

# I sintomi specifici dell'agorafobia primaria: dall'informazione naturale alle rappresentazioni mentali

*Primary agoraphobia specific symptoms: from natural information to mental representations*

R. Spiti\*, M.A. Scarpato\*\*, A. Spiti\*\*\*

\* Docente di Psichiatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Firenze sede di Pistoia (Polo UNISER); \*\* Docente di Psichiatria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Firenze sede di Empoli; \*\*\* Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Firenze

## Summary

In 1871, Westphal<sup>1</sup> coined the term “agoraphobia” to describe a syndrome characterized by vertigo, anxiety and palpitations associated with fear of venturing into wide-open spaces and crowded places, such as squares, churches or theatres. In Westphal's opinion, anxiety represented the “core” of this disorder and therefore he diverged basically from his coeval Benedikt<sup>2</sup> who, one year earlier, had described similar cases indicating “vertigo” as the central element of the disorder and interpreting it as a consequence of a dysfunction of the ocular muscles. Since then, until today, in spite of the reassuring identity between Westphal's and modern authors' descriptions, the definition of agoraphobia as a primary syndrome and its nosological

classification have come under a lively debate, not yet concluded, in particular as regards its relationship with panic disorder. The purpose of this manuscript is to undertake a rereading of agoraphobia, dismantling it on its peculiar aspects to analyze them in the light of the current neurobiological knowledge and the main theories of emotions. Not only clinical studies, focusing on the relationship between agoraphobia and panic disorder, but also the current knowledge about the fear system and the main theories of emotions, especially teleosemantics, lead to hypothesize the existence of a primary form of agoraphobia with its own specific symptomatology.

## Key words

Agoraphobia • Panic Disorder • Emotions • Teleosemantics

## Riassunto

Nel 1871 Westphal<sup>1</sup> coniò il termine “agorafobia” per indicare un insieme sindromico caratterizzato da vertigini, ansia e palpitazioni associato alla paura di attraversare spazi aperti e di recarsi in luoghi affollati come piazze, chiese o teatri. Per Westphal l'ansia rappresentava il “core” del disturbo ed in questo differiva in maniera sostanziale dal suo contemporaneo Benedikt<sup>2</sup> che un anno prima aveva descritto casi simili indicando le vertigini come l'elemento centrale della malattia ed interpretandole come derivate da un disturbo dei muscoli oculari. Da quel periodo ad oggi, nonostante la rassicurante identità fra le descrizioni fatte da Westphal e quelle degli Autori moderni, la definizione dell'agorafobia come sindrome primaria e la sua collocazione nosografica è stata oggetto di un acceso dibattito

non ancora concluso, in particolare riguardo alla sua relazione con il disturbo di panico.

In questo articolo ci proponiamo una rilettura dell'agorafobia scomponendola nei suoi aspetti caratteristici per analizzarli alla luce delle attuali conoscenze neurobiologiche e delle principali teorie delle emozioni. Non solo studi clinici ed epidemiologici relativi al rapporto fra disturbo di panico e agorafobia ma anche le attuali conoscenze sui circuiti che controllano le reazioni di paura e le principali teorie delle emozioni (in particolare le teorie teleosemantiche), portano ad ipotizzare l'esistenza di una forma primaria di agorafobia con una sua sintomatologia specifica.

## Parole chiave

Agorafobia • Disturbo di panico • Emozioni • Teleosemantica

## Processazione dell'informazione e inconscio

L'agorafobia (AG) appare una condizione apparentemente molto semplice, costituita essenzialmente dal sentimento di paura di determinate situazioni, da un comportamento evitante e da una serie di sintomi fisici indicativi dell'attivazione del sistema nervoso autonomo<sup>1,2</sup>.

Negli attuali sistemi nosografici internazionali, la classificazione dell'AG è basata essenzialmente su questi aspetti sintomatologici e sulla sua controversa relazione con il disturbo di panico. Se da un lato gli psichiatri nord americani<sup>3,4</sup> basandosi su campioni clinici<sup>5-11</sup> hanno interpretato l'AG come un fenomeno sempre secondario al panico, negandone di fatto l'esistenza come

## Corrispondenza

Raffaello Spiti, via Carducci 42, 51100 Pistoia, Italia • Tel. +39 334 8468890 • E-mail: raffaellospiti@yahoo.it

sindrome autonoma, la scuola europea<sup>12-14</sup>, sulle orme di Isaac Marks<sup>15</sup> e di Martin Roth<sup>16 17</sup> e sulla base dei risultati di un ampio numero di studi epidemiologici<sup>18-27</sup>, ha da sempre contrastato questo paradigma interpretativo, affermandone l'autonomia nosografica<sup>28</sup>.

