinapsi e l'attività neuronale erano meno espressi negli animali con microbiomi impoveriti. Regolandone l'espressione genetica, il microbioma intestinale influenzerebbe dunque lo sviluppo e la morfologia delle cellule nervose in quella regione. Questi interessanti risultati indicano che la capacità di un animale di estinguere la paura non dipende solo dai cambiamenti all'interno del cervello e porta gli abitanti invisibili dell'intestino sotto i riflettori come modulatori chiave di quel processo. Tali ricerche sono di rilevanza clinica poiché anche gli esseri umani hanno il microbiota. Insieme, questi dati indicano che l'apprendimento dell'estinzione della paura richiede di tener conto dello specifico stato del microbiota intestinale del paziente e suggeriscono l'integrazione sapiente con probiotici (ed eventualmente anche di una dieta personalizzata) nel caso di disbiosi intestinale. Una maggiore attenzione e cura rispetto a questa popolazione di batteri sta aprendo una nuova strada da percorrere a possibili interventi facilitanti la terapia di esposizione nell'uomo.

Consumo calorico

Studi sugli animali e sull'uomo (Huang et al., 2016; Le Shi et al., 2018) hanno dimostrato che la restrizione calorica riesce a migliorare il mantenimento dell'estinzione della paura, ostacolando il ritorno di tale emozione eccitatoria anche in seguito a situazioni stressanti. La principale spiegazione di tale effetto è che il digiuno influirebbe sul trasporto di ormoni legati all'appetito, come la grelina e l'orexina (Kojima et al., 1999; Schwartz, 1998). Questi ormoni, infatti, svolgono un ruolo importante nella regolazione della plasticità sinaptica nelle strutture neurali coinvolte durante il processo di estinzione (Ghersis et al., 2015; Verma et al.,

2016). A sostegno di tali osservazioni altri studi mettono in evidenza (Fornaio et al., 2017; Vega – Torress et al., 2020) come, il consumo di una dieta obesogena, durante l'adolescenza, comporta un profondo impatto nella maturazione dei neurocircuiti alla base della regolazione della paura. Le implicazioni di questa ricerca sono significative in quanto identificano potenziali biomarcatori di rischio per la psicopatologia nella crescente popolazione obesa e pongono le basi per interventi preventivi che prendano in considerazione la dieta. Considerare l'utilizzo di una restrizione alimentare controllata, anche se a breve termine (da implementare cioè in prossimità di un training di estinzione/terapia di esposizione), potrebbe essere di supporto alla terapia di esposizione. Sarebbe interessante dunque che, studi future, chiarissero ulteriormente il coinvolgimento di specifiche regioni cerebrali durante il digiuno estendendo la procedura alle popolazioni cliniche, individuando le modalità adeguate di restrizione.

Attività fisica

Un fattore oramai noto per le sue capacità nel migliorare molti processi di apprendimento (Cassilhas et al., 2016; Prakash et al., 2015) e che potrebbe potenzialmente modulare l'apprendimento di estinzione della paura è l'attività fisica. Un'interessante scoperta però, coerente in più esperimenti (Greenwood et al., 2009), è che l'esercizio fisico volontario e ripetuto per un periodo di diverse settimane (dunque abitudinario), non facilita l'estinzione della paura. Questo sorprendente fallimento avverrebbe nonostante il fatto che tale pratica durevole aumenti i fattori di plasticità implicati nell'apprendimento e nella memoria, incluso il fattore neurotrofico cerebrale (Chen & Russo-Neustadt, 2009) in regioni del cervello che si ritiene siano fondamentali per l'estinzione della paura, come l'ippocampo, l'amigdala e la corteccia prefrontale. L'inefficacia nel potenziare l'estinzione da parte di un esercizio sistematico potrebbe essere, molto probabilmente, dovuta al rafforzamento della memoria di paura (Falls et al., 2010; Tanner et al., 2018). Sembra invece, che una sola sessione limitata di esercizio fisico moderato (Crombie et al., 2021; Moya et al., 2020), eseguita durante o immediatamente dopo una seduta di esposizione, possa migliorare il processo di estinzione, e parrebbe farlo più marcatamente nei maschi (Bouchet et al., 2017). Questa interessante specificità quantitativa (una sola sessione di esercizio fisico) e temporale (a ridosso del confronto con lo SC) potrebbe rappresentare un aspetto positivo da un punto di vista clinico, in quanto, una pratica circoscritta risulta senza dubbio più fattibile ed accettabile (Hogg et al., 2014; Van Roie et al., 2015; Zuckoff, 2012). Allo stesso tempo tali osservazioni suggeriscono anche che chi fa abitualmente sport dovrebbe sospendere tale abitudine in prossimità della terapia per farlo solamente in concomitanza ad essa. Al fine di mettere a punto nuove strategie terapeutiche i futuri sforzi della ricerca dovrebbero comprendere meglio gli effetti di un esercizio fisico prossimi all'estinzione e il perché risultino dipendenti dal sesso dell'individuo.

Qualità del sonno

Una delle scoperte più importanti delle neuroscienze negli ultimi trent'anni è che il legame tra sonno e consolidamento dell'apprendimento è fondamentale. Il sonno non si caratterizza solo in un periodo di inattività o di pulizia dei rifiuti che il cervello ha accumulato durante il giorno ma, infatti, esso dimostra di possedere una propria specifica capacità nel potenziare il consolidamento mnestico in generale (Stickgold & Walker, 2005; Walker & Stickgold, 2004). Quando un ratto dorme, i neuroni dell'ippocampo riproducono, spesso a velocità accelerata, le

sequenze di attività che ha vissuto da sveglio. Questo lavoro, che si estende fino alla corteccia, si ripete centinaia di volte durante la notte. Al risveglio l'apprendimento del giorno precedente è così meglio consolidato e automatizzato. Lo stesso fenomeno è stato dimostrato anche negli esseri umani (Horikawa et al., 2013; Jiang et al., 2017). Sulla scia di queste evidenze scientifiche, diverse ricerche di laboratorio sui ratti (Fu et al., 2007; Silvestri, 2005) e sull'uomo (Kim, 2017; Pace-Schott et al., 2016) hanno dimostrato che il sonno è importante anche nello specifico processo di estinzione della paura e nella terapia di esposizione. Non è necessaria un'intera notte, basterebbe qualche ora di sonno. Un semplice "sonnellino", dopo una sessione di esposizione, migliora gli effetti, potenziando il consolidamento del nuovo apprendimento (Pace-Schott et al., 2018). Sempre in linea con tali osservazioni è quindi ragionevole considerare anche la qualità del sonno nel paziente come è stato fatto in vari studi (Dutcher et al., 2021). Il sonno dovrebbe essere ben valutato in fase di assessment e nel caso di particolari disordini, essi dovrebbero essere affrontati e risolti, per massimizzare l'intervento espositivo.

