

LA SECONDA GIOVINEZZA DELLA TERAPIA DI ESPOSIZIONE: NUOVO MODELLO CONCETTUALE E NUOVE STRATEGIE OPERATIVE

Emiliano Toso

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

Corrispondenza

E-mail: emiliano_toso@yahoo.it

Riassunto

I recenti progressi raggiunti nelle aree di apprendimento ed estinzione della paura hanno portato alla formulazione di un nuovo modello concettuale della terapia di esposizione e ad un conseguente potenziamento del metodo. Due sono i punti chiave del nuovo modello. Innanzitutto l'efficacia della terapia non sarebbe dovuta alla cancellazione dei ricordi eccitatori di paura, come si credeva in passato, ma alla creazione di nuove memorie antagoniste e inibitorie. Di seguito, la riduzione della paura, all'interno di ogni singola seduta espositiva, non sarebbe più considerata un indice di successo terapeutico, ma tale risultato dipenderebbe dalla forza e dalla recuperabilità delle nuove associazioni inibitorie, che si vengono a formare, e dall'efficacia della regolazione neurale sottostante. La riduzione della paura sarà, dunque, una fisiologica conseguenza alla fine dell'intera terapia. Date queste premesse, al fine di massimizzare l'esposizione, la recente ricerca si è concentrata sulla messa a punto di strategie finalizzate a consolidare l'apprendimento inibitorio mediante interventi di tipo comportamentale, farmacologico e di neuromodulazione. Questo articolo intende fornire un'introduzione e una panoramica del nuovo modello concettuale e delle innovative modalità operative.

Parole chiave: terapia di esposizione, estinzione paura, apprendimento inibitorio

THE SECOND YOUTH OF EXPOSURE THERAPY: NEW CONCEPTUAL MODEL AND NEW OPERATIONAL STRATEGIES

Abstract

The latest progress achieved in the areas of learning and extinction of fear have led to the formulation of a new conceptual model of exposure therapy and to a consequent reinforcing of the method. The new model is based on two key points. First of all, the efficacy of the therapy would not be due to the cancellation of excitatory memories of fear, as it was believed in the past, but to the creation of new inhibitory memories. Consequently the reduction of fear, within each exposure session, would no longer be considered an indicator of therapeutic success rather the result would depend on the strength and recoverability of the inhibitory associations that are formed and on the effectiveness of the underlying neural regulation. Given these premises, in order to maximize exposure, recent research has focused on the development of strategies aimed at consolidating inhibitory learning through behavioural, pharmacological and neuromodulation

DOI: 10.36131/COGNCL20190204

SOTTOMESSO APRILE 2019, ACCETTATO GIUGNO 2019

interventions. This article intends to provide an introduction and an overview of the new conceptual model and the innovative operating methods.

Key words: exposure therapy, fear extinction, inhibitory learning

Introduzione

La terapia di esposizione, ossia il ripetuto confronto con stimoli che provocano paura, è stata un pilastro della terapia del comportamento e, meglio di qualunque altro intervento, ne rappresenta il “modus operandi”. La terapia del comportamento, infatti, non è definita da un corpo canonico di conoscenze teoriche e pratiche, ma da un’opzione metodologica e precisamente da: un costante riferimento al metodo sperimentale e una continua osmosi con le acquisizioni via via rinnovatesi della psicologia di base e delle discipline che vengono a intersecarla (Sanavio, 1998, p.11). Coerente a tale approccio scientifico, la terapia di esposizione nel corso degli anni si è evoluta riflettendo i progressi della ricerca di base e di quella clinica prevalentemente ottenuti nelle aree di apprendimento, cognizione e neurobiologia della paura. Tali progressi scientifici, di recente, hanno dato origine ad un nuovo modello concettuale dell’esposizione capace di fornire una più parsimoniosa spiegazione riguardo il suo funzionamento e di proporre modalità operative più efficaci rispetto al passato. La terapia espositiva, infatti, pur essendo un approccio efficace per il trattamento dei disturbi d’ansia ha dimostrato una certa fallibilità. Tale aspetto è caratterizzato dal fatto che un numero consistente di individui non riesce a raggiungere sollievo significativo dai sintomi o sperimenta un ritorno della paura dopo la terapia (Craske et al. 2014). Gli obiettivi del presente articolo sono la descrizione del nuovo modello, definito di “apprendimento inibitorio”, e la presentazione delle recenti strategie sviluppate per massimizzare gli effetti della terapia. La raccolta delle informazioni, per tale approfondimento, è avvenuta inserendo in due database (MEDLINE e PsycINFO) le parole chiave seguenti: “exposure therapy”, “fear extinction”, “inhibitory learning” e, allo scopo di ottenere ulteriore materiale, si è proceduto anche a fare ricerche su internet, a consultare alcuni autorevoli volumi e a contattare sia autori di tesi che gli esperti internazionali in quest’area di studio.

Terapia di esposizione: origini e sviluppi

Le origini e l’evoluzione della terapia di esposizione possono essere rappresentate come una quercia le cui profonde radici affondano nella riflessologia pavloviana, il cui busto erge sostenuto dalle influenze del cognitivismo e che erige, infine, la sua folta chioma grazie agli sviluppi delle neuroscienze.

Studiando l’apparato gastrico, Ivan Pavlov nel 1903 pervenne a formulare l’ipotesi sul meccanismo di acquisizione ed estinzione di quelli che lui definì riflessi condizionati. Nel suo modello di condizionamento classico, uno stimolo neutro (SN) è seguito da uno stimolo incondizionato (SI). Dopo un certo numero di ripetuti abbinamenti, lo stimolo in precedenza neutrale (divenuto condizionato o SC) viene a suscitare una risposta condizionata (acquisizione). Se, poi, lo SC viene ugualmente presentato in assenza dello SI, la risposta condizionata scompare (estinzione). Nel 1920, basandosi sui principi del condizionamento pavloviano la prima elaborazione e proposta di una procedura di esposizione per la cura di un disagio d’ansia venne pensata da John Watson e dalla sua collaboratrice Rosalie Rayner dopo aver condotto una ricerca pionieristica nella quale avevano indotto paura in un bambino di 11 mesi: il piccolo Albert. Watson intendeva, infatti, continuare lo studio su Albert cercando di estinguerne la

paura mediante un'intervento di esposizione. Purtroppo il bambino lasciò l'ospedale prima che fosse possibile farlo ed il progetto venne interrotto. L'effettiva applicazione della terapia venne eseguita da Mary Cover Jones nel 1924 in un bambino di due anni e dieci mesi che presentava paura per un coniglio bianco. Gradualmente, il giovane di nome Peter, venne esposto al coniglio e durante le esposizioni ricevette dei rinforzi tangibili e dinamici. I risultati del trattamento furono confortanti ma, paradossalmente, privi di sviluppi. Dopo Mary Cover Jones, infatti, non ci furono più esperimenti di questo tipo fino a quando, verso la fine degli anni '50, Joseph Wolpe non cominciò i suoi. Alla fine della seconda guerra mondiale lo psichiatra sudafricano, insoddisfatto della terapia psicodinamica, si mise a cercare nuove strade in grado di curare i suoi pazienti e le trovò studiando le opere di Pavlov, Hull e Masserman. Nel 1958 nasceva la Desensibilizzazione Sistemica o DS ossia la prima forma di psicoterapia di esposizione. Negli anni successivi almeno due sviluppi hanno messo in discussione le due premesse alla base della DS. Primo, l'esposizione ha dimostrato di essere efficace anche senza l'uso del rilassamento muscolare di Jacobson e dunque senza il cosiddetto fenomeno dell'inibizione reciproca (ritenuta fondamentale da Wolpe). Secondo, l'esposizione non graduata (o flooding) ha dimostrato di essere ugualmente efficace rispetto alla gradualità con cui la terapia veniva eseguita. Alla fine degli anni sessanta, dunque, si sviluppò l'ipotesi che alla base dell'efficacia del trattamento espositivo vi fosse solo ed esclusivamente l'abituazione, ossia la fisiologica riduzione dell'ansia durante il mantenuto confronto con lo SC in assenza di SI.