Questa contrapposizione ideologica ha condotto a due diverse modalità classificative dell'AG nell'ICD 10<sup>29</sup> e nel DSM-IV-TR<sup>30</sup>.

Sotto l'influenza del modello americano il DSM-IV colloca l'AG nella categoria diagnostica del disturbo di panico e pur prevedendone la diagnosi in forma isolata, la mantiene invariabilmente legata a questo disturbo definendola come la "paura di trovarsi in luoghi o situazioni dai quali sarebbe difficile (o imbarazzante) allontanarsi, o nei quali potrebbe non essere disponibile aiuto nel caso di un *panic attacks* (PA) o di sintomi tipo panico". Al contrario, l'ICD-10 si pone in linea con la sopra citata posizione "europea", includendo l'AG nel capitolo delle fobie.

Questa contrapposizione ideologica è rimasta tale per oltre un ventennio e la tematica di fondo sembra essere rappresentata dalla possibilità dell'esistenza di comportamenti di evitamento primari rispetto ad un'esperienza cosciente di paura.

Pur essendo apparentemente ateoretico, il DSM-IV-TR di fatto associa l'esistenza dei comportamenti agorafobici alla comparsa improvvisa dei sintomi del panico in determinate circostanze (piazze, autostrada, teatri, chiese, ecc.) e quindi presuppone che l'AG si stabilisca essenzialmente come meccanismo condizionato in seguito all'esperienza cognitiva del panico. In altre parole i soggetti agorafobici eviterebbero determinati luoghi e situazioni solo per la paura di riprovare i sintomi del panico. Questa interpretazione riflette solo un aspetto dei meccanismi che sono alla base dei circuiti emozionali che regolano le reazioni fobiche ed è sostenuta dal fatto che la maggioranza dei pazienti agorafobici non riesce ad esprimere compiutamente le cause della loro paura, indicando nell'attacco di panico il motivo principale del loro evitamento. Questo potrebbe essere vero solo se noi avessimo la piena consapevolezza ed il pieno accesso cosciente a tutti i meccanismi che avvengono a livello cerebrale in seguito all'incontro con uno stimolo emozionalmente significativo.

Alla luce delle attuali scoperte in neurobiologia è molto improbabile che ciò avvenga e, anche se è vero che gli effetti più cospicui e durevoli dei sentimenti hanno luogo nel teatro della mente cosciente, emergono evidenze sempre più chiare di una modulazione del comportamento normale e patologico da parte di meccanismi inconsci ed automatici.

In quest'ottica è logico chiedersi se l'esperienza cosciente del panico sia effettivamente la causa della condotta agorafobica o se viene indicata dai pazienti come la

principale responsabile dell'evitamento solo perché tutti noi siamo parzialmente consapevoli di ciò che avviene all'interno del nostro cervello. In sostanza, parafrasando la storica domanda di William James, i pazienti agorafobici evitano la piazza perché ne hanno paura oppure hanno paura perché stanno evitando?

In "What is an emotion?" sulla rivista di Filosofia "Mind", nel 1884 James<sup>31</sup> ipotizzò che la risposta ovvia (scappiamo perché abbiamo paura) fosse sbagliata e sostenne un'ipotesi assolutamente controintuitiva: "Nel modo di pensare alle emozioni che ci viene spontaneo [...] la percezione mentale di un qualche fatto eccita l'affezione mentale che chiamiamo emozione, e questo successivo stato mentale dà luogo all'espressione fisica. La mia tesi, al contrario, è che i cambiamenti fisici seguano direttamente la percezione del fatto eccitante e che il nostro sentimento di questi cambiamenti che si producono sia l'emozione". In altre parole secondo James l'esperienza cosciente, il sentimento di paura, sarebbe secondario alle modificazioni fisiche indotte dallo stimolo e quindi il sentimento sarebbe in qualche maniera schiavo della sua fisiologia (retroazione) e non viceversa. Non tremiamo perché abbiamo paura, abbiamo paura perché tremiamo.

Da James in poi nella sequenza stimolo/risposta/sentimento sono state apportate modificazioni più o meno importanti, ma il vero problema lo intuì Magda Arnold<sup>32</sup> che sottolineò l'assenza nella teoria di James, così come in quelle successive, di un elemento fondamentale: come fa il cervello a capire che uno stimolo è potenzialmente dannoso se l'esperienza cosciente è successiva all'attuazione di un programma comportamentale? Che cosa si frappa fra stimolo e risposta?