Ansia di tratto

Le persone tendenzialmente più ansiose mostrano deficit nei meccanismi ritenuti centrali per l'apprendimento di estinzione e nei relativi meccanismi di regolazione neurale sottostanti (Craske et al., 2012; Indovina et al., 2011; Jovanovic et al., 2010; Milad et al., 2013). Tali lacune potrebbero non solo contribuire alla scarsa risposta durante la terapia di esposizione (Arch & Craske, 2009), favorendo il ritorno della paura (Craske & Mistkowski, 2006), ma anche rappresentare un fattore di rischio per l'acquisizione e il mantenimento di disturbi d'ansia (vedi Craske et al., 2008). I principali deficit nell'apprendimento inibitorio sono (Grupe & Nitschke, 2013): 1) Una marcata ipervigilanza, ossia un aumento della sensibilità al rilevamento delle minacce, in casi estremi quasi tutto può essere minaccioso. La tendenza a vedere come minaccia anche stimoli benigni è indicata con il termine "bias interpretativo" e la si ritrova nei soggetti ansiosi (McTeague et al., 2011; Mineka et al., 2012); 2) Una ridotta capacità di discriminare fra minaccia e sicurezza (Jovanovic & Norholm, 2011; Maren et al., 2013). La conseguenza dell'incapacità del cervello di compiere questa distinzione è, infatti, la compromissione dell'estinzione; 3) Un'esagerata intolleranza all'incertezza nei confronti delle minacce, soprattutto se risulta incerto il loro effettivo verificarsi o il momento in cui esse cesseranno (Whiting et al., 2014; Reuther et al., 2013); 4) Una maggior tendenza all'evitamento dello SC, azione che ostacola la capacità di imparare che lo stimolo è sicuro. Per quanto riguarda invece la "regolazione neurale inibitoria" la ricerca ha dimostrato che nei pazienti ansiosi una specifica e significativa "disregolazione" dei circuiti fra la corteccia prefrontale e l'amigdala agisce ostacolando la formazione di una memoria di estinzione (Duvarci & Paré, 2014; Milad & Quirk, 2012). L'evidenza, dunque, suggerisce che l'estinzione è mediata dall'apprendimento/regolazione inibitoria e che gli individui tendenzialmente ansiosi hanno deficit in tali processi. Date queste premesse è comprensibile l'enorme valore clinico che deriva dall'ottimizzare l'apprendimento inibitorio e la sottostante regolazione neurale, durante la terapia di esposizione. Questo, infatti migliorerebbe sia l'efficacia del trattamento e compenserebbe, al contempo, i deficit costituzionali nel paziente ansioso. A tal proposito sono state proposte specifiche tecniche comportamentali che si sono dimostrate molto utili per esempio l'utilizzo di apposite tabelle di registrazione, finalizzate a favorire l'attenzione tanto allo SC quanto al mancato verificarsi dello SI, e l'etichettamento delle emozioni (Craske et al., 2014; Toso et al., 2016; Toso, 2021).

Tempi di abituação

Il fenomeno dell'abituação si riferisce al decremento che si ha nella risposta a un determinato stimolo qualora tale stimolo venga presentato ripetutamente. È un meccanismo di trasparente significato adattativo; protegge l'individuo da una attivazione eccessiva dispendiosa e non necessaria (Sanavio, 1998). L'importanza funzionale dell'abituação sta nel fatto che essa consente all'organismo di ignorare quegli stimoli (ad esempio uno SC eccitatorio) che l'esperienza ha dimostrato essere irrilevanti, per concentrare l'attenzione su stimoli interessanti o nuovi. Si ha, infatti, abituação quando i neuroni dell'attenzione cessano di funzionare nei confronti di un dato stimolo anche se quest'ultimo rimane invariato (Ramaswami, 2014). È questo il meccanismo principale considerato, sino ad oggi, alla base del funzionamento della terapia di esposizione (Foa & McNally, 1996; Lader & Matthews, 1968). Le differenze individuali nell'abituação, che compaiono già nell'infanzia (Snyder & Keil, 2008), sono state proposte per spiegare le differenze individuali nell'insorgenza di diversi disordini d'ansia (Avery et al., 2016; Clauss & Blackford, 2012). La curva di abituação varia al variare di più parametri, un primo del tutto dipendente dallo stimolo (tanto più lo stimolo è forte, tanto meno accelerata è la curva di abituação), il secondo dovuto invece a caratteristiche peculiari dell'organismo (l'abituação è tanto meno accelerata quanto più elevato è il livello di arousal). Date queste premesse e considerando il processo di abituação come un ostacolo all'apprendimento inibitorio è ragionevole preferire soggetti con un elevato arousal e quindi una tendenza all'abituação più lenta oppure, in caso contrario, l'esecuzione di esposizioni a stimoli forti in grado di mantenere livelli di arousal più elevati. A tal proposito Rescorla (2006) ha proposto una procedura che permetta, mediante esposizione sequenziale e combinata a vari SC (predittivi lo stesso SI), un costante mantenimento delle aspettative da violare (strategia definita estinzione approfondita) oppure, sempre al fine di ostacolare l'abituação, esercizi di esposizione che prevedono casuali abbinamenti tra SC e SI (estinzione rinforzata occasionalmente). Entrambe queste strategie, finalizzate a massimizzare l'errore di predizione, comprese anche quelle che prevedono la variabilità dello stimolo (Kircanski et al., 2012; Lang & Craske, 2000), mantenendo elevato il livello d'ansia, hanno dimostrato di ridurre il successivo recupero della paura durante i test di verifica sugli animali (Vervliet et al., 2007) e sull'uomo (Culver et al., 2015).

Uso di tranquillanti

La combinazione di terapia di esposizione e tranquillanti è una pratica comune in ambito clinico, questo nonostante l'assenza di prove sulla sua efficacia. La nuova prospettiva sul funzionamento dell'esposizione ha portato negli ultimi anni a prendere in seria considerazione la possibile influenza dell'utilizzo combinato con questa classe di psicofarmaci (Toso, 2021). Dalle indagini a disposizione sembrerebbe che l'esposizione sia efficace, comunque, da sola e che la combinazione mostri per lo più vantaggi modesti se non addirittura negativi. Gli autori che si sono dedicati alla ricerca (animale e umana) in questo settore, osservando che il farmaco sembrerebbe ostacolare in vari modi il processo di apprendimento inibitorio, tenderebbero a concludere le loro ricerche esprimendo una certa perplessità sull'uso combinato di benzodiazepine e processo di estinzione/esposizione consigliandone la sospensione in pazienti che ne fanno uso. Relativamente alle fobie, ad esempio, in un suo articolo dal titolo "Behaviour therapy and benzodiazepine: allies or antagonists?", Wardle (1990) ha concluso ritenendo che il farmaco possa interferire negativamente sugli effetti della terapia espositiva. Successivamente altri studi hanno confermato

queste conclusioni (Bouton et al., 1990; Coldwell et al., 2007). Osservazioni simili sono state fatte nei confronti di altri disturbi come, ad esempio, il disturbo da stress post traumatico (Guina et al., 2015) e il disturbo di panico (Lee et al., 2006). Rispetto a tali considerazioni, occorre evidenziare anche, però, che l'“uso sequenziale” e non combinato, di benzodiazepine ed esposizione (prima una e poi l'altra) non sembra portare ad alcuna interferenza negativa sull'efficacia clinica della terapia psicologica (Hart et al., 2014). Tali farmaci, quindi, se usati nei modi e tempi adeguati, mostrano una certa efficacia per la terapia di esposizione: possono, infatti, favorire un minimo di sollievo iniziale aumentando la “compliance” dei pazienti.

Gestione dello stress

Oggi sappiamo che esperienze stressanti o dolorose, completamente estranee all'apprendimento di minaccia originario, possono annullare gli effetti dell'estinzione e ripristinare le risposte di paura anche dopo una terapia di esposizione terminata con successo (inversione indotta da stress). Per esempio, l'ossessione di poter far del male a un proprio caro, in una paziente con DOC, potrebbe ritornare a causa di problemi al lavoro, oppure in seguito alla notizia di tradimento del coniuge. Si ritiene che tale inversione sia dovuta al fatto che gli eventi stressanti inducono, tramite il sistema ipofisi-surrene, il rilascio di cortisolo, un ormone che ha effetti negativi nel recupero delle memorie di estinzione. Così, lo stesso fattore, necessario per indurre l'estinzione può ostacolarne la comparsa, ossia il suo recupero (Merz et al., 2018). Gli ormoni rilasciati durante lo stress, infatti, hanno effetti complessi e talvolta opposti in diverse fasi dell'apprendimento (acquisizione, consolidamento, recupero del ricordo). Uno stress relativamente elevato può quindi essere dannoso o d'aiuto, a seconda della fase di apprendimento in cui si verifica (Rodrigues et al., 2009). Al fine di massimizzare la terapia occorre, dunque, valutare adeguatamente le abilità in possesso del paziente, con le quali egli fa fronte a eventuali situazioni o stimoli stressanti. Tali capacità possono essere rappresentate da caratteristiche fisiche, attitudini, interessi, abilità di problem solving o sociali. Altre forze da considerare, a tal proposito, comprendono alcune caratteristiche cognitive come la flessibilità, l'abilità di defusione dai propri pensieri, le capacità metacognitive e così via. L'individuazione dell'inadeguatezza o dell'assenza di una o più di queste abilità dovrebbe essere presa in seria considerazione e comportare un opportuno intervento per ristrutturarle, rinforzarle o costruirle di “sana pianta” durante o a conclusione del trattamento espositivo. Questo favorirà il “predominio” delle nuove memorie inibitorie rispetto a quelle eccitatorie.