Attorno agli anni '70 l'affermarsi del movimento cognitivista portò a due novità riguardo l'esposizione. Innanzitutto i principi cognitivi iniziarono ad infiltrarsi nella teoria del condizionamento classico reinterpretandola e apportando cambiamenti radicali. Le predizioni in termini di stimoli e risposta, interpretate da Pavlov in maniera puramente fisiologica, vennero poi integrate con mediatori cognitivi e si iniziò a pensare allo SC come all'innescò di una rappresentazione dell'associazione SC – SI. Tale nuova interpretazione dell'apprendimento pavloviano (che rispetto alla precedente non considera centrale la nozione di contiguità tra SC ed SI) portò a riconsiderare non soltanto il modo con il quale avviene un apprendimento associativo ma anche la sua estinzione. L'ampiezza di tali cambiamenti venne inizialmente ignorata dal mondo scientifico tanto che Rescorla, uno tra i più autorevoli studiosi di condizionamento classico da un'ottica cognitivista, intitolò provocatoriamente un suo articolo: Pavlovian conditioning. It's not what you think it is (1988). Ben più considerata fu, invece, l'influenza che il cognitivismo ebbe nel rivedere l'esposizione come uno strumento non mirato all'estinzione delle risposte condizionate ma più focalizzato al cambiamento del "set cognitivo" del paziente. L'esposizione venne intesa, ad esempio, come una prova per la "ristrutturazione cognitiva della minaccia" (Beck e Emery 1985), uno strumento che favorisce il "senso di autoefficacia" (Bandura 1988), o il mezzo per aggiornare il "network della paura" (Foa e Kozak 1986).

Verso la fine degli anni '90 numerosi studiosi dell'apprendimento e dell'estinzione della paura sono giunti al consenso generale che l'efficacia della terapia di esposizione non dipenderebbe dall'abituazione e nemmeno dal cambiamento del set cognitivo relativo alla minaccia. Entrambi sarebbero in un qualche modo coinvolti, ma non rappresenterebbero il principale meccanismo responsabile della terapia. Innanzitutto la riduzione dell'ansia, durante l'intervento, non si è dimostrata essere un fattore predittivo dei livelli di paura al follow-up (Craske et al. 2014). In secondo luogo e per motivi diversi, la modificazione delle convinzioni riguardo la minaccia è stata rivista e considerata come una parte della terapia che dovrebbe essere eseguita in momenti separati dal mero confronto comportamentale con lo stimolo temuto (Ledoux 2016). Osservazioni di questo tipo, accompagnate da nuove scoperte fatte dagli studi di neurobiologia dell'estinzione (LeDoux 2016), hanno portato a formulare un modello completamente nuovo del

funzionamento dell'esposizione. Secondo questa recente ipotesi la terapia agirebbe formando e consolidando nuove memorie inibitorie e competitive rispetto a quelle eccitatorie di paura. Tale modello viene oggi definito di "apprendimento inibitorio".

Esposizione e apprendimento inibitorio

Oggi è opinione condivisa quella che la terapia di esposizione non comporterebbe una vera e propria cancellazione della memoria di paura, come si riteneva in passato, ma determinerebbe, invece, la formazione di un nuovo apprendimento che interferirebbe con quello originario di minaccia e con la sua espressione, un apprendimento, dunque, "antagonista ed inibitorio". Questa nuova concezione dell'esposizione non considera più la riduzione della paura come il meccanismo terapeutico ma contempla unicamente il processo di formazione, consolidamento e recuperabilità del nuovo apprendimento, ottenuto grazie al sistematico confronto con lo SC (Craske et al. 2008).

A sostegno delle origini e sviluppi di tale ipotesi occorre innanzitutto citare le osservazioni di Michelle Craske e collaboratori (2014) sul frequente ritorno della paura dopo una terapia di esposizione conclusa con successo. Sebbene, infatti, la maggior parte dei pazienti migliora grazie al trattamento, un numero significativo (19 - 62%) sperimenta il ritorno della paura (Craske e Mistkowsky 2006). A tal proposito viene evidenziato, inoltre, che il ritorno della paura persiste anche in seguito al tentativo di potenziamento del processo di abituação mediante esposizione prolungata (overlearning). Tutte queste osservazioni hanno portato la Craske ed i suoi collaboratori a concludere, innanzitutto, che l'abituação non è il meccanismo terapeutico della terapia espositiva ed, in secondo luogo, che la memoria originaria di paura rimarrebbe indelebile conservando tutta la sua forza espressiva anche dopo la terapia stessa.

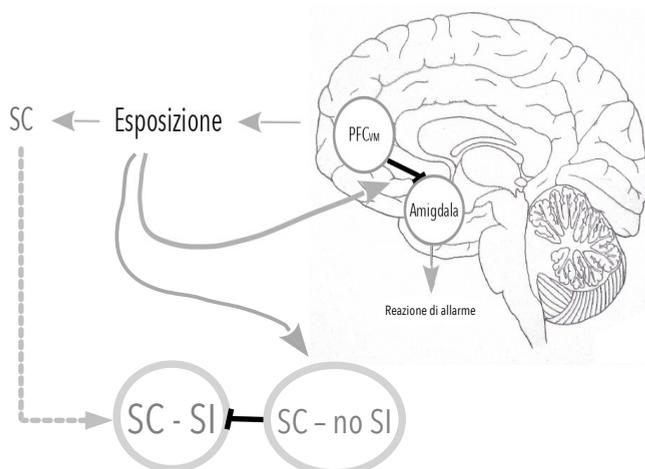
Le medesime conclusioni derivano anche dalla sperimentazione animale. Numerosi studi sui ratti effettuati negli ultimi due decenni, infatti, rilevano come la paura condizionata tenda a tornare facilmente dopo l'estinzione, sia in termini di "recupero spontaneo", di "riconoscimento" e "reintegrazione" (Vervliet et al. 2013). A tal proposito Bouton e colleghi (1993) propongono che dopo un processo di estinzione della paura lo SC possieda due significati: il suo significato eccitatorio originale (SC - SI) e un significato inibitorio aggiuntivo (SC - no SI) e pertanto, anche se la paura diminuisce attraverso le esposizioni allo SC in assenza di SI, la memoria eccitatoria originaria rimarrebbe intatta. Durante il processo di estinzione, dunque, lo SC diventerebbe ambiguo per l'organismo in quanto verrebbe ad assumere due significati contrari e rivali. Al termine dell'estinzione uno dei due tenderebbe a prevalere sull'altro facilitando o meno il ritorno della paura.

La ricerca sui meccanismi neurali sottostanti l'estinzione della paura supporta il modello inibitorio proposto (LeDoux 2016). Recenti scoperte nel campo della neurobiologia hanno dimostrato, infatti, che non solo la memoria di paura rimane indelebile nell'amigdala ma che l'estinzione è in grado di creare una nuova memoria competitiva (memoria di estinzione) che viene immagazzinata in un'altra sede del cervello. Nello specifico la corteccia prefrontale ventromediale o PFCVM (infralimbica), 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.

La figura seguente (fig. 1) rappresenta il modello di apprendimento inibitorio. Viene descritta la formazione di un nuovo apprendimento (SC - no SI) come conseguenza di un sistematico

confronto con lo SC. Viene evidenziata la sua azione bloccante nei confronti dell'associazione eccitatoria (SC - SI). Infine, viene descritta l'azione "frenante" della corteccia prefrontale ventromediale (infralimbica) rispetto all'amigdala.