Evitare una determinata situazione presuppone una valutazione e le risposte alle suddette domande possono essere soltanto due: se si ipotizza che la valutazione possa avvenire solo a livello cosciente, l'evitamento deve necessariamente seguire una esperienza cosciente di paura associata a quella determinata situazione; se si ipotizza che le risposte comportamentali si verifichino primariamente rispetto al sentimento cosciente allora la valutazione dello stimolo non può che avvenire a livello inconsapevole. In questo ultimo caso, quindi, l'emozione primaria che finalisticamente conduce all'evitamento, pur essendo inconscia, deve comunque avere le caratteristiche di un pensiero o di un giudizio, magari primitivo o rudimentale, ed avere di per sé un significato intrinseco e spesso non coincidente al significato che successivamente il soggetto gli attribuisce dopo averla esperita a livello cosciente.

Secondo Magda Arnold il risultato della valutazione primaria si compendia in una "tendenza all'azione", una spinta che si prova ad andare verso ciò che viene ritenuto vantaggioso o lontano da ciò che viene ritenuto dannoso. La tendenza all'azione è il risultato di questa valutazione

inconscia e coincide con la preparazione di uno specifico programma comportamentale finalizzato a determinare un cambiamento nella relazione fra individuo e ambiente che può realizzarsi o meno in base all'intensità dello stimolo ambientale<sup>33</sup>.

In quest'ottica, nell'AG le prime domande che dobbiamo porci riguardano la natura dello stimolo emozionalmente significativo e se esiste la possibilità di una sua processazione (valutazione) inconsapevole.

Restringendo la natura dell'esperienza agorafobica al suo nucleo psicopatologico primario e cioè alla "fobia degli spazi aperti", la visione sicuramente deve svolgere un ruolo centrale e gli stimoli visivi con alto valore emozionale e significati biologici cruciali in termini di sopravvivenza dovrebbero comportare una valutazione ed una risposta cerebrale molto più rapida rispetto a stimoli neutri.

L'"open field task" rappresenta il modello prototipico per studiare i comportamenti istintuali di paura negli animali non provocati da stimoli dolorosi. Anche se ogni specie sembra avere particolari vie di accesso percettive e sensoriali al circuito emozionale della paura, la maggior parte degli animali posti in un ambiente non familiare mostrano immediatamente un incremento degli indicatori dello stress (freezing, aumento della motilità intestinale, aumento della frequenza cardiaca, secrezione di glucocorticoidi ecc.) a dimostrazione che lo spazio aperto e gli ambienti non familiari racchiudono in sé un'informazione emozionalmente significativa<sup>34</sup>.

Non esistono studi specifici riguardanti le modalità di processazione dell'informazione naturale prodotta dall'interazione fra uomo e spazi aperti, ma possiamo ipotizzare che siano coinvolte le medesime strutture coinvolte nella valutazione di stimoli visivi di altra natura, ma altrettanto significativi dal punto di vista emozionale. Questi vengono elaborati in maniera differenziale rispetto a stimoli neutri ed evocano risposte più intense e precoci nelle aree limbiche (amigdala e corteccia orbito-frontale), nelle aree tradizionalmente deputate al riconoscimento visivo<sup>35</sup> e nelle strutture sottocorticali deputate ai livelli attentivi ed ai movimenti oculari (pulvinar e collicolo superiore)<sup>36-38</sup>.

Con particolare riguardo all'amigdala un numero sempre crescente di lavori supporta il suo ruolo nella valutazione e nella coordinazione della risposta a stimoli emozionalmente significativi sia in soggetti normali<sup>39,50</sup>, sia in soggetti affetti da fobie specifiche<sup>44,51,52</sup>.

Questa priorità di processazione avviene sia quando gli stimoli vengono presentati in maniera subliminare<sup>36,37,53</sup>, fuori da un contesto dove sarebbe logico aspettarsi la loro presenza<sup>54</sup> e anche in gravi condizioni patologiche come nel neglect<sup>55,56</sup>, nella prosopagnosia<sup>57</sup> e nel blindsight<sup>58</sup> (visione cieca), grazie alla presenza di un'antica via parallela al circuito visivo primario funzionalmente

progettata per attivare molto rapidamente le regioni limbiche<sup>43,46,48</sup> bypassando la via visiva tradizionale (e quindi la coscienza).

Conosciuta anche come la "low road" della processazione emozionale, in contrapposizione alla "high road" rappresentata dalle vie visive tradizionali (più elaborata ma molto più lenta)<sup>59</sup>, dal punto di vista neuroanatomico è probabilmente coincidente con il circuito cerebrale implicato nel fenomeno del "blindsight" (visione cieca).

Weiskrantz<sup>60</sup> con il termine "blindsight" per indicare una condizione rudimentale di processazione visiva non accoppiata alla coscienza attraverso la quale pazienti con gravi lesioni di uno o entrambi i lobi occipitali, pur non essendo consapevoli di vedere, mantengono latenti abilità visive "cieche" che possono essere sfruttate per orientare il loro comportamento.