Motivazione

Un modello particolarmente utile di come si verifichi il cambiamento motivazionale è stato elaborato dagli psicologi James Prochaska e Carlo DiClemente (1982). La “ruota del cambiamento”, derivata da tale modello, contiene diversi stadi di “disposizione al cambiamento” in cui si può trovare il paziente: si ritiene così che l'impegno o meno nell'uso di una particolare terapia (come quella di esposizione), dipenda dallo stadio in cui si trova quest'ultimo. Alcuni stadi sono più favorevoli al cambiamento, altri decisamente no. Questo modello implica, quindi, che un terapeuta dovrebbe innanzitutto capire in quale fase si trova il paziente e assumere di conseguenza differenti approcci con quest'ultimo per “portarlo” allo stadio più adatto. Il primo stadio è definito della “precontemplazione”. È una fase nella quale il paziente non contempla neppure il fatto di avere un problema (ne è ignaro) e quindi la necessità di cambiare non viene

presa in considerazione. Prescrivere la terapia di esposizione in questo stadio è un grave errore e sarebbe controproducente. Bensì, una persona che si trova nella “precontemplazione” ha bisogno di informazioni e di feedback che accrescano la consapevolezza del problema. Il secondo è lo stadio della “contemplazione”. La contemplazione è una fase in cui il paziente è abbastanza aperto alle considerazioni critiche sul suo comportamento (ad esempio sull’evitare) ma allo stesso tempo è anche la fase in cui aspetta un’informazione decisiva per impegnarsi a cambiare. Occorre considerare il fatto che tale ambivalenza mantiene talvolta la contemplazione in una condizione cronica risultando estremamente frustrante. Benché il contemplatore, per un verso, prenda in considerazione il cambiamento, la contemplazione rimane un’ipotesi e non è uno stadio in cui esista un vero impegno a cambiare. Quindi, anche in questa fase, è particolarmente importante usare caute strategie di motivazione invece di applicare programmi di esposizione ad alta intensità (verrebbero sistematicamente ignorati o genererebbero probabilmente resistenza). Le adeguate informazioni e gli incentivi a cambiare sono elementi importanti per aiutare i contemplatori. Il terzo stadio è definito dalla “determinazione”. Esso è caratterizzato da un chiaro desiderio di agire per cambiare e il paziente appare pronto a impegnarsi nell’azione. Questo è il momento perfetto per prescrivere l’esposizione. Lo stadio della determinazione deve essere pensato comunque: (Miller & Rollnick, 1994, p. 30) “come una finestra di opportunità che resta aperta per un certo periodo”. Il quarto stadio è quello dell’“azione”. In questa fase il paziente è determinato ad agire e si impegna a farlo se sa come. L’obiettivo di questo stadio è aiutare l’assistito a compiere i passi necessari per il cambiamento, sostenendolo, supervisionandolo e rinforzandolo nel modo più consono durante le varie esposizioni. Infine nella fase di “mantenimento”. la sfida è di prevenire ricadute. Il terapeuta, in questa fase, deve aiutare il paziente a utilizzare strategie che le impediscano. Un terapeuta potrà dunque facilitare al massimo l’efficacia della terapia di esposizione se conosce in quale stadio motivazionale si trova il paziente e sa come raggiungere quello appropriato.

Ansia del terapeuta

In una recente ricerca Levita e collaboratori (2016) hanno studiato l’associazione tra l’ansia provata dai terapeuti e l’implementazione di tecniche espositive. I risultati dello studio hanno evidenziato come la rigorosa somministrazione dei protocolli di esposizione fosse ostacolata dall’ansia dei clinici medesimi. La presenza di ansia elevata comporta, a detta degli autori, due atteggiamenti clinici errati. Da una parte, la tendenza al non utilizzo della tecnica espositiva (vengono infatti preferite vie di cura alternative, meno ansiogene, ma sicuramente non elettive per lo specifico disturbo) e, dall’altra, il suo maldestro utilizzo. Il terapeuta ansioso tende, infatti, a scegliere esercizi di esposizione meno intensi, riducendo drasticamente ed erroneamente l’aspettativa di minaccia. Lo studio di Levita e collaboratori oltre a suffragare, in modo sostanziale, le prove già esistenti che l’ansia del terapeuta ostacola l’utilizzo della terapia di esposizione (ad esempio, Harned et al., 2013), al contempo, mettono in luce come possa essere rilevante che la gestione di tale ostacolo debba essere affrontata.

Ansia dei familiari

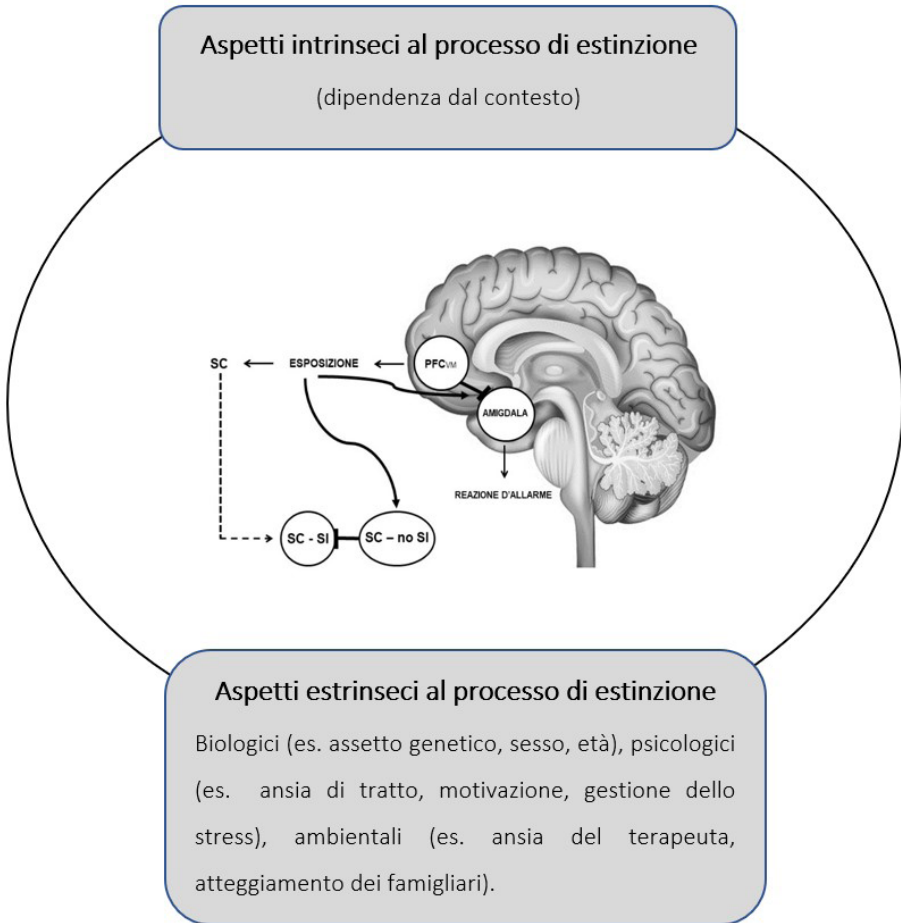
È importante considerare il coinvolgimento dei familiari nella progettazione ed esecuzione delle esposizioni. Un comportamento opportuno prevede il non assecondare le ansie del paziente ma, spesso, le cose non vanno in questo modo e alcuni parenti, spinti dalle loro paure, fanno

di tutto per ridurre l'intensità delle esposizioni. Il loro atteggiamento, in tal caso, risulta essere troppo protettivo, riducendo l'aspettativa di minaccia a discapito del meccanismo centrale alla base del processo di estinzione ossia l'errore predittivo. Tali considerazioni valgono soprattutto per i pazienti più giovani, tendenzialmente percepiti come troppo fragili per sopportare gli esercizi espositivi. Prima di iniziare un trattamento, dunque, è importante valutare l'atteggiamento del familiare e, nel caso ce ne sia bisogno, fornirgli un'adeguata psico-educazione (Toso, 2021). Come suggerito dai principali esperti (Craske et al., 2014), la psico-educazione dovrebbe includere prevalentemente una discussione sulla natura dell'apprendimento associativo e sul ruolo dell'evitamento e dei comportamenti protettivi nei disturbi d'ansia.