Figura 1. *Esposizione ed apprendimento inibitorio*



Fragilità dell'apprendimento inibitorio

L'apprendimento inibitorio (SC - no SI) risulterebbe essere un "apprendimento fragile" rispetto a quello di paura (SC - SI) e per tale motivo quest'ultimo tenderebbe a primeggiare. Una prima causa di tale fragilità sarebbe dovuta al fatto che la memoria inibitoria, a differenza della memoria di paura, presenta una specifica dipendenza dal contesto in cui viene a formarsi. Tale specificità dipende dell'azione dell'ippocampo che codifica tale memoria per quel determinato contesto spazio/tempo (Bouton et al. 2006). Una seconda causa di fragilità, invece, deriva da una caratteristica presente in individui con disturbi d'ansia o elevati tratti d'ansia. In sintesi le persone ansiose presenterebbero deficit nella regolazione inibitoria ossia nella capacità della corteccia prefrontale ventromediale di modulare il processo di estinzione. Queste due fragilità sarebbero le principali responsabili del fatto che un numero considerevole di pazienti non riesce a beneficiare dell'esposizione o sperimenta un ritorno della paura dopo il trattamento. La ricomparsa della paura può avvenire per il semplice trascorre del tempo, ossia lo stimolo condizionato può tornare a diventare minaccioso, dopo aver smesso di esserlo, solamente grazie al passare del tempo senza nuove esposizioni (si parla in tal caso di recupero spontaneo). Il ritorno della paura può avvenire anche per l'esposizione al contesto in cui si è formato il ricordo originale (riconoscimento) o a causa di un nuovo confronto con lo stimolo incondizionato (reintegrazione). Infine, la paura può tornare anche quando si è in presenza di esperienze stressanti o dolorose completamente estranee all'apprendimento di minaccia originario. Lo stress può, infatti, annullare gli effetti dell'estinzione e ripristinare le risposte di paura. Tutti questi fenomeni, osservati in laboratorio nei ratti (Vervliet et al. 2013), sono stati indagati e riscontrati anche in ambito clinico sull'uomo

(Craske et al. 2006) e stanno a indicare che la nuova memoria, creata grazie all'estinzione/esposizione, è un apprendimento fragile e per tale motivo, gli effetti della terapia tendono a non mantenersi. Considerando le cause di tale fragilità, la recente ricerca si è concentrata nel mettere a punto strategie e strumenti capaci di risolverle potenziando così la formazione, il consolidamento ed il recupero delle memorie inibitorie. Ad oggi i principali interventi proposti possono essere suddivisi in tre categorie: comportamentali, farmacologici e di neuromodulazione.

Strategie comportamentali

La ricercatrice Michelle Craske ed altri suoi colleghi, basandosi sul modello dell'apprendimento inibitorio, sono stati tra i capofila nei tentativi volti a massimizzare la terapia di esposizione mediante la messa a punto di strategie puramente comportamentali (Toso et al. 2016). Ulteriori interventi comportamentali sono stati proposti, e qui di seguito descritti, anche da altri clinici e ricercatori come ad esempio il neurobiologo Joseph Ledoux (2016).

Etichettare le emozioni. Verbalizzare la paura provata durante l'esposizione (etichettandola appunto) sembra risultare utile nel modulare e ridurre la paura stessa favorendo il processo di estinzione e l'apprendimento di una nuova memoria inibitoria. Un certo numero di studi ha dimostrato che l'elaborazione linguistica a valenza negativa, in risposta a stimoli emotivi minacciosi, attiva una regione del cervello, ossia la corteccia prefrontale ventrolaterale, migliorando la regolazione dell'attività dell'amigdala da parte della corteccia prefrontale ventromediale (Torre e Liberman 2018). Tabibnia et al. (2008) hanno constatato che l'esposizione a immagini di ragni da parte di pazienti aracnofobici, associata all'espressione di parole con valenza negativa ed irrilevante rispetto ai ragni (es. aggressività, incidente, dolore), ha portato a una maggior riduzione dell'attività elettrodermica al test di verifica (eseguito con le stesse immagini una settimana dopo), rispetto a chi si è esposto ai ragni senza esprimere verbalmente parole negative. Kircanski et al. (2012) hanno confrontato 4 gruppi di aracnofobici (tot. 88 persone) esposti ad una tarantola inserita in un contenitore aperto. Il compito era quello di avvicinarsi sempre più, fino a toccarla. Durante l'esposizione ogni gruppo doveva eseguire un compito: dal verbalizzare le emozioni provate (primo gruppo), usare frasi per smorzare la paura (secondo gruppo), usare parole neutre (terzo gruppo), al non dire nulla (quarto gruppo). Il primo gruppo ha ottenuto i migliori risultati, in termini di riduzione dell'ansia (minor conduttanza cutanea e maggior comportamento espositivo), al test di verifica in un contesto diverso di esposizione. Inoltre, occorre evidenziare che, maggiori erano i vocaboli usati dai partecipanti del primo gruppo e migliori erano i risultati.

Strategie per violare al massimo le aspettative. Si tratta di una serie di interventi basati sulla premessa che il divario tra l'aspettativa di minaccia e il risultato del confronto con lo SC minaccioso è fondamentale per la formazione del nuovo apprendimento (Rescorla e Wagner 1972). Maggiore sarà l'errore di predizione, al termine di ogni esposizione, e migliore sarà la formazione della nuova memoria inibitoria. Tale approccio si sovrappone apparentemente ad altri approcci cognitivisti classici, tuttavia esso non è limitato a verificare cognizioni esplicitamente dichiarate e, a differenza di questi ultimi, le esposizioni finalizzate a creare nuovi apprendimenti inibitori vengono progettate mantenendo il più possibile elevata l'aspettativa temuta e non ridimensionandola per ridurre l'ansia. Al fine di violare al massimo le aspettative Rescorla (2006) ha proposto esercizi che permettono, 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 per lo stesso fine, esercizi di esposizione che prevedono casuali abbinamenti tra SC e SI (definita estinzione rinforzata occasionalmente). Tutte queste

strategie, finalizzate a massimizzare l'errore di predizione, pur mantenendo elevato il livello d'ansia, hanno dimostrato di ridurre il successivo recupero della paura durante i test di verifica (Culver et al. 2017).

Rimuovere i segnali/comportamenti di sicurezza. Una terza strategia consiste in azioni mirate ad eliminare comportamenti o segnali di sicurezza solitamente usati dal paziente durante l'esposizione. Tali fattori protettivi rappresentano un ostacolo alla terapia in quanto, abbassando l'ansia, riducono anche l'aspettativa di minaccia e quindi mitigano la formazione della memoria inibitoria (Sloan e Telch 2002). La rimozione di comportamenti o segnali di sicurezza non è una novità infatti, vari autori, ancor prima dello sviluppo del modello inibitorio, ne hanno dimostrato l'utilità durante l'esposizione (es. Meyer 1966). In passato, tuttavia, la validità di tali interventi, si riteneva fosse dovuta alla sospensione del condizionamento operante in grado di favorire una sufficiente durata dell'esposizione e quindi, di conseguenza, l'abituazione. Comuni comportamenti o segnali di sicurezza per chi soffre di disturbi d'ansia sono, ad esempio, certi comportamenti di controllo, la presenza di un'altra persona, il terapeuta, il telefono cellulare, i farmaci, bevande varie, ecc. Anche la stessa riduzione dell'ansia può rappresentare un segnale di sicurezza (Craske et al. 2018). Per le persone che temono le conseguenze derivanti dall'ansia infatti (ad esempio per chi soffre di disturbo di panico e teme di perdere il controllo), la sua riduzione potrebbe rappresentare un segnale di sicurezza in quanto riduce l'aspettativa temuta.