Negli ultimi 20 anni questo fenomeno è stato ampiamente studiato nei primati inferiori e nell'uomo e comprende un'ampia gamma di meccanismi di processazione visiva che avvengono in maniera inconsapevole e automatica. Studi elettrofisiologici e di risonanza magnetica funzionale sui primati inferiori hanno in parte chiarificato la neuroanatomia della visione cieca e sono state proposte due vie visive alternative responsabili di questo fenomeno. La prima collega direttamente la retina alle aree associative visive tramite il collicolo superiore ed il pulvinar (bypassando lo stream visivo dorsale), la seconda collega il nucleo genicolato dorso laterale con le aree associative corticali bypassando la corteccia visiva primaria. Queste vie visive alternative hanno importanti connessioni con l'amigdala attraverso uno stream diretto talamo-amigdaloideo che bypassa totalmente le aree visive primarie, chiudendo così il cerchio della "low road" emozionale<sup>61,62</sup>.

Attraverso questo circuito informazioni sensoriali ad alto contenuto emozionale sono indirizzate direttamente dal talamo all'amigdala bypassando la coscienza, consentendo una risposta estremamente rapida ad una potenziale minaccia attraverso risposte motorie automatiche e l'attivazione del sistema nervoso autonomo<sup>63</sup>.

Tuttavia questa rapidità nella processazione emotiva ha anche il suo rovescio, perché non essendo basata su una elaborata valutazione corticale ma piuttosto su input lacunosi e di basso livello, può comportare un alto numero di errori e falsi allarmi per l'incapacità di distinguere stimoli con caratteristiche simili ma distinti, con un'ovvia generalizzazione di risposte<sup>48</sup>.

## Informazione e coscienza

Se i primi eventi che si verificano in seguito all'incontro fra l'organismo e uno stimolo emozionalmente significativo sembrano avvenire in maniera inconsapevole e automatica e se i sistemi operativi emozionali sono stati sottoposti, come è logico supporre, al processo evolutivo per

selezione naturale, si dovrebbe assumere per definizione che le esperienze emotive coscienti si implementino su processi neurali pre-consapevoli.

Dal punto di vista filogenetico non conosciamo attualmente la linea di demarcazione oltre la quale compare la coscienza e non abbiamo strumenti per poter affermare con certezza l'inesistenza assoluta di sentimenti in esseri filogeneticamente molto antichi. Se non possiamo affermare con certezza che qualsiasi tipo di cervello, per il semplice fatto di essere costituito da neuroni, può in qualche modo "sentire", non possiamo nemmeno escluderlo.

Fondamentalmente due correnti di pensiero si contrappongono attualmente riguardo alle modalità e ai luoghi cerebrali dell'esperienza emotiva cosciente. La maggioranza dei neuroscienziati comportamentisti ritiene che esperienze psicologiche coscienti non possano emergere al di sotto della neocortex e che la maggioranza degli animali non possieda esperienze soggettive. Il comportamento degli animali è concepito da questa corrente di pensiero come una serie di operazioni che avvengono a livello inconsapevole, come se la loro vita mentale rassomigliasse al sopracitato fenomeno del "blindsight" nel quale un danno alla corteccia visiva non impedisce di rispondere correttamente ad alcuni stimoli esterni al di fuori di un "sentire" cosciente.

Per LeDoux<sup>59</sup> la capacità di leggere gli stati affettivi risiede nelle regioni deputate alla working memory ed in particolare nella corteccia frontale dorso-laterale, per Damasio<sup>65 66</sup> nella corteccia somatosensoriale. Altri Autori suggeriscono che tutte le forme di coscienza dipendono criticamente dalla neocortex di sinistra, capace di abilità linguistiche di alto livello<sup>67</sup>.

La corrente alternativa a questa visione antropocentrica e neocorticale del vissuto emotivo è sostenuta da Panksepp<sup>68</sup> che ha immaginato la coscienza come un fenomeno evolutivo con multipli livelli di emergenza. Secondo questo Autore esisterebbero nel cervello diversi tipi di esperienze emozionali coscienti mediate ed emergenti da strutture cerebrali diverse anche se integrate fra di loro. I vari livelli della coscienza emotiva evolverebbero da esperienze percettive/sensoriali ed emozionali/motivazionali (*primary process consciousness*), per passare alla capacità di rappresentarsi tali esperienze percettive in termini di immagini (*secondary process consciousness*), fino ad approdare alla forma più evoluta di coscienza, di pertinenza esclusivamente umana, che coinciderebbe con l'autocoscienza e con la capacità della trasformazione simbolica-linguistica delle rappresentazioni mentali scaturite dall'esperienza percettiva emotiva (*tertiary process consciousness*).

Panksepp, quindi, rompe drasticamente con le concezioni neurologiche classiche, ipotizza la presenza di una coscienza emotiva arcaica con un proprio sistema di base attentivo, emozionale e motivazionale comune a

tutti i mammiferi, ponendo di fatto una netta e critica distinzione fra l'esistenza di una coscienza cognitiva neocorticale e una coscienza affettiva sottocorticale.