Verso una terapia di esposizione su misura

Dalla scienza dell'estinzione sta emergendo che durante il sistematico confronto con uno SC eccitatorio, l'innesco del processo di estinzione e la conseguente formazione, consolidamento e recupero di una memoria inibitoria dipendono oltre che da processi intrinseci al processo stesso, anche da specifiche differenze tra un individuo e l'altro (**figura 2**). Dato che, la psicologia clinica per definizione, consiste in un insieme di conoscenze, di principi e di tecniche che emanano dalla psicologia sperimentale e dalle neuroscienze connesse, disporre, oggi, di queste importanti nuove informazioni e non considerarle nell'implementazione della terapia di esposizione significa procedere in una maniera clinicamente errata. Tale errore dovrebbe essere considerato grave anche se, comunque, l'intervento espositivo "classico" continua a risultare di dimostrata efficacia nel migliorare le condizioni del paziente. L'obiettivo clinico, infatti, non dovrebbe essere solamente quello di migliorare un particolare stato di sofferenza ma ottenere, per quanto possibile, la completa guarigione. Accontentarsi di rendere migliore o risanare parzialmente uno stato di salute mentale, è infatti un obiettivo rischioso in quanto mantiene comunque il paziente in una posizione a rischio di ricaduta. Ecco allora che personalizzare il trattamento, tenendo conto delle diverse variabili in gioco, potrebbe finalmente rendere attuabile una definitiva ripresa. Le nuove conoscenze emergenti infatti ci permettono di avere una struttura sempre più precisa del soggetto e su di essa costruire una valutazione e quindi una terapia espositiva unica, mettendo a punto specifici accorgimenti e sviluppando, se è il caso, opportuni moduli di intervento a supporto del trattamento principale. Per fare solo alcuni esempi, un paziente con un assetto genetico sfavorevole (che presenta cioè allele ad alta espressione del promotore del gene trasportatore della serotonina) ha il potenziale per informare la scelta terapeutica di non usare la terapia comportamentale (in questo caso infatti l'esposizione è meno indicata) ma di optare per un tipo di intervento con antidepressivi (più indicato). Nel caso, invece, di una paziente di sesso femminile, far eseguire compiti di esposizione quando i livelli di estrogeni sono più alti (ciclo medio e tardivo) risulterebbe maggiormente indicato. Continuando, nel caso di un paziente molto giovane, considerando l'imaturità delle sue strutture neurologiche sottostanti all'estinzione, la terapia di esposizione necessiterebbe di numerosi accorgimenti, da una maggior gradualità iniziale, a sessioni più brevi con adeguate pause e sistematici rinforzi (Toso, 2021). Infine, sempre ai fini esemplificativi, nel caso di un paziente che lamenta sintomi di disbiosi intestinale, prima di un training di esposizione, ragionevole e utile sarebbe l'intervento propedeutico con opportuni probiotici e/o cambio della dieta. Al fine di massimizzare il trattamento tutti questi accorgimenti dovranno diventare una prassi che porterà, da una parte, a dover articolare sapientemente l'intervento clinico e, dall'altra, a coinvolgere nuove e varie figure professionali (es. genetista, ginecologo, dietologo, ecc).

Figura. 2. Al centro il nuovo meccanismo ritenuto alla base del processo di estinzione della paura (apprendimento inibitorio). Nella parte sopra il limite intrinseco al processo di estinzione stesso (dipendenza dal contesto). Nella parte sotto i principali fattori individuali capaci di modulare il processo di estinzione (biologici, psicologici e ambientali)



Personalizzare per superare i limiti di una terapia espositiva evidence based

La terapia di esposizione è un trattamento evidence based, ossia fondato sui risultati degli studi di efficacia. I protocolli di trattamento espositivo sono basati sulle evidenze permettendo di dare delle indicazioni (linee guida) precise al clinico, e meno male che ci sono! Essi, però

presentano dei limiti significativi che devono essere intelligentemente considerati e affrontati. Le evidenze scientifiche, infatti, dimostrano sì l'efficacia (o meno) di uno specifico trattamento per determinati disturbi, ma si tratta di studi che prendono in considerazione un intervento standardizzato per una categoria omogenea di soggetti. In realtà, non si dovrebbe dimenticare che la clinica è molto diversa dalla ricerca e che vi sono molte più differenze che somiglianze nei pazienti. Purtroppo, invece, la tendenza è proprio questa e così, succede che, ad esempio, nel caso di una paziente donna che fa uso di benzodiazepine, la scarsa efficacia di un trattamento espositivo per la cura del suo disturbo di panico potrebbe essere considerata erroneamente come la prova che non si tratta di panico ma di qualche altro problema, per cui la terapia di esposizione risulta essere un trattamento controindicato. In altre parole, il non considerare le differenze individuali (in questo caso l'uso di un farmaco specifico), capaci di interferire con il processo di estinzione porta, erroneamente, ad attribuire il ridotto funzionamento della terapia ad aspetti fuorvianti come, ad esempio, una diagnosi errata. Usando le parole di Hegel, i clinici presentano spesso e purtroppo la seguente credenza: "Se la teoria non si accorda con i fatti, tanto peggio per i fatti". Tali bias cognitivi rappresentano tutt'ora una dinamica frequente e un marcato punto debole della clinica evidence based. Una terapia personalizzata risulta essere un approccio che permette di superare tali limiti, considerando ogni singola persona come un'entità complessa che non può ridursi ingenuamente a una semplice diagnosi e ad un intervento standard, seppur di dimostrata efficacia, ma che deve essere definita grazie a tutte quelle informazioni individuali (genetica, età, sesso, tratti d'ansia, motivazione ecc.) che permettono di creare un profilo su misura della condizione patologica che l'ha colpita. Riprendendo il caso della paziente con panico sopra citata, il tutto equivale ad uscire dal riduttivo schema "disturbo di panico uguale intervento di esposizione" per arrivare a prendere in considerazione tutte le conosciute differenze individuali (in questo caso l'uso del farmaco) che possono interferire positivamente e/o negativamente sul processo di estinzione. Probabilmente, considerare l'effetto negativo della benzodiazepina sul processo di estinzione e, quindi, programmarne la sospensione, potrebbe favorire l'effetto della terapia.

Una terapia di esposizione personalizzata necessita di figure professionali diverse

Una visione più attiva e articolata di un processo all'apparenza semplice, quale è l'esposizione comportamentale, rende imperativa la collaborazione tra diverse figure professionali. Tale cooperazione è senza dubbio fondamentale per permettere di creare un progetto terapeutico "su misura" per ogni paziente. Nella pratica clinica un certo tipo di collaborazione tra terapeuta e medico (in genere) è sempre stata applicata sino ad oggi. Si tratta però di un contributo che, alla luce delle conoscenze attuali sul processo di estinzione, risulta essere eseguito con modalità alquanto ingenua e superficiale, caratterizzata da errori e mancanze sulle quali non si può più sorvolare. Per fare un esempio, la logica semplicistica del 1+1 (esposizione + benzodiazepine), sostenuta dall'evidenza che entrambe le terapie sono efficaci nel ridurre l'ansia, risulta ora fuorviante ed errata in quanto sappiamo che il farmaco in vari modi ostacola il processo di estinzione. Una collaborazione di questo tipo dovrà quindi cessare e lasciare spazio a professionisti aggiornati e preparati sul processo di estinzione, in grado di sfruttare le differenze individuali con le loro specifiche competenze al fine di massimizzare il trattamento. Tale rinnovato supporto collaborativo potrebbe derivare, per fare alcuni esempi, dalle seguenti figure:

- Esperto per un'approfondita valutazione dello stato di salute fisica del paziente. La presenza di alcune condizioni mediche, infatti, è controindicata per la terapia di esposizione;