Separare esposizione e interventi cognitivi. Al fine di massimizzare la formazione dell'apprendimento inibitorio viene consigliato di condurre esposizioni simili a quelle sperimentate con animali di laboratorio, limitando quindi gli interventi cognitivi (ossia riducendo il più possibile quegli scambi verbali volti a modificare le credenze sulla minaccia). Qualsiasi intervento cognitivo, volto a ridurre la pericolosità della minaccia, ostacolerebbe la formazione della memoria inibitoria. Tale intervento, secondo Michelle Craske (2014), andrebbe eventualmente applicato successivamente all'esposizione, in un secondo momento, così da facilitare il consolidamento della memoria. A questo proposito, ma da una prospettiva neurobiologica, Ledoux (2016) giunge alla medesima conclusione.

Variare lo stimolo. Strategia che prevede la variabilità dello stimolo durante l'esposizione (ad esempio variandone la forma o il colore) oppure la variabilità dell'approccio allo stimolo (ad esempio avvicinandosi lentamente o velocemente oppure gradualmente o secondo una gerarchia disordinata). Si ritiene che la variabilità potenzi la formazione ed il recupero dell'apprendimento inibitorio. La variabilità, infatti, suscita alti livelli di attivazione fisiologica e ansia soggettiva, ostacolando l'abituazione e mantenendo elevate l'attenzione e l'aspettativa di minaccia (Kircanski et al. 2012). Rowe e Craske (1998) e Tsao e Craske (2000) hanno osservato che la variabilità, in termini di tempo tra le sessioni (con intervalli progressivamente più lunghi), ha portato a risultati migliori al follow-up per la fobia dei ragni. Rowe e Craske (1998) e Lang e Craske (2000) hanno osservato anche che la variabilità in termini di stimoli (rispettivamente ragni ed altezze) durante l'esposizione ha portato a risultati migliori al test di verifica rispetto ai controlli. Anche una maggior variabilità nei livelli di paura, durante le esposizioni, si è dimostrata un predittore positivo dei risultati per l'ansia da contaminazione e di parlare in pubblico (Culver et al. 2012).

Variare i contesti. L'estinzione è fortemente dipendente dal contesto in cui avviene (spazio/tempo) e questo limita gli effetti benefici della terapia espositiva. Il cambiamento del contesto, dopo completa estinzione, comporta, infatti, il ritorno della paura nei confronti dello stimolo temuto (Mystkowski et al. 2002). Per ovviare a tale ostacolo l'esposizione dovrebbe essere svolta in ambienti diversi come, ad esempio, da soli o in compagnia, in studio del terapeuta o in luoghi sconosciuti, variando le ore del giorno o i giorni della settimana. Inoltre, tenendo

conto che anche lo stato interno del paziente rappresenta un contesto, l'esposizione dovrebbe essere eseguita variandolo (es. stanco/riposato, affamato/sazio, poco ansioso/molto ansioso). L'esposizione, svolta in contesti multipli, ha mostrato di compensare il rinnovo del contesto in roditori (Gunther et al. 1998) ed in studi clinici (Vansteenwegen et al. 2007).

Ridurre le attività. Dopo qualsiasi esperienza di apprendimento sarebbe opportuno ridurre al minimo le attività che possono disturbarne il consolidamento (Kandel 2012). Come per qualunque apprendimento, anche il consolidamento della memoria di estinzione, dipende dall'espressione di geni per la sintesi di proteine. Questo processo richiede tempo (da 5 a 6 ore) e qualsiasi attività che impegni il paziente in tale fase può ostacolarne il consolidamento (Ledoux 2016). Il riposo, dopo l'esposizione, è pertanto consigliabile per favorire il consolidarsi della nuova memoria inibitoria.

Esporsi al mattino: La ricerca ha dimostrato che il cortisolo è strumentale nella formazione della memoria di estinzione (Soravia et al. 2014; de Quervain et al. 2011; Bentz et al. 2010) in quanto, ostacolando il recupero della memoria eccitatoria, favorisce la formazione delle informazioni correttive apprese. Dato che i livelli organici di tale ormone sono più elevati nelle prime ore del giorno, al fine di potenziare la terapia espositiva, alcuni ricercatori consigliano di eseguire prevalentemente le esposizioni al mattino (Lass-Hennemann e Michael 2014). Tutto questo, ovviamente, dovrebbe avvenire tenendo conto del fatto che, anche la variabilità temporale delle esposizioni (ossia il loro svolgimento in diversi momenti della giornata) aiuta a contrastare il ritorno della paura.

Utilizzare il sonno. Diverse ricerche cliniche (Pace - Schott et al. 2018) e di laboratorio sui ratti (Fu et al. 2007) hanno dimostrato che un pisolino, dopo la terapia di esposizione, è capace di potenziarne gli effetti. Il sonno, infatti, oltre che annullare le attività che potrebbero interferire con il consolidamento mnestico, dimostra di possedere una propria capacità intrinseca nel potenziarlo (Kleim et al. 2014; Pace - Schott et al. 2016). L'attuazione di tale strategia potrebbe apparire poco praticabile; ai fini della terapia di esposizione è comunque utile anche solo prenderla in considerazione, perché, in linea di principio, potrebbe migliorarla.

Usare spunti per il recupero. È possibile facilitare il recupero di memorie inibitorie, apprese durante l'esposizione, utilizzando qualunque stimolo capace di rievocarle in quanto ad esse associato. Gli spunti di recupero sono stimoli (ad esempio un braccialetto di gomma) presenti durante il training di esposizione e che possono essere usati come promemoria dell'apprendimento di estinzione, quando ci si espone in altri contesti (Dibbets e Maes 2011). Questa strategia prevede che il paziente, nell'esporsi, porti con sé uno stimolo che gli faccia ricordare, in seguito, ciò che ha imparato. Gli spunti di recupero differiscono dai segnali protettivi in quanto i primi recuperano un apprendimento inibitorio mentre i secondi sono direttamente associati con la non insorgenza di SI (es. Lexotan, terapeuta, famigliari, ecc).

Migliorare l'umore. Sebbene la risposta condizionata di paura diminuisca dopo l'esposizione, la valenza dello SC tende a rimanere negativa. La sgradevolezza acquisita nei confronti dello stimolo minaccioso, infatti, è un apprendimento più resistente all'estinzione rispetto alla risposta eccitatoria (Dirikx et al. 2004; Hermans et al. 2002). È stato dimostrato che maggiore è la valenza negativa dello SC, dopo la terapia espositiva, maggiore sarà la risposta di paura alla reintegrazione (Zbozinek et al. 2016). A tal proposito diversi studi suggeriscono che l'aumento dell'umore positivo durante la procedura porta ad una valenza positiva dello SC e, quindi, ad un minore ritorno della paura durante il recupero ed il reintegro (Dour et al. 2016). Al fine di indurre umore positivo è stata dimostrata l'utilità di metodi (da eseguire poco prima di esporsi) come guardare un film umoristico (Gross e Levenson, 1995) e l'utilizzo di immagini positive

(Holmes et al. 2006). La strategia di migliorare l'umore potrebbe sembrare in opposizione con quanto detto riguardo il violare le aspettative o l'etichettare le emozioni. Occorre, a tal proposito, evidenziare che favorire un umore positivo non significa rispettivamente né ridurre la minacciosità dello SC e neppure interferire con il verbalizzare la paura che rimane, comunque, elevata durante l'esposizione.