In disaccordo con la visione tradizionale della necessità delle regioni neocorticali per l'esperienza cosciente degli stati affettivi e contrariamente alla famosa congettura di William James secondo la quale le emozioni corrisponderebbero esclusivamente alla lettura centrale delle modificazioni corporee indotte dallo stimolo emozionale, Panksepp arriva ad affermare che la sorgente dei sentimenti emozionali di base (compreso il sentimento di paura) sarebbe localizzata in specifici circuiti neuronali sottocorticali la cui dinamica sarebbe responsabile dell'origine degli stati affettivi, delle azioni emozionali istintuali e delle modificazioni autonome che supportano queste azioni<sup>69</sup>. Secondo questo Autore, il sentimento di paura sarebbe un primitivo stato di coscienza emergente da antiche regioni del tronco encefalico come il grigio periacquoduttale ed il sistema di base della paura si estenderebbe dal lobo Temporale (dalle aree centrali e laterali dell'amigdala) attraverso le regioni anteriori e laterali dell'Ipotalamo e la sostanza grigia periacquoduttale del diencefalo e del mesencefalo per arrivare alle aree specifiche di output del tronco encefalico e del midollo spinale deputate al controllo dei sintomi fisiologici della paura.

Indubbiamente l'ipotesi di un cervello affettivo cosciente localizzato al di sotto della neocortex è sicuramente affascinante, ma nessuno attualmente è in grado di sapere con certezza se la lettura delle prime modificazioni emergenti in seguito allo stimolo che innesca il processo emozionale sia di pertinenza del cervello affettivo o se derivi dalle regioni neocorticali, tanto più che stanno emergendo evidenze sempre più chiare dell'inesistenza all'interno del cervello di aree che possono essere definite in maniera specifica "cognitive" in contrapposizione ad aree esclusivamente "affettive".

Secondo la tradizione classica, delineata dagli storici lavori di Papez<sup>70</sup> e McLean<sup>71</sup> e recentemente riproposta da LeDoux<sup>63</sup>, esisterebbe una netta separazione fra un cervello affettivo ed un cervello cognitivo, riassumibile nell'ipotesi della computazione inconscia delle valenze affettive negative e positive rispettivamente da parte dell'amigdala e del nucleo accumbens. Queste aree sottocorticali, che ricevono entrambe input dal talamo e dalla corteccia sensoriale e a sua volta inviano i loro output al tronco encefalico, verrebbero modulate dalle aree cognitive prevalentemente attraverso le proiezioni a carattere inibitorio della corteccia prefrontale.

In contrapposizione a questa teoria, studi neuro anatomici e di neuroimaging<sup>72</sup> iniziano a svelare chiaramente l'esistenza di un circuito neurologico di base che rappresenterebbe il "core affettivo cerebrale" in cui parti tradizionalmente definite cognitive parteciperebbero alla creazione di uno stato affettivo e non solo alla sua

modulazione, e parti tradizionalmente definite affettive (amigdala e tronco cerebrale) contribuirebbero alla processazione sensoriale e alla formazione della coscienza svolgendo ruoli che possono essere definiti cognitivi secondo la tradizionale definizione proposta da Neisser<sup>73</sup>. Questo "core affettivo" svolgerebbe la funzione primaria di tradurre le informazioni sensoriali provenienti dall'ambiente esterno in rappresentazioni mentali cariche di significati e coinvolgerebbe le aree del cervello che sono tradizionalmente considerate affettive (amigdala e striato ventrale) ed aree della corteccia tradizionalmente considerate cognitive come la corteccia orbito frontale laterale e mediale e la corteccia anteriore del cingolo. Queste aree corticali anteriori non svolgerebbero una semplice funzione di modulazione dell'attività dell'amigdala, ma piuttosto sembrerebbero coinvolte con essa in un'attiva computazione del significato affettivo di uno stimolo e nell'orchestrare le risposte motorie e viscerali.

Anche se i dettagli rimangono oscuri, le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che la rappresentazione neurale delle informazioni sensoriali di uno stimolo e del suo impatto somatoviscerale sarebbero supportate da due circuiti correlati che insieme formerebbero il sistema ventrale del "core affettivo cerebrale"<sup>74 76</sup>.