- Esperto in grado di identificare diversi polimorfismi genetici noti per la loro influenza sul processo di estinzione della paura. Essi possono avere il potenziale per informare le scelte terapeutiche (in certi casi, infatti, la terapia espositiva risulta più indicata di altri dov'è possibile intervenire in altro modo);
- Esperto che garantisca l'apporto di competenze professionali preziose riguardo lo stato ormonale e la gestione di contraccettivi nelle pazienti di sesso femminile;
- Esperto che gestisca la somministrazione dei tranquillanti considerando i relativi vantaggi (ad esempio quello di favorire la compliance) e svantaggi (ostacolare il processo di estinzione);
- Esperto per l'utilizzo dei "cognitive enhancers" ossia farmaci in grado di potenziare la formazione, il consolidamento ed il recupero di memorie di estinzione (Hofmann et al., 2015);
- Esperto sull'utilizzo di tecniche/tecnologie di stimolazione cerebrale in grado di potenziare la formazione, il consolidamento ed il recupero di memorie di estinzione (stimolazione magnetica transcranica, stimolazione cerebrale profonda, stimolazione elettrica transcranica, stimolazione del nervo vago);
- Esperto che garantisca una buona qualità del sonno a supporto del processo di consolidamento della memoria di estinzione;
- Esperto che, nel caso di disbiosi intestinale, sappia consigliare sapientemente probiotici adeguati e/o prescrivere una dieta appropriata.

Purtroppo, nonostante l'evidenza dei dati consigli questa intelligente integrazione, un tale intervento appare ancora lontano. È quindi auspicabile, per il prossimo futuro, un maggior dialogo e sinergia fra le numerose discipline, magari a partire da un propedeutico aggiornamento sul processo di estinzione della paura e quindi sui risvolti nella clinica.

Conclusioni

Grazie ai recenti e molteplici progressi raggiunti dalla complessa scienza dell'estinzione della paura, sta emergendo l'esigenza di un trattamento espositivo che tenga conto, oltre che del reale meccanismo di apprendimento inibitorio e del suo limite intrinseco (la dipendenza dal contesto), anche delle numerose differenze individuali in tale processo. Una simile prospettiva non solo permetterà di migliorare la nostra comprensione della paura e della sua estinzione, ma contribuirà allo sviluppo di interventi terapeutici su misura e più efficaci. Parlare oggi di psicoterapia di esposizione personalizzata tuttavia appare ancora prematuro. Molte delle possibili nuove modalità di applicazione sono complesse e per certi aspetti alcune di esse risultano ancora difficili da immaginare applicate alla pratica clinica quotidiana. Nel prossimo futuro c'è bisogno, innanzitutto, di un adeguato aggiornamento dei terapeuti sui processi di estinzione della paura e sui relativi risvolti in ambito clinico. In secondo luogo avremmo bisogno di una maggior attenzione nella raccolta di informazioni durante la fase di assessment, a partire dall'assetto genetico del paziente per arrivare all'ansia presente nel terapeuta. Infine sarà necessario articolare maggiormente la terapia arricchendola con adeguate strategie comportamentali, biologiche o di neuromodulazione. Il tutto dovrà prevedere una adeguata collaborazione tra psicoterapeuta e altre figure professionali (mediche e non solo). Purtroppo, a tal proposito, nonostante l'abbondanza di dati a disposizione, una completa integrazione di diverse discipline con quelle psicologiche è ancora lontana. Eppure si muove, con persistenza e rigore, si muove.

Bibliografia

- Arch, J. J., & Craske, M. G. (2009). First-line treatment: a critical appraisal of cognitive behavioral therapy developments and alternatives. *Psychiatric Clinics of North America*, 32, 3, 525-547.
- Avery, S. N., VanDerKlok R. M., Heckers S., Blackford J. U. (2016). Impaired face recognition is associated with social inhibition. *Psychiatry Research*, 236, 53 - 7.
- Bandarian Balooch, S., Neumann, D., Boschen, M. J. (2015). Exposure treatment in multiple contexts attenuates return of fear via renewal in high spider fearful individuals. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 47, 138 - 144.
- Bauer, E. P. (2015). Serotonin in fear conditioning processes *Behavioural Brain Research*, 277, 68 -77.
- Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 157, 121 - 141.
- Bjork, R. A., & Bjork, E. L. (1992). A new theory of disuse and an old theory of stimulus fluctuation. In A. F. Healy, S. M. Kosslyn, R. M. Shiffrin (Eds.), *From Learning Processes to Cognitive Processes: Essays in Honor of William K. Estes*, (Vol. 2, pp. 35-67). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Bouchet, C. A., Lloyd, B. A., Loetz, E. C., Farmer, C. E., Ostrovskyy, M., Haddad, N., Foright, R. M., Greenwood, B. N. (2017). Acute exercise enhances the consolidation of fear extinction memory and reduces conditioned fear relapse in a sex-dependent manner. *Learning & Memory*, 24, 8, 358 - 368.
- Bouton, M. E. (1993). Context, time, and memory retrieval in the interference paradigms of Pavlovian learning. *Psychological Bulletin*, 114, 1, 80-99.
- Bouton, M. E., Kenney, F. A., Rosengard, C. (1990). State dependent fear extinction with 2 benzodiazepine tranquilizers. *Behavioural Neuroscience*, 104, 44 - 55.
- Bouton, M. E., Westbrook, R. F., Corcoran, K. A., Maren, S. (2006). Contextual and temporal modulation of extinction: behavioral and biological mechanisms. *Biological Psychiatry*, 60, 4, 352-60.
- Bryant, R. A., Felmingham, K. L., Falconer, E. M., Pe Benito, L., Dobson-Stone, C., et al. (2010) Preliminary evidence of the short allele of the serotonin transporter gene predicting poor response to cognitive behavior therapy in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 67, 1217-9.
- Brooks, D. C., & Bouton, M. E. (1994). A retrieval cue for extinction attenuates response recovery (renewal) caused by a return to the conditioning context. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 20, 4, 366-379.
- Canli, T., Qiu, M., Omura, K., Congdon, E., Haas, B. W., Amin, Z. et al (2006). Neural correlates of epigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103, 16033 -16038.
- Casey, B. J., Giedd, J. N., Thomas, K. M. (2000). Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biological Psychology*, 54, 1-3, 241 - 257.
- Cassilhas, R. C., Tufik, S., de Mello, M. T. (2016). Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. *Cellular and Molecular Life Science*, 73, 975 - 983.
- Chen, M. J., Russo-Neustadt, A. A. (2009). Running exercise-induced up-regulation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor is CREB-dependent. *Hippocampus*, 19, 962 - 972.
- Chu, C., Murdock, M. H., Jing, D., Won, T. H., Chung, H., Kressel, A. M., Rsava, T., Addorisio, M. E., Putzel, G. G., Zhou, L., Bessman, N. J., Yang, R., Moriyama, S., Parkhurst, C. N., Anfei, L., Meyer, H. C., Teng, F., Chavan, S. S., Tracey, K. J., Regev, A., Schroeder, H. C., Lee, F. S., Liston, C., Artis, D. (2019). The microbiota regulate neuronal function and fear extinction learning. *Nature*, 574, 7779, 543 - 548.
- Clauss, J. A., Blackford, J. U. (2012). Behavioral inhibition and risk for developing social anxiety disorder: a meta-analytic study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51, 1066 -75.
- Coldwell, S. E., Ihelm, F. H., Milgrom, P., Prall, C. W. Getz, T., Spadafora, A., Chiu, I. Y., Leroux, B. G. (2007). Combining alprazolam with systematic desensitization therapy for dental injection phobia. *Journal Anxiety Disorders*, 21, 7, 871 - 887.
- Craske, M. G., Hermans, D., Vansteenwegen, D. (2006). *Fear and Learning. From basic process to clinical implications*. American Psychological Association Books, Washington, DC.
- Craske, M. G., Hermans, D., Vervliet, B. (2018). State of the art and future directions for extinction as a translational model for fear and anxiety. *Philosophical Transactions B*, 373, 1742.
- Craske, M. G., Kircanski, K., Zelikowsky, M., Mystkowski, J., Chowdhury, N., Baker, A. (2008). Optimizing