Utilizzare il ri-consolidamento. Durante la terapia di esposizione viene a crearsi una nuova traccia di memoria, in grado di inibire, ma non di cancellare, il ricordo di minaccia. Tuttavia, alcuni ricercatori (per una rassegna vedi Ecker et al. 2018), affermano contrariamente che l'esposizione sarebbe anche in grado di cancellare definitivamente un ricordo minaccioso, qualora avvenisse all'interno della cosiddetta "finestra di ri-consolidamento della memoria". Fino a qualche decennio fa, l'idea sulla memoria era focalizzata sui concetti di consolidamento e indelebilità dei ricordi emotivi; in altre parole la memoria, una volta formata e consolidata, veniva considerata indelebile nel cervello. Oggi, però, sappiamo che il recupero di un ricordo induce un processo di ri-consolidamento, in quanto il ricordo recuperato viene reso nuovamente labile e sottoposto ad un nuovo consolidamento (Alberini e LeDoux 2013). Il periodo, all'interno del quale avviene tale processo, viene definito finestra di ri-consolidamento e comincia dopo 10 minuti (dal breve richiamo della memoria) e dura fino a 5/6 ore. Tutto ciò permetterebbe ad una memoria, compresa quella di paura, di venire modificata durante questo periodo, qualora subisse l'inserimento, al suo interno, di nuove informazioni. A tal proposito Monfils et al. (2009) hanno pensato di utilizzare l'estinzione in ratti (condizionati ad avere paura di uno specifico stimolo), ipotizzando che la creazione di una nuova memoria inibitoria possa essere incorporata nella memoria originale eccitatoria (recuperata) ed aggiornarla. Dai loro studi emerge che un breve recupero dello SC, seguito da una fase di estinzione (all'interno della finestra), comporta una significativa riduzione del recupero spontaneo, del riconoscimento e della reintegrazione. Le stesse osservazioni sono state replicate successivamente sull'uomo (Schiller et al. 2010). La tecnica in questione dunque prevede di eseguire una breve esposizione allo SC, aspettare almeno 10 minuti, e poi eseguire una serie di esposizioni intense. È veramente affascinante pensare al fatto che una semplice regolazione della tempistica delle esposizioni abbia il potenziale per migliorare notevolmente l'efficacia della terapia di esposizione. Sono comunque necessarie ulteriori ricerche per chiarire alcune questioni su tale strategia.

Strategie farmacologiche

Considerando l'esposizione come un processo per l'apprendimento di memorie inibitorie, al fine di massimizzarne l'efficacia, si è iniziato a combinarla con farmaci in grado di potenziare la formazione, il consolidamento ed il recupero di tali memorie. Il primo farmaco scoperto per amplificare la terapia espositiva è stata la D-cicloserina (Davis et al. 2006) dopo la quale, i ricercatori, hanno iniziato a esplorarne altri. È necessario molto lavoro ancora, prima che questi composti chimici possano essere approvati come coadiuvanti per terapie basate sull'esposizione, ma i risultati della ricerca sembrano essere promettenti.

D-cicloserina. Un modo per potenziare l'apprendimento inibitorio attraverso i farmaci è emerso dalle ricerche sulla base neurale dell'apprendimento della paura nei ratti. A cavallo tra gli anni '90 del secolo scorso ed il 2000, una serie di studi (Weisskopf e LeDoux 1999; Rodrigues et al. 2001) ha dimostrato che la plasticità sinaptica, sottostante all'acquisizione dell'associazione SC – SI da parte dell'amigdala, dipende da una sottocategoria di recettori per il glutammato chiamati recettori NMDA (N-Metil-D-Aspartato). A partire da tali conoscenze Michael Davis

(2006) ha ipotizzato che la facilitazione della funzione del recettore NMDA potesse potenziare l'apprendimento della minaccia ed, in effetti, si è scoperto che era proprio così. Somministrando a dei ratti la D-cicloserina, un farmaco che facilita la funzione del recettore NMDA, la memoria creata dal condizionamento alla minaccia SC – SI si dimostrava più forte. Sempre Davis ipotizzò che la facilitazione della funzione del recettore potesse potenziare anche gli effetti dell'estinzione, intesa appunto come una forma di apprendimento. Tale ipotesi venne in seguito dimostrata grazie a ricerche da lui svolte sui ratti e sull'uomo (Davis et al. 2006). In seguito, altri studi pre-clinici e clinici dimostrarono lo stesso effetto del farmaco (Fitzgerald et al. 2014).

Yohimbina. La yohimbina, dopo la D-cicloserina, è probabilmente il farmaco più studiato per gli effetti sull'estinzione della paura. La yohimbina cloridrato è un antagonista selettivo del recettore alfa2-adrenergico e studi pre-clinici e clinici suggeriscono che possa favorire e consolidare l'apprendimento inibitorio (Smith et al. 2014). Si pensa che tale effetto dipenda dalla capacità di aumentare i livelli di noradrenalina, che sembrerebbe implicata nel consolidamento dei ricordi emozionali. Numerose ricerche, infatti, supportano il ruolo importante del sistema noradrenergico nella formazione e nel mantenimento delle memorie emotive, comprese quelle di estinzione della paura (McGaugh 2000).

Cortisolo. Studi eseguiti su animali di laboratorio (Yang et al. 2006) e poi su esseri umani (Soravia et al. 2014) evidenziano che aumenti acuti del cortisolo, secreto dalle ghiandole surrenali o sintetico, migliorano l'apprendimento di estinzione e dunque anche gli effetti della terapia di esposizione. Alla base del meccanismo di azione di tale ormone l'evidenza scientifica indica che elevati livelli di glucocorticoidi (tra i quali appunto il cortisolo è senza dubbio il più conosciuto) potrebbero compromettere il recupero di informazioni di natura emotiva, compreso il recupero della memoria di paura e, quindi, favorire il processo di formazione della memoria di estinzione. Oltre a favorire questo, è noto anche che livelli elevati di glucocorticoidi potenziano il consolidamento dell'estinzione (Yang et al. 2006). I risultati della ricerca sono ancora provvisori e hanno bisogno di essere replicati, ma richiamano l'attenzione sul ruolo potenzialmente importante di questo glucocorticoide nel favorire l'apprendimento inibitorio. Un'interessante riflessione, a conferma di queste prime osservazioni, è che, in contrasto con le strategie per migliorare i livelli di cortisolo, molti farmaci ansiolitici ne ostacolano la reattività (Pomara et al. 2005) interferendo con l'apprendimento di estinzione (Otto et al. 2010).

L-Dopa. La Levodopa è un precursore chimico della dopamina e, più in generale, dell'intero gruppo delle catecolamine. L'utilizzo della L-dopa sembrerebbe migliorare l'apprendimento inibitorio consolidando le memorie apprese e svincolandole dal contesto (Haaker et al. 2013). A sostegno di tali evidenze è stato osservato che la somministrazione di antagonisti del recettore della dopamina, subito dopo l'estinzione, riduce la reattività dei neuroni dopaminergici nella corteccia prefrontale ventromediale favorendo il ritorno della paura (Holtzman – Assif et al. 2010) e, viceversa, che l'espressione della memoria di estinzione è migliorata negli animali che hanno ricevuto, dopo l'estinzione, il metilfenidato, ossia un bloccante del reuptake della dopamina (Abraham et al. 2012). Questi risultati portano a formulare l'ipotesi che la migliorata disponibilità di dopamina nella PFCVM, dopo l'esposizione, si traduce in una maggiore attività neurale spontanea ed a un miglior consolidamento della memoria di estinzione.

Ossitocina. L'ossitocina è un neuropeptide per il quale esiste una letteratura sostanziale che supporta i suoi effetti nel modulare l'attività del neurocircuito per l'estinzione della paura condizionata (Eckstein et al. 2014). Oltre a tale proprietà, grazie anche ai suoi conosciuti effetti pro-sociali, tale neuropeptide è attraente come trattamento aggiuntivo per l'esposizione in quanto può facilitare l'alleanza paziente-terapeuta e l'accettabilità del trattamento (Acheson e

Risbrough 2015).