Il primo circuito funzionale comprenderebbe le connessioni fra il nucleo basolaterale dell'amigdala, necessario per svelare i significati affettivi inerenti allo stimolo e a determinarne il valore predittivo in termini di sopravvivenza, e le aree centrali e laterali della corteccia orbito-frontale, necessarie per una flessibile rappresentazione del significato affettivo di un oggetto dipendente dal contesto o dall'esperienza. Il nucleo basolaterale dell'amigdala e la corteccia orbito frontale laterale (che include la regione anteriore dell'insula) hanno forti connessioni reciproche e proiettano alle aree corticali dove avvengono le rappresentazioni di tutti gli input sensoriali così da formare un circuito funzionale preposto alla integrazione delle informazioni sensoriali, incluse quelle somatoviscerali.

In pratica è ipotizzabile che questo sistema serva a stabilire, almeno inizialmente, la rappresentazione del valore di base di uno stimolo che include gli aspetti oggettivi derivanti dai dati provenienti dagli organi sensoriali esterni integrati con le informazioni affettive e quelle dell'impatto sull'omeostasi interna dell'organismo.

Alcuni Autori sostengono che il nucleo basolaterale dell'amigdala sarebbe responsabile della computazione del significato predittivo di uno stimolo, mentre la corteccia orbito frontale contribuirebbe a generare una risposta basata su questa predizione<sup>72</sup>.

Il secondo circuito supporterebbe una rappresentazione neurale necessaria ad orchestrare le reazioni viscerali e motorie, e sarebbe formato dalle reciproche interconnessioni fra amigdala e la corteccia prefrontale ventromedia-

le, che include anche la corteccia anteriore del cingolo ad essa strettamente connessa. Insieme queste aree modulerebbero le risposte viscerali e motorie (autonomiche, chimiche, comportamentali), anch'esse determinanti per la rappresentazione del valore di base di uno stimolo<sup>76</sup>.

## Agorafobia e teleosemantica

Come abbiamo visto nei paragrafi precedenti, forse non abbiamo preinstallata la paura dell'orso o dell'aquila, ma probabilmente siamo predisposti a rispondere con un'emozione, in modo preorganizzato, quando vengono percepiti nel mondo esterno o nel nostro corpo stimoli particolari, quali le dimensioni (animali grossi), l'estensione (apertura alare), il tipo di movimento (rettili), certi suoni (ruggito), certe configurazioni di stati del corpo (dolore in caso di attacco cardiaco)<sup>65</sup> o alcune caratteristiche ambientali (spazi aperti, luoghi chiusi, altezze).

Questi stimoli emotivamente significativi vengono valutati e processati prioritariamente rispetto a stimoli neutri e le informazioni ingranate in essi vengono rappresentate a livello mentale attraverso una raffinata interazione fra strutture filogeneticamente antiche e la neocortex.

Rimane affascinante e misterioso il meccanismo che determina la prioritaria selezione fra neutralità e significatività di uno stimolo. Se noi analizziamo questo problema ad un livello descrittivo puramente fisico, gli organismi interagiscono con il "mondo reale" processando le varie epifanie dell'energia a cui sono esposti: elettromagnetica, meccanica, chimica.

Soltanto in virtù dell'interazione con gli organismi viventi l'energia può essere specificata in termini di "stimolo" (uditivo, visivo, somatosensoriale, ecc.) e il risultato di questa interazione è la transduzione di tutte le forme di energia (stimoli) in un codice informazionale unico rappresentato dai potenziali d'azione. Il vero mistero sta proprio nella comprensione di come le informazioni contenute in natura vengano tradotte in un codice comune almeno a tutti i mammiferi e a livello cerebrale siano rese disponibili sotto forma di rappresentazioni mentali con specifici contenuti che determinano l'attuazione di comportamenti coerenti rispetto alle cose e agli eventi del mondo reale. La felice frase di Panksepp rende bene l'idea: "è come essere di fronte ai geroglifici senza la stele di Rosetta"<sup>77</sup>.

Secondo alcuni Autori, la mossa cruciale per poter legare l'informazione naturale ai contenuti mentali intenzionali consiste nell'introdurre il concetto di teleologia<sup>78-80</sup> che in questo contesto rappresenterebbe la naturale funzione dell'informazione naturale di generare rappresentazioni mentali con contenuti intenzionali<sup>82</sup>.

Molti Autori<sup>76 83-86</sup> hanno sviluppato teorie naturalistico/teleologiche dei contenuti mentali anche conosciute con il termine di teleosemantica ed una delle nozioni fondamentali relativa ad esse è rappresentata dal concetto di

“funzione propria” introdotta da Millikan. La Funzione propria è la caratteristica intrinseca per la quale sono stati progettati un determinato item, tratto o meccanismo<sup>86</sup>. Riguardo all’argomento che stiamo trattando, almeno due aspetti di questo concetto sono di estrema importanza. Prima di tutto il concetto di funzione propria è Normativo e deriva la sua Normatività dalla sua storia: se un organismo è in possesso di una funzione propria “X” (nel nostro caso di rappresentare aspetti e fatti del mondo reale) il fatto stesso di possederla è frutto dell’evoluzione. Secondariamente i meccanismi cognitivi che determinano le rappresentazioni mentali sono relazionali e cioè dipendono dagli scambi e dalle interazioni che avvengono fra organismo e ambiente<sup>86</sup>.