- European Neuropsychopharmacology* 24, 8, 1222 - 1228.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth – hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402, 656 - 660.
- Lang, A. J., Craske, M. G., Bjork, R. A. (1999). Implications of a new theory of disuse for the treatment of emotional disorders. *Clinical Psychology: Science & Practice*, 6, 80 - 94.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155 - 184.
- LeDoux, J. (2016). *Ansia. Come il cervello ci aiuta a capirla*. Raffaello cortina editore, Milano.
- LeDoux, J. E., Romanski, L., Xagoraris, A. (1989). Indelebility of subcortical emotional memories. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1, 238 - 243.
- Lee, J. L., Milton, A. L., Everitt, B. J. (2006). Reconsolidation and extinction of conditioned fear: Inhibition and potentiation. *Journal Neuroscience*, 26, 10051- 10056.
- Levita, L., Salas, Duhne, P. G., Girling, C., Waller, G. (2016). *Facets of clinicians' anxiety and the delivery of cognitive behavioral therapy*. *Behaviour Research and Therapy*, 77, 157 - 161.
- Lonsdorf, T. B., Haaker, J., Kalisch, R. (2014). Long term expression of human contextual fear and extinction memories involves amygdala, hippocampus and ventromedial prefrontal cortex: a reinstatement Study in two independent samples. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, online publication. DOI 10.1093/scan/nsu018.
- Lonsdorf, T., Weike, A., Golkar, A., Schalling, M., Hamm, A., Ohman, A. (2010). Amygdala-Dependent Fear Conditioning in Humans is Modulated by the BDNFval66met Polymorphism. *Behavioral Neuroscience*, 124, 1, 9 - 15.
- Lonsdorf, T. B., Weike, A. I., Nikamo, P., Schalling, M., Hamm, A., Ohman, A. (2009). Genetic gating of human fear learning and extinction. *Psychological Science*, 20, 2, 198 - 206.
- Macbeth, A. H., & Luine, V. N. (2010). Changes in anxiety and cognition due to reproductive experience: a review of data from rodent and human mothers. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 34, 452 - 467.
- Maren, S., Phan, K. L., Liberzon, I. (2013). The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nature Reviews Neuroscience*, 14, 417 - 428.
- McGuire, J. F., & Storch, E. A. (2019). An inhibitory learning approach to cognitive behavior therapy for children and adolescents. *Cognitive and Behavior Practice*, 26, 1, 214 - 224.
- McManus, S., Bebbington, P., Jenkins, R., et al. (2016). Mental Health and Wellbeing in England: Adult Psychiatric Morbidity Survey, 2014.
- McTeague, L. M., Shumen, J. R., Wieser, J. R., Llang, P. J., Keil, A. (2011). Social vision: sustained perceptual enhancement of affective facial cues in social anxiety. *Neuroimage*, 54, 1615 - 1624.
- Merz, C. J., Hamacher-Dang, T. C., Stark, R., Wolf, O. T., Hermann, A. (2018). Neural underpinnings of cortisol effects on fear extinction. *Neuropsychopharmacology*, 43, 384 - 392.
- Milad, M. R., et al. (2005). Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102, 10.706 - 10.711.
- Milad, M. R., Furtak, S. C., Greenberg, J. L., Keshaviah, A., Im J. J., Falkenstein, M. J., Jenike, M., Rauch, S. L., Wilhelm, S. (2013). Deficits in conditioned fear extinction in obsessive - compulsive disorder and neurobiological changes in the fear circuit. *Journal of American Medical Association*, 70, 6, 608 - 618.
- Milad, M. R., Quirk, G. J. (2002). Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*, 420, 70 - 74.
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2012). Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Annual Review of Psychology*, 63, 129 - 151.
- Milad, M. R., Zeidan, M. A., Contero, A., Pitman, R. K., Klibanski, A., Rauch, S. L. et al. (2010). The influence of gonadal hormones on conditioned fear extinction in healthy humans. *Neuroscience*, 168, 652 - 658.
- Miller, W. R., & Rollnick, S. (1994). *Il colloquio di motivazione. Tecniche di counseling per problem di alcol e altre dipendenze*. Edizioni Erikson, Trento.
- Milligan-Saville, J. S., & Graham, B. M. (2016). Mothers do it differently: reproductive experience alters fear extinction in female rats and women. *Traslational Psychiatry*, 6, 10 e928.
- Mineka, S., Rafaeli, E., Yovel, I. (2012). Cognitive biases in emotional disorders: information processing and social cognitive perspectives. In Davidson R. J., et al. (a cura di), *Handbook of Affective Sciences*. Oxford

- inhibitory learning during exposure therapy. *Behaviour Research and Therapy*, 46, 1, 5-7.
- Craske, M. G., Liao, B., Brown, L., Vervliet, B. (2012). Role of inhibition in exposure therapy. *Journal of Experimental Psychopathology*, 3, 3, 322-345.
- Craske, M. G., & Mystkowski, J. (2006). Exposure therapy and extinction: Clinical studies. In MG Craske, Hermans, D., Vansteenwegen, D (2006). *Fear and Learning: Basic Science to Clinical Application*. APA Books, Washington, DC.
- Craske, M. G., Treanor, M., Conway, C., Zbozinek, T., Vervliet, B. (2014). Maximizing exposure therapy: an inhibitory learning approach. *Behaviour Research and Therapy*, 58, 10 - 23.
- Culver, N. C., Vervliet, B., Craske, M. G. (2015). Compound extinction: Using the Rescorla - Wagner model to maximize exposure therapy effects for anxiety disorders. *Clinical Psychological Science*, 3, 335-348.
- Dibbets, P., Havermans, R., Arntz, A. (2008). All we need is a cue to remember: the effect of an extinction cue on renewal. *Behaviour Research and Therapy*, 46, 9, 1070 - 1077.
- Dibbets, P., Maes, J. H. R. (2011). The effect of an extinction cue on ABA-renewal: does valence matter? *Learning and Motivation*, 42, 2, 133 - 144.
- Dirikx, T., Hermans, D., Vansteenwegen, D., Baeyens, F., Eelen, P. (2004): Reinstatement of extinguished conditioned responses and negative stimulus valence as a pathway to return of fear in humans. *Learning Memory*, 11, 549 - 555.
- Drevets, W. C. (1999). Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 877, 614 - 637.
- Duvarci, S., Paré, D. (2014). Amygdala microcircuits controlling learned fear. *Neuron*, 82, 966 - 980.
- Ecker B., Ticic R., Hulley L. (2018). *Sbloccare il cervello emotivo. Eliminare i sintomi alla radice utilizzando il consolidamento della memoria*. Franco Angeli, Milano (ed. it. a cura di Laura Bastianelli).
- Eddy, K. T., Dutra, L., Bradley, R., Westen, D. (2004). A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Clinical Psychology Review*, 24, 1011-1030.
- Eisen, J. L., Sibrava, N. J., Boisseau, C. L., Mancebo, M. C., Stout, R. L., Pinto, A., & Rasmussen, S. A. (2013). Five-year course of obsessive-compulsive disorder: Predictors of remission and relapse. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 74, 3, 233 - 239.
- Ehrllich, I., Humeau, Y., Grenier, F., Ciocchi, S., Herry, C., Lüthi, A. (2009). Amygdala inhibitory circuits and the control of fear memory. *Neuron*, 62, 757 - 771.
- Emmelkamp, P. M. G., Hoekstra, R. J., Visser, S. (1985). The behavioral treatment of OCD: prediction of outcome at 3.5 years follow up. In P. Pichot, P. Berner, R. Wolf & K. Thau (Eds), *Psichiatria: the state of the art*. New York, Plenum press.
- Fadok, J. P., Dickerson, T. M. K., Palmiter, R. D. (2009). Dopamine is necessary for cue – dependent fear conditioning. *The Journal of the Society for Neuroscience*, 29, 36, 11089 - 11097.
- Falls, W. A., Fox, J. H., MacAulay, C. M. (2010). Voluntary exercise improves both learning and consolidation of cued conditioned fear in C57 mice. *Behavioural Brain Research*, 207, 321 - 331.
- Foa, E. B., & McNally, R. J. (1996). Mechanisms of change in exposure therapy. In R. M. Rapee (Ed.), *Current controversies in the anxiety disorders* (pp. 214 - 227). Guilford Press, New York, NY.
- Fu, J., Li P., Ouyang, X., Gu, C., Song, Z., Gao, J., Han, L., Feng, S., Tian, S., Hu, B. (2007). Rapid eye movement sleep deprivation selectively impairs recall of fear extinction in hippocampus-independent tasks in rats. *Neuroscience*, 144, 1186 -1192.
- Fucich, E. A., Paredes, D., Morilak, D. A. (2016) Therapeutic effects of extinction learning as a model of exposure therapy in rats. *Neuropsychopharmacology*, 41, 3092 - 3102.
- Ghersi, M. S. Gabach, L. A., Buteler, F., Vilcaes, A. A., Schiöth H. B., Perez M. F., deBarioglio, S. R. (2015). Ghrelin increases memory consolidation through hippocampal mechanisms dependent on glutamate release and NR2B-subunits of the NMDA receptor. *Psychopharmacology*, 232, 1843 - 1857.
- Glover, E. M., Jovanovic, T., Norrholm, S. D. (2015). Estrogen and Extinction of Fear Memories: Implications for Posttraumatic Stress Disorder Treatment. *Biological Psychiatry*, 78, 3, 178 - 185.
- Graham, B. M., & Daher, M. (2016). Estradiol and progesterone have opposing roles in the regulation of fear extinction in female rats. *Neuropsychopharmacology*, 41, 774 -780.
- Greenwood, B. N., Strong P. V., Foley T. E., Fleshner M. (2009). A behavioral analysis of the impact of