Scopolamina. Specifiche aree dell'ippocampo sono fondamentali per la codifica di informazioni contestuali (spazio/temporali) durante un apprendimento di estinzione. Le procedure biochimiche che interferiscono con tale codifica, dunque, potrebbero risultare utili nel massimizzare gli effetti dell'esposizione che, come sappiamo, sono vincolati al contesto. A tal proposito, interferendo con la codifica contestuale durante un processo di estinzione in campioni di roditori (Luyten et al. 2017), la scopolamina, un antagonista del recettore colinergico, ha dimostrato di ridurre il ritorno della paura in seguito al rinnovo del contesto.

Blu di metilene. Alcune ricerche hanno dimostrato che un basso dosaggio del blu di metilene ha proprietà neuro-metaboliche, ossia aumenta l'attività del citocromo ossidasi mitocondriale nel cervello e migliora la capacità di consolidamento in seguito ad attività di apprendimento, inclusa l'estinzione della paura (Telch et al. 2014).

Orexina. Alcuni studi recenti hanno dimostrato che il blocco di un particolare recettore del neuromodulatore chiamato Orexina facilita l'estinzione se l'infusione del farmaco bloccante avviene direttamente nell'amigdala (Flores et al. 2014).

Cannabinoidi. Studi pre-clinici (Riebe et al. 2012) e clinici (Hofmann et al. 2012) hanno dimostrato che l'attivazione del sistema endocannabinoide, durante l'estinzione della paura, regolando le interazioni neurali che stanno alla base dell'estinzione stessa, ne potenzia l'apprendimento. Nello specifico, l'attivazione del recettore CB1 svolge un ruolo chiave. Per tale motivo, gli agonisti del recettore CB1 potrebbero fornire un prezioso strumento terapeutico in grado di massimizzare la terapia di esposizione.

Strategie di neuromodulazione

Oggi disponiamo di un certo numero di procedure di neuromodulazione per l'attivazione delle regioni prefrontali ed il rafforzamento della connettività tra la corteccia prefrontale e l'amigdala. Le principali strategie per stimolare il cervello ad apprendere sono la *stimolazione cerebrale profonda*, la *stimolazione magnetica transcranica* e la *stimolazione del nervo vago*. La ricerca sull'azione facilitante della neuromodulazione nei processi di apprendimento di estinzione, nonostante stia ancora muovendo i suoi primi passi, sta dimostrando di aumentare l'efficacia dei trattamenti espositivi in una maniera concettualmente analoga a quanto già dimostrato con le strategie comportamentali e biochimiche.

Stimolazione cerebrale profonda. La stimolazione cerebrale profonda è una procedura altamente invasiva ma reversibile e comporta l'erogazione di corrente elettrica attraverso elettrodi impiantati in specifiche regioni cerebrali profonde. Studi compiuti sui ratti hanno mostrato che tale procedura può potenziare i processi di estinzione della paura condizionata attraverso un aumento dell'espressione del fattore neurotrofico BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), un mediatore chiave della plasticità nei circuiti corteccia prefrontale – amigdala (Do – Monte et al. 2013). Con un numero più ridotto di studi la stimolazione cerebrale profonda, abbinata al trattamento di esposizione sull'uomo, sembra in grado di massimizzarne l'effetto nel trattamento di vari disturbi d'ansia (Mantione et al. 2015).

Stimolazione magnetica transcranica. Si tratta di una metodologia di stimolazione elettromagnetica del cervello che permette di manipolare l'attività cerebrale modificandone l'eccitabilità e la plasticità. Uno dei maggiori pregi di questa tecnica è la sua non invasività e relativa sicurezza. L'utilizzo di campi magnetici, infatti, permette di giungere a stimolare le cellule nervose attraversando il cranio in maniera indolore e senza particolari effetti indesiderati.

I risultati della ricerca animale stanno dimostrando che tale strategia di neuromodulazione riesce a migliorare l'apprendimento di estinzione e quindi potrebbe essere un'opzione per massimizzare la terapia di esposizione (Abend et al. 2016). Questi risultati, infatti, sono in linea con altrettante osservazioni cliniche nelle quali, combinando la stimolazione magnetica transcranica con una terapia espositiva, i pazienti con diversi disturbi d'ansia migliorano più facilmente e velocemente rispetto alla sola esposizione (Grassi et al. 2015).

Stimolazione del nervo vago. Si tratta di una metodologia abbastanza invasiva che consiste nell'inserimento chirurgico sottocutaneo di un piccolo generatore d'impulsi a batteria (simile a un pacemaker) che viene collocato nella parte sinistra dell'alto torace. Alcuni fili sottili e flessibili vengono fatti passare sottopelle fino al collo ed erogano impulsi moderati ed intermittenti al nervo vago sinistro, sul quale vengono collocati due elettrodi e un fissaggio. La ricerca pre-clinica e clinica ha dimostrato (Childs et al. 2017; Noble et al. 2017) che la stimolazione del nervo vago favorisce la modulazione delle reti neurali impegnate nel processo di apprendimento inibitorio durante l'estinzione, modulando la plasticità sinaptica nel percorso tra la corteccia prefrontale mediale infralimbica e il complesso basolaterale dell'amigdala. I meccanismi attraverso i quali tale strategia modulerebbe l'attività del sistema nervoso centrale sono, ad oggi, ancora scarsamente comprensibili, viene tuttavia presa in considerazione l'azione sinergica di più neuromodulatori tra cui la noradrenalina, l'acetilcolina e la serotonina (Manta et al. 2013).

Conclusioni

I recenti progressi raggiunti nelle aree di apprendimento ed estinzione della paura hanno portato alla formulazione di un nuovo modello concettuale della terapia di esposizione, il cui meccanismo d'azione non viene più considerato prevalentemente l'abituazione dell'ansia o la disconferma di convinzioni fobiche, come succedeva in passato, bensì la formazione di nuove memorie inibitorie rispetto a quelle eccitatorie di paura. Tale nuova concettualizzazione ha permesso, in primo luogo, di comprendere meglio perché un numero considerevole di pazienti non riesce a beneficiare della terapia o subisce il ritorno della paura e, successivamente, di sviluppare nuove strategie operative capaci di aggirare tali ostacoli. Oggi, le cause della fragilità dell'esposizione verrebbero imputate prevalentemente alla dipendenza, che tali nuove memorie inibitorie mantengono rispetto al contesto in cui si vengono a formare, e a un deficit nella regolazione inibitoria sottostante. Sulla base di tali ipotesi sono state messe a punto diverse strategie che possono essere suddivise in tre categorie: comportamentali, farmacologiche e di neuromodulazione. Tra le strategie comportamentali quelle che si stanno dimostrando efficaci sono: l'etichettatura delle emozioni, la creazione di errori di previsione, la rimozione di stimoli/comportamenti di sicurezza, il separare esposizione ed interventi cognitivi, la variabilità dello SC e dell'approccio allo SC, la promozione di una valenza positiva dello SC, la variazione dei contesti, il riposo e il sonno, l'utilizzo dell'esposizione al mattino, gli spunti di recupero, l'uso del ri-consolidamento. Le strategie farmacologiche che stanno dimostrando una significativa efficacia nel potenziare l'esposizione sono: la D-cicloserina, il cortisolo, la L-dopa, l'ossitocina, l'orexina, il blu di metilene, la yohimbina e la scopolamina. Infine, tre sono le strategie di neuromodulazione che si stanno dimostrando utili nel massimizzare la terapia espositiva: la prima è la stimolazione cerebrale profonda, la seconda è la stimolazione magnetica transcranica e la terza è la stimolazione del nervo vago. Le strategie comportamentali vengono sempre più usate con successo in ambito clinico mentre, per quanto riguarda gli altri due interventi sono necessarie ulteriori indagini prima che vengano approvati come coadiuvanti per la terapia

espositiva. Viene usato il termine coadiuvare in quanto si tratta di interventi che non avrebbero alcun effetto senza l'azione dell'esposizione; la loro attività consiste, infatti, nel massimizzare la formazione ed il recupero della memoria di estinzione e non di eliminare la paura. Tutte queste innovazioni, concettuali e procedurali, stanno creando un sempre maggior entusiasmo tra i ricercatori e clinici, slancio che negli ultimi due decenni è rilevabile dalla crescita esponenziale delle pubblicazioni scientifiche sia in ambito pre-clinico che clinico. La terapia di esposizione sembra, dunque, stia vivendo una vera e propria seconda giovinezza, tuttavia, è necessaria maggior ricerca per chiarire ulteriormente le condizioni ottimali necessarie a migliorare le modalità precise di implementazione di queste strategie e comprendere meglio il modello di funzionamento della terapia.