Secondo Gallese<sup>81</sup>, da un punto di vista neuroscientifico una teoria teleologica dei contenuti mentali potrebbe essere definita nel seguente modo: l’energia risultante dall’interazione fra organismi e ambiente contiene informazione che, in base alla rilevanza del suo contenuto<sup>88</sup>, viene trasmessa in una determinata maniera perché, attraverso le “prove e gli errori” operati dalla selezione naturale, questa modalità si è rivelata la più utile per poter stabilire un legame coerente fra ambiente e comportamento animale ai fini della sopravvivenza.

In base a questo concetto se vogliamo rintracciare il *primum movens* dell’AG probabilmente dobbiamo ricercarlo nei correlati neurali e neurofunzionali di specifiche esperienze percettive coscienti (di diretta derivazione dai sistemi sensoriali), che probabilmente coincidono con la rappresentazione mentale di quel particolare tipo di informazione naturale che, anche in condizioni normali, conduce ad una modificazione tra individuo e ambiente (allontanamento).

I soggetti agorafobici non presentano mai l’evitamento come unica componente sintomatologica. Le vertigini, i disturbi visivi, la sensazione di soffocamento, la nausea, la tachicardia, la tensione muscolare, l’aumento della frequenza respiratoria (ecc.) in forma isolata o in associazione sono sempre presenti così come sono molto frequenti la derealizzazione e la depersonalizzazione.

Se la tachicardia, la tensione muscolare, l’aumento della frequenza respiratoria, la sudorazione ed il tremore sono comprensibilmente sintomi preparatori alla fuga o all’attacco e quindi espressione di un sistema di risposta al pericolo, le vertigini, la sensazione di soffocamento e probabilmente anche la derealizzazione sembrano rappresentare sintomi di allarme o comunque espressione di sistemi deputati alla valutazione del significato affettivo di uno stimolo. Questi sintomi sono strettamente correlati ai sistemi uditivo, visivo e respiratorio che sono coinvolti nella elaborazione del mondo esterno al soggetto. La rilevazione di pericoli ambientali che siano la non familiarità ai luoghi, la presenza di pericoli specifici (animali, altezze, dirupi, ecc.) o la mancanza di ossigeno (luoghi

chiusi o pericoli chimici) necessita di questi tre sistemi. In altre parole i suddetti sintomi correlati ai sistemi sensoriali potrebbero coincidere con il sentimento cosciente derivato dalle prime modificazioni neurali che avvengono in seguito all’incontro con uno stimolo emotivamente significativo e cioè al modo con cui il cervello riesce a rappresentarselo in forma primordiale. Queste esperienze percettive compaiono anche in condizioni normali sempre in relazione ad un potenziale pericolo e comportano una istintiva modificazione nel rapporto fra individuo ed ambiente (allontanamento). La vertigine potrebbe essere la modalità attraverso la quale il cervello rappresenta a se stesso l’altezza ed il pericolo ad essa correlato, così come la sensazione di soffocamento potrebbe essere la rappresentazione cerebrale di ciò che potrebbe accadere realmente in un ambiente chiuso. A questo proposito da molti anni sono stati descritti gli stretti legami fra le fobie situazionali lungo tutto lo spettro della sindrome agorafobica (“street neurosis”<sup>89</sup>, “supermarket syndrome”<sup>90 91</sup>, “motorist vestibular disorientation syndrome”<sup>92</sup>, “space phobia”<sup>93</sup>) ed i disturbi vestibolari ed una delle prime descrizioni dell’AG attribuiva l’origine di questa sindrome ad un disturbo dei sistemi coinvolti nei meccanismi deputati all’equilibrio<sup>2</sup>. Inoltre Brandt<sup>94</sup> descrisse un particolare complesso sintomatologico che chiamò “Phobic postural Vertigo”, per sottolineare la stretta associazione fra un particolare sintomo, la vertigine, e la comparsa di condotte di evitamento “agoraphobia-like”. Molti studi concordano nell’affermare l’alta frequenza di disturbi vestibolari nei pazienti affetti da disturbo di panico<sup>95-98</sup>, ma in particolare in quelli che presentano un’alta incidenza di condotte agorafobiche<sup>98-100</sup>.

Molto interessante è l’intima relazione fra AG ed i sintomi appartenenti al complesso psicopatologico derealizzazione/depersonalizzazione.