- voluntary physical activity on hippocampus-dependent contextual conditioning. *Hippocampus*, 19, 988-1001.
- Gross, J. J., Levenson, R. W. (1995). Emotion elicitation using films. *Cognition and Emotion*, 9, 1, 87-108.
- Grupe, D. W., Nitschke, J. B. (2013). Uncertainty and anticipation in anxiety: an integrated neurobiological and psychological perspective. *Nature Reviews Neurosciences*, 14, 488 - 501.
- Guina, J., Rossetter, S. R., Derhodes, B. J., Nahhas, R. W., Welton, R. S. (2015). Benzodiazepines for PTSD. *Journal of Psychiatry Practice*, 21, 4, 281-303.
- Gunther, L. M., Denniston, J. C., Miller, R. R. (1998). Conducting exposure treatment in multiple contexts can prevent relapse. *Behaviour Research and Therapy*, 36, 1, 75 - 91.
- Gruene, T. M., Roberts, E., Thomas, V., Ronzio, A., Shansky, R. M. (2015). Sex-specific neuroanatomical correlates of fear expression in prefrontal-amygdala circuits. *Biological Psychiatry*, 78, 186 -19.
- Harned, M. S., Dimeff, L. A., Woodcock, E. A., Skutch, J. M. (2011). *Overcoming barriers to disseminating exposure therapies for anxiety disorders: a pilot randomized controlled trial of training methods*. *Journal of Anxiety Disorders*, 25, 155 - 163.
- Hariri, A. R., Tessitore, A., Mattay, V. S., Fera, F., Weinberger, D. R. (2002). The amygdala response to emotional stimuli: a comparison of faces and scenes. *NeuroImage*, 17, 317-323.
- Hart, G. Panayi, M.C., Harris, J. A., Westbrook, R. F. (2014). Benzodiazepine treatment can impair or spare extinction depending on when it is given. *Behaviour Research and Therapy*, 56, 22 - 29.
- Hermans, D., Crombez, G., Vansteenwegen, D., Baeyens, F., Eelen, P. (2002). Expectancy-learning and evaluative learning in human classical conditioning: differential effects of extinction. In: Shohov SP, editor. *Advances in Psychology Research*, vol. 12. New York: Nova Science Publishers, 17-41.
- Hofmann, S. G., Otto, M. W., Pollack, M. H., Smits, J. A. (2015). D-Cycloserine augmentation of cognitive behavioral therapy for anxiety disorders: an update. *Current Psychiatry Reports*, 17, 532.
- Hofmann, S. G., & Smits, J. A. (2008). Cognitive – behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta – analysis of randomized placebo - controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 4, 621-632.
- Holmes, E. A., Mathews, A., Dalgleish, T., Mackintosh B. (2006). Positive interpretation training: effects of mental imagery versus verbal training on positive mood. *Behavior Therapy*, 37, 3, 237-247.
- Horikawa, T., Tamaki, M., Miyawaki, Y., Kamitani, Y. (2013). Neural decoding of visual imagery during sleep. *Science*, 340, 6132, 639-642.
- Huang, C. C., Chou, D., Yeh, C. M., Hsu, K. S. (2016). Acute food deprivation enhances fear extinction but inhibits long-term depression in the lateral amygdala via ghrelin signaling. *Neuropharmacology*, 101, 36-45.
- Hwang, M. J., Zsido, R. G., Song, H., Pace-Schott, E. F., Miller, K. K., Lebron-Milad, K., Marin, M. F., Milad, M. R. (2015). Contribution of estradiol levels and hormonal contraceptives to sex differences within the fear network during fear conditioning and extinction. *BMC Psychiatry*, 15, 295.
- Indovina, I., Robbins, T. W., Nunez-Elizalde, A. O., Dunn, B. D., Bishop, S. J. (2011). Fear conditioning mechanisms associated with trait vulnerability to anxiety in humans. *Neuron*, 69, 3, 563-571.
- Ji, J., & Maren, S. (2007). Hippocampal involvement in contextual modulation of fear extinction. *Hippocampus*, 17, 749 - 758.
- Jiang, X., Shamie, I., Doyle, W. K., Friedman, D., Dugan, P., Devinsky, O., Halgren, E. (2017). Replay of large scale spatio temporal patterns from waking during subsequent NREM sleep in human cortex. *Scientific Reports*, 7, 17380.
- Jovanovic, T., & Norrholm, S. D. (2011). Neural mechanisms of impaired fear inhibition in posttraumatic stress disorder. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5, 44.
- Kim, S. Y. (2017). *Effects of post-exposure naps on change in autonomic arousal to a social challenge across exposure therapy for social anxiety*. Master's thesis, Harvard Extension School.
- Kircanski, K., Mortazavi, A., Castriotta, N., Baker, A.S., Mystkowski, J. L., Yi, R., Craske, M. G. (2012). Challenges to the traditional exposure paradigm: variability in exposure therapy for contamination fears. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 43, 2, 745-751.
- Knuts, I., Esquivel, G., Kenis, G., Overbeek, T., Leibold, N., Goossens, L., Schruers, K. (2014). Therapygenetics: 5-HTTLPR genotype predicts the response to exposure therapy for agoraphobia.