Bibliografia

- Abend R, Jalon I, Gurevitch G, Sar-El R, Shechner T, Pine DS, Hendler T, Bar-Haim Y (2016). Modulation of fear extinction processes using transcranial electrical stimulation. *Translational Psychiatry* 6, e913.
- Abraham AD, Cunningham CL, Lattal KM (2012). Methylphenidate enhances extinction of contextual fear. *Learning Memory* 19, 2, 67-72.
- Acheson DT, Risbrough VB (2015). Oxytocin Enhancement of Fear Extinction: A new target for facilitating exposure- based treatments? *Biological Psychiatry* 78, 3, 154-155.
- Alberini CM, Ledoux JE (2013). Memory reconsolidation. *Current Biology* 23, 17, 46-50.
- Bandura A (1988). Self-efficacy conception of anxiety. *Anxiety Research* 1, 77- 98.
- Beck AT, Emery G (1985). *Anxiety disorders and phobias*. Basic Books, Inc, New York.
- Bentz D, Michael T, de Quervain DJ, Wilhelm FH (2010). Enhancing exposure therapy for anxiety disorders with glucocorticoids: From basic mechanisms of emotional learning to clinical applications. *Journal of Anxiety Disorders* 24, 2, 223-230.
- Bouton ME (1993). Context, time, and memory retrieval in the interference paradigms of Pavlovian learning. *Psychological Bulletin* 114, 1, 80-99.
- Bouton ME, Westbrook RF, Corcoran KA, Maren S (2006). Contextual and temporal modulation of extinction: Behavioral and biological mechanisms. *Biological Psychiatry* 60, 4, 352-60.
- Brewin CR, Dalgleish, Joseph S. (1996). A dual representation theory of posttraumatic stress disorder. *Psychological Review* 1003, 670-686.
- Childs JE, DeLeon J, Nickel E, Kroener S (2017). Vagus nerve stimulation reduces cocaine seeking and alters plasticity in the extinction network. *Learning & Memory* 24, 35-42.
- Craske MG, Hermans D, Vansteenwegen D (2006). *Fear and Learning. From basic process to clinical implications*. American Psychological Association Books, Washington, DC.
- Craske MG, 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 MG, Kircanski K, Zelikowsky M, Mystkowski J, Chowdhury N, Baker A (2008). Optimizing inhibitory learning during exposure therapy. *Behaviour Research and Therapy* 46, 1, 5-7.
- Craske MG, Mystkowski J (2006). Exposure therapy and extinction: Clinical studies. In MG Craske, Hermans D, Vansteenwegen D (a cura di). *Fear and Learning: Basic Science to Clinical Application*. APA Books, Washington, DC.
- Craske MG, Treanor M, Conway C, Zbozinek T, Vervliet B (2014). Maximizing exposure therapy: An inhibitory learning approach. *Behaviour Research and Therapy* 58, 10-23.
- Culver NC, Vervliet B, Craske MG (2015). Compound extinction: Using the Rescorla – Wagner model to maximize exposure therapy effects for anxiety disorders. *Clinical Psychological Science* 3, 335-348.
- Culver NC, Stephens S, Fanslow M, Craske MG (2017). Building physiological toughness: Some aversive events during extinction may attenuate return of fear. *Journal Behaviour Therapy Experimental Psychology* 58, 18-28.
- Davis M, Ressler K, Rothbaum BO, Richardson R (2006). Effects of d-cycloserine on extinction: Translation from

- preclinical work. *Biological Psychiatry* 60, 369-375.
- De Quervain JF, Bentz D, Michael T, Bolt OC, Wiederhold BK, Margraf J, Wilhelm FH (2011). Glucocorticoids enhance extinction - based psychotherapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108, 16, 6621-6625.
- Dibbets P, Maes JHR (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.
- Do-Monte FH, Rodriguez-Romaguera J, Rosas-Vidal LE, Quirk GJ (2013). Deep brain stimulation of the ventral striatum increases BDNF in the fear extinction circuit. *Frontiers in Behavioural Neuroscience* 7, 102.
- Dour HJ, Brown LA, Craske MG (2016). Positive valence reduces susceptibility to return of fear and enhances approach behavior. *Journal of Behavioral Therapy Experimental Psychiatry* 50, 277 – 282.
- 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).
- Eckstein M, Becker B, Scheele D, Scholz C, Preckel K, Schlapfer TE, Grinevich V, Kendrick KM, Maier W, Hurlmann R (2014). Oxytocin facilitates the extinction of conditioned fear in humans. *Biological Psychiatry* 78, 194 – 202.
- Fitzgerald PJ, Seemann JR, Maren S (2014). Can fear extinction be enhanced? A review of pharmacological and behavioral findings. *Brain Research Bulletin* 105, 46-60.
- Flores A, Vallas – Comamala V, Costa G, Saravia R, Maldonado R, Berrendero F (2014). The hypocretin/orexin system mediates the extinction of fear memories. *Neuropsychopharmacology* 39, 12, 2732-2741.
- Foa EB, Kozak MJ (1986). Emotional processing of fear: Exposure to corrective information. *Psychological Bulletin* 99, 1, 20-35.
- 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.
- Grassi G, Godini L, Grippo A, Piccagliani D, Pallanti S (2015). Enhancing cognitive-behavioral therapy with repetitive transcranial magnetic stimulation in refractory obsessive-compulsive-disorder: A case report. *Brain Stimulation* 8, 160-161.
- Gross JJ, Levenson RW (1995). Emotion elicitation using films. *Cognition and Emotion* 9, 1, 87-108.
- Gunter LM, Denniston JC, Miller RR (1998). Conditioning exposure treatment in multiple contexts can prevent relapse. *Behaviour Research and Therapy* 36, 75-91.
- Haaker J, Gaburro S, Sah A, Gartmann N, Lonsdorf TB, Meier K, Singewald N, Pape HC, Morellini F, Kalisch R (2013). Single dose of L-dopa makes extinction memories context-independent and prevents the return of fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110, 26, 2428-2436.
- 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 SG, Gutner CA, Asnaani A (2012). Cognitive Enhancers in exposure therapy for anxiety and related disorders. In Neudeck P, Wittchen HU (a cura di) *Exposure therapy: Rethinking the model - refining the method* (pp. 89-110). Springer, New York.
- Holmes EA, 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.
- Holtzman-Assif O, Laurent V, Westbrook RF (2010). Blockade of dopamine activity in the nucleus accumbens impairs learning extinction of conditioned fear. *Learning Memory* 17, 2, 71-75.
- Kandel ER (2012). The molecular biology of memory: AMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and CPEB. *Molecular Brain* 5, 14.
- Kircanski K, Lieberman MD, Craske MG (2012). Feelings into words: Contributions of language to exposure therapy. *Psychological Science* 23, 10, 1086-1091.
- Kleim B, Wilhelm F, Temp L, Margraf J, Wiederhold BK, Rasch B (2014). Sleep enhances exposure therapy.