Questa associazione è riportata in tutte le descrizioni storiche dell’AG ed addirittura M. Roth nel 1954 distinse tre tipi di Fobie: la “fobia semplice”, la “fobia sociale” e gli “stati fobici con ansia e depersonalizzazione (*Phobic Anxiety-Depersonalization states*)”<sup>101</sup>, etichetta che, secondo questo Autore, descriveva meglio del termine AG questo complesso disturbo psichiatrico in cui il “core” centrale, rappresentato dallo stato fobico, risultava strettamente correlato all’enigmatico fenomeno della depersonalizzazione<sup>102</sup>.

La depersonalizzazione e la derealizzazione, in effetti, rimangono attualmente condizioni poco conosciute e poco studiate. La depersonalizzazione è definita dal DSM-IV-TR attraverso un singolo sintomo, piuttosto vago e aspecifico: “un’alterazione della percezione del sé, un sentimento di distacco dai propri processi mentali e dal proprio corpo, la sensazione di essere l’osservatore esterno di se stesso come vivere in un sogno”. La derealizzazione viene descritta come “un’alterazione della

percezione del mondo esterno, come se esso risultasse strano o irrealista”.

Questi due fenomeni che possono presentarsi come sindrome primaria o accompagnarsi ad altri disturbi psichiatrici (ansia, schizofrenia, depressione, ecc.) e neurologici (epilessia, cefalea, traumi cerebrali lievi), vengono spesso descritti insieme ed in maniera confusa e di conseguenza ne viene persa la complessità fenomenologica.

Mauricio Sierra et al.<sup>103</sup> hanno tentato di separare questi due fenomeni attraverso lo studio di alcune patologie neurologiche che hanno aspetti sintomatologici simili, proponendo l'ipoemozionabilità visiva e l'asomatoagnosia rispettivamente come modelli neurologici della derealizzazione e della depersonalizzazione.

L'iporetività emozionale agli stimoli visivi è stata descritta in alcuni pazienti con prosopoagnosia ed è caratterizzata dalla perdita dei “qualia affettivi visivi”, come se l'ambiente e gli oggetti non possedessero più le caratteristiche di familiarità e di coloritura affettiva, come avviene nei pazienti con derealizzazione. Questa condizione sembra essere la conseguenza di una lesione a livello delle regioni occipito-temporali di destra, che determina una disconnessione fra lo stream visivo ventrale e le aree temporo-limbiche<sup>104 105</sup>.

L'asomatoagnosia è una condizione patologica caratterizzata dall'incapacità di riconoscere come proprio un arto paralizzato. I pazienti riconoscono che l'arto è affetto da paralisi ma sostengono che non si tratta del loro arto (controlaterale alla sede della lesione che usualmente è localizzata a livello parietale di destra). In questa condizione sono sempre presenti sintomi simili alla depersonalizzazione che non interessano solo l'emisoma colpito, ma tutto il corpo (sensazioni di distacco dal proprio corpo, sensazione come se il proprio corpo fosse formato da “pezzi di ricambio”, ecc.), ma mai sintomi riferibili alla derealizzazione.

Lo studio di queste due patologie suggerisce una doppia dissociazione tra sintomi simili alla depersonalizzazione e alla derealizzazione in pazienti con danno neurologico: pazienti che riportano sintomi tipo derealizzazione non presentano mai sintomi tipo depersonalizzazione e viceversa, suggerendo la presenza di circuiti neuronali diversi alla base dello sviluppo di questi disturbi psicosensoriali. Inoltre storiche descrizioni cliniche di pazienti con esperienze di depersonalizzazione completa (intero corpo) in assenza di danno cerebrale riportavano una relazione antagonista con i fenomeni di derealizzazione: la presenza della depersonalizzazione completa escludeva i fenomeni di derealizzazione<sup>106 107</sup>.

Quindi, se è stato dimostrato che in pazienti con lesioni neurologiche la disconnessione fra lo stream visivo ventrale e le regioni temporo-limbiche può comportare la comparsa di sintomi simili alla derealizzazione, è ipotizzabile che anche in condizioni normali o in disturbi

funzionali come l'AG questo sistema sia responsabile della modulazione del senso di familiarità alle cose e all'ambiente, attraverso un raffinato continuum fenomenologico che va dalla sensazione di sicurezza di trovarsi in un ambiente familiare allo smarrimento causato dal trovarsi in luoghi sconosciuti senza punti di riferimento. A questo proposito studi clinici confermano l'alto rischio di sviluppare la sindrome agorafobica nei pazienti che soffrono di disturbo da attacchi di panico quando sono presenti i sintomi psicosensoriali<sup>108-110</sup> e quindi si potrebbe ipotizzare che la derealizzazione, al pari del soffocamento per gli ambienti chiusi e delle vertigini per le altezze, rappresenti un sintomo strettamente connesso alla sindrome agorafobica con specifici contenuti semantici, ossia la modalità con cui il cervello rappresenta a se stesso in