- University Press. New York, 976 - 1009.
- Moya, N. A., Tanner, N. K., Smith, A. M., Balolia, A., Davis, J. K. P., Bonar, K., Jaime, J., Hubert, T., Silva, J., Whitworth, W., Loetz, E. C., Bland, S. T., Greenwood, B. N. (2020). Acute exercise enhances fear extinction through a mechanism involving central mTOR signaling. *Neurobiology of Learning and Memory*, 176, 107328.
- Mystkowski, J. L., Craske, M. G., Echiverri, A. M. (2002). Treatment context and return of fear in spider phobia. *Behavior Therapy*, 33, 3, 399 - 416.
- Norton, P. J., & Price, E. C. (2007). A meta - analytic review of adult cognitive - behavioral treatment outcome across the anxiety disorders. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 195, 521 - 531.
- Pace - Schott, E. F., Bottary, R. M., Kim, S. Y., Rosencrans, P. L., Vijayakumara, S., Orr, S. P., Lasko, N. B., Goetter, E. M., Baker, A. W., Bianchi, M. T., Gannon, K., Hoepfner, S. S., Hofmann, S. G., Simon, N. M. (2018). Effects of post-exposure naps on exposure therapy for social anxiety. *Psychiatry Research*, 270, 523-530.
- Pace - Schott, E. F., Germain, A., Milad, M. R. (2016). Effects of sleep on memory for conditioned fear and fear extinction. *Psychological Bulletin*, 14, 4, 835-857.
- Pawluski, J. L., Lambert, K. G., Kinsley, C. H. (2016). Neuroplasticity in the maternal hippocampus: relation to cognition and effects of repeated stress. *Hormones and Behavior*, 77, 86 - 97.
- Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I., LeDoux, J. E. (2004). Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 43, 897 - 905.
- Prakash, R. S., Voss, M. W., Erickson, K. I., Kramer, A. F. (2015). Physical activity and cognitive vitality. *Annual Review of Psychology*, 66, 769 -797.
- Prochaska, J. O., & DiClemente, C. C. (1982). Transtheoretical therapy: toward a more integrative model of change. *American Journal of Health Promotion*, 12, 1, 11-12.
- Rachman, S. (1989). The return of fear: review and prospect. *Clinical Psychology Review*, 9, 147 - 168.
- Ramaswami, M. (2014). Network Plasticity in Adaptive Filtering and Behavioral Habituation. *Neuron*, 82, 6 1216.
- Rauch, S. L., Shin, L. M., Phelps, E. A. (2006). Neurocircuitry Models of Posttraumatic Stress Disorder and Extinction: Human Neuroimaging Research - Past, Present, and Future. *Biologica Psychiatry*, 60, 376 - 382.
- Rescorla, R. A. (2006). Deepened extinction from compound stimulus presentation. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 32, 2, 135-144.
- Rescorla, R. A. & Wagner A. R. (1972). A theory of pavlovian conditioning: variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. In Black A.A., Prokasy W.F. (a cura di), *classical conditioning. II: current research and theory*. Appleton Century crofts. New York, pp. 64 - 99.
- Reuther, E. T. Daviss, T. E., Rudy, B. M., Jenkins, W. S. Whiting, S. E., May A. C. (2014). Intolerance of uncertainty as a mediator of the relationship between perfectionism and obsessive - compulsive symptom severity. *Depression and Anxiety*, 30, 773 - 777.
- Rodrigues, S. M., Shafe, G. H., Sapolsky, R. M., LeDoux, J. E. (2009). The influence of stress hormones on fear circuitry. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 289 - 313.
- Sanavio, E. (1998). *Psicoterapia cognitivo e comportamentale*. La nuova Italia scientifica, Roma.
- Shi, L., Chen, S. J., Deng, J. H., Que, J. Y., Lin, X., Sun, Y., Bao, Y. P., Shi, J., Lu, L. (2018). ADRB2 gene polymorphism modulates the retention of fear extinction memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 156, 96 -102.
- Shi, L., Deng, J., Chen, S., Que, J., Sun, Y., Wang, Z., Guo, X., Han, Y., Zhou, Y., Zhang, X., Xie, W., Lin, X., Shi, J., Lu, L. (2018). Fasting enhances extinction retention and prevents the return of fear in humans. *Translational Psychiatry*, 8, 1, 214.
- Schwartz, M. W. (1998). Orexine and appetite: the big picture of energy omeostasis gets a little bigger. *Nature Medicine* 4, 385 - 386.
- Szeszko, P. R., Robinson, D., Alvir, J. M., Bilder, R. M., Lencz, T., Ashtari, M., et al. (1999). Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorders. *Archives of General Psychiatry*, 56, 913 - 919.

- Silvestri, A. J. (2005). REM sleep deprivation affects extinction of cued but not contextual fear conditioning. *Physiology & Behavior*, 84, 343 – 349.
- Snyder, K. A., & Keil, A. (2008). Repetition suppression of induced gamma activity predicts enhanced orienting toward a novel stimulus in 6-month-old infants. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20, 2137 - 52.
- Somerville, L. H., & Casey, B. J. (2010). Developmental neurobiology of cognitive control and motivational systems. *Current Opinion in Neurobiology*, 20, 1- 6.
- Stickgold, R., & Walker, M. P. (2005). Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep? *Trends in Neurosciences*, 28, 408 - 415.
- Toso, E. (2021). *La seconda giovinezza della terapia di esposizione. Modello concettuale e modalità operative*. Giovanni fioriti editore, Roma.
- Toso, E. (2019). La seconda giovinezza dell’esposizione: nuovo modello concettuale e nuove strategie operative. *Cognitivismo clinico*, 16, 2, 159 - 174.
- Toso, E., Craske, M. G., Treanor, M., Conway, C., Zbozinek, T., Vervliet, B. (2016). Massimizzare la terapia di esposizione: Un approccio basato sull’apprendimento inibitorio. *Cognitivismo clinico*, 13, 2, 103-133. Tr. it. Craske M.G., Treanor M., Conway C., Zbozinek T., Vervliet B. (2014). Maximizing exposure therapy: an inhibitory learning approach. *Behaviour Research and Therapy*, 50, 10 - 23.
- Tryon, S. C., Sakamoto, I. M., Kellis, D. M., Kaigler, K. F. (2021). Individual differences in conditioned fear and extinction in female rats. *Frontiers in Behavioral Neurosciences*, 15, 740313
- Van Roie, E., Bautmans, I., Coudyzer, W., Boen, F., Delecluse, C. (2015). Low- and high-resistance exercise: long-term adherence and motivation among older adults. *Gerontology*, 61, 551 - 560.
- Velasco, E. R., Florido, A., Milad, M. R., Andero, R. (2019). Sex differences in fear extinction. *Neuroscience Biobehavioral Review*, 103, 81-108.
- Verma, D. et al. (2016). Hunger promotes fear extinction by activation of an amygdala microcircuit. *Neuropsychopharmacology*, 41,431–439.
- Verma, D. Wood, J., Larch, G., Hergoz, H., Sperk, G., Tasan, R. (2016). Hunger promotes fear extinction by activation of an amygdala microcircuit. *Neuropsychopharmacology*, 41,431 - 439.
- Vervliet, B., Craske, M. G., Hermans, D. (2013). Fear Extinction and Relapse: State of the Art. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9, 1, 215-248.
- Vervliet, B., Vansteenwegen, D., Hermans, D., Eelen, P. (2007). Concurrent excitors limit the extinction of conditioned fear in humans. *Behaviour Research and Therapy*, 45, 375 - 383.
- Vythilingam, M., Anderson, E. R., Goddard, A., Woods, S. W., Staib, L.H., Charney, D. S., Bremner, J. D. (2000). Temporal lobe volume in panic disorder - a quantitative magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research*, 99, 2, 75 - 82.
- Walker, M. P., & Stickgold, R. (2004). Sleep-dependent learning and memory consolidation. *Neuron*, 44, 121-133.
- Wardle, J. (1990). Behaviour therapy and benzodiazepines: "allies or antagonists? *British Journal of Psychiatry*, 156, 163 - 168.
- Wegerer, M. Keraschbaum, H., Blechert, J., Wihlhelm, F. H. (2014). Low levels of estradiol are associated with elevated conditioned responding during fear extinction and with intrusive memories in daily life. *Neurobiology of Learning and Memory*, 116, 145 - 154.
- Whitting, S. E. Jenkins, W. S., May, A. C., Rudy, B. M., Davis, T. E., Reuther, R. T. (2014). The role of intolerance of uncertainty in social anxiety subtypes. *Journal of Clinical Psychology*, 70, 260- 272.
- Willadsen, M., Üngör, M., Sługocka, A., Schwarting, R. K. W., Homberg, J. R., Wöhr M. (2021). Fear Extinction and Predictive Trait-Like Inter-Individual Differences in Rats Lacking the Serotonin Transporter. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 13, 7088.
- Workman, J. L., Barha, C. K., Galea, L. A. (2012). Endocrine substrates of cognitive and affective changes during pregnancy and postpartum. *Behavioral Neuroscience*, 126, 54 -72.
- Zbozinek, T. D., & Craske, M. G. (2017) Positive affect predicts less reacquisition of fear: relevance for long-term outcomes of exposure therapy. *Cognition and Emotion*, 31, 4, 712 - 725.