- Psychological Medicine* 44, 7, 1511-1519.
- Lang AJ, Craske MG (2000). Manipulations of exposure - based therapy to reduce return of fear: A replication. *Behaviour Research and Therapy* 38, 1, 1-12.
- Lass - Hennemann J, Michael T (2014). Endogenous cortisol levels influence exposure therapy in spider phobia. *Behaviour Research and Therapy* 60, 39-45.
- Ledoux J (2016). *Ansia. Come il cervello ci aiuta a capirla*. Raffaello cortina editore, Milano.
- Luyten L, Beckers T, Nuyts S (2017). Low - dose systematic scopolamine disrupts context conditioning in rats. *Journal of Psychopharmacology* 6, 667-673.
- Manta S, El Mansari M, Debonnel G, Blier P (2013). Electrophysiological and neurochemical effects of long-term vagus nerve stimulation on the rat monoaminergic systems. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 16, 459-470
- Mantione M, Nieman D, Figeo M, Munckhof PV, Schuurman R, Denys D (2015). Cognitive effects of deep brain stimulation in patients with obsessive - compulsive disorder. *Journal of Psychiatry Neurosciences* 40, 6, 378-386.
- McGaugh JL (2000). Memory--a century of consolidation. *Science* 287, 5451, 248-51.
- Meyer V (1966). Modification of expectations in cases with obsessional rituals. *Behaviour Research and Therapy*, 4, 273-280.
- Monfils MH, Cowansage KK, Klann E, LeDoux JE (2009). Extinction-reconsolidation boundaries: Key to persistent attenuation of fear memories. *Science* 324, 5929, 951-955.
- Mystkowski IL, Craske MG, Echeverri AM (2002). Treatment context and return of fear in spider phobia. *Behavior Therapy* 33, 3, 399-416.
- Noble LJ, Gonzalez IJ, Meruva VB, Callahan KA, Belfort BD, Ramanathan KR, Meyers E, Kilgard MP, Rennaker RL, McIntyre CK (2017). Effects of vagus nerve stimulation on extinction of conditioned fear and post-traumatic stress disorder symptoms in rats. *Translational Psychiatry* 7, 8, e1217.
- Otto MW, McHugh RH, Kantal KM (2010). Combined pharmacotherapy and cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: Medication effects, glucocorticoids, and attenuated treatment outcomes. *Clinical Psychology* 17, 2, 91-103.
- Pace - Schott EF, Germain A, Milad MR (2016). Effects of sleep on memory for conditioned fear and fear extinction. *Psychological Bulletin* 14, 4, 835-857.
- Pace - Schott EF, Bottary RM, Kim SY, Rosencrans PL, Vijayakumara S, Orr SP, Lasko NB, Goetter EM, Baker AW, Bianchi MT, Gannon K, Hoepfner SS, Hofmann SG, Simon NM (2018). Effects of post-exposure naps on exposure therapy for social anxiety. *Psychiatry Research* 270, 523-530.
- Pomara N, Willoughby LM, Sidtis JJ, Cooper TB, Greenblatt DJ (2005). Cortisol response to diazepam: Its relationship to age, dose, duration of treatment, and presence of generalized anxiety disorder. *Psychopharmacology* 178, 1, 1-8.
- Rescorla RA (1988). Pavlovian Conditioning: It's not what you think it is. *American Psychologist* 43, 151-160.
- Rescorla RA (2006). Deepened extinction from compound stimulus presentation. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 32, 2, 135-144.
- Rescorla RA, Wagner AR (1972). A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and non-reinforcement. In Prokasy AH (a cura di). *Classical Conditioning II: Current Research and Theory* (pp. 64- 99). Appleton-Century-Croft, New York.
- Riebe CJ, Pamplona FA, Kamprath K, Wotjak CT (2012). Fear relief-toward a new conceptual frame work and what endocannabinoids gotta do with it. *Neuroscience* 204, 159-185.
- Rodrigues SM, Shafe GH, LeDoux JE (2001). Intra -amygdala blockade of the NR2B subunit of the NMDA receptor disrupts the acquisition but not the expression of the fear conditioning. *Journal of Neuroscience* 21, 6889-6896.
- Rowe MK, Craske MG (1998). Effects of varied - stimulus exposure training on fear reduction and return of fear. *Behaviour Research and Therapy* 36, 7, 719-734.
- Sanavio E (1998). *Psicoterapia cognitivo e comportamentale*. La nuova Italia scientifica, Roma.
- Schiller D, Monfils MH, Raio CM, Johnson DC, Ledoux JE, Phelps EA (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature* 463, 7277, 49-53.

- Sloan T, Telch MJ (2002). The effects of safety-seeking behavior and guided threat reappraisal on fear reduction during exposure: An experimental investigation. *Behaviour Research and Therapy* 40, 3, 235-251.
- Smith JA, Rosenfield D, Davis ML, Julian k, Handelsman PR, Otto MW, Tuerk P, Shiekh M, Rosenfield B, Hofmann SG, Powers MB (2014). Yohimbine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder: A randomized controlled trial. *Biological Psychiatry* 75, 11, 840-846.
- Soravia LM, Heinrichs, M, Winzeler L, Fisler M, Schmitt W, Horn H, Dierks T, Strik W, Hofmann SG, de Quervain DJF (2014). Glucocorticoids enhance in vivo exposure – based therapy of spider phobia. *Depression and Anxiety* 31, 429-435.
- Tabibnia G, Lieberman MD, Craske MG (2008). The lasting effect of words on feelings: Words may facilitate exposure effects to threatening images. *Emotion* 8, 3, 307.
- Telch M, Bruchey AK, Rosenfield D, Cobb AD, Smits J, Pahl S, Gonzalez-Lima F (2014). Effects of post-session administration of Methylene blue on fear extinction and contextual memory in adults with claustrophobia. *The American Journal of Psychiatry* 171, 10, 1091-1098.
- Torre JB, Lieberman MD (2018). Putting feelings into words: Affect labeling as implicit emotion regulation. *Emotion Review* 10, 2, 116-124.
- Toso E, Craske MG, 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 MG, Treanor M, Conway C, Zbozinek T, Vervliet B (2014). Maximizing exposure therapy: An inhibitory learning approach. *Behaviour Research and Therapy* 50, 10 - 23.
- Tsao JCI, Craske MG (2000). Timing of treatment and return of fear: Effects of massed, uniform, and expanding spaced exposure schedules. *Behavior Therapy* 31, 3, 479-497.
- Vansteenwegen D, Vervliet B, Iberico C, Baeyens F, Van den Bergh O, Hermans D (2007). The repeated confrontation with videotapes of spiders in multiple contexts attenuates renewal of fear in spider-anxious students. *Behaviour Research and Therapy* 45, 6, 1169-1179.
- Vervliet B, Craske MG, Hermans D (2013). Fear Extinction and Relapse: State of the Art. *Annual Review of Clinical Psychology* 9, 1, 215-248.
- Weisskopf MG, LeDoux JE (1999). Distinct populations of NMDA receptors at subcortical and cortical inputs to principal cells of the lateral amygdala. *Journal of Neurophysiology* 81, 930-934.
- Yang YL, Chao PK, Lu KT (2006). Systemic and intra - amigdala administration of glucocorticoid agonist and antagonist modulate extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology* 31, 912-924.
- Zbozinek TD, Craske MG (2016). The role of positive affect in enhancing extinction learning and exposure therapy for anxiety disorders. *Journal of Experimental Psychopathology* 8, 1, 1-52.
- Zelikowsky M, Hast TA, Bennett RZ, Merjanian M, Nocera NA, Ponnusamy R, Fanselow MS (2013). Cholinergic blockade frees fear extinction from its contextual dependency. *Biological Psychiatry* 73, 4, 345-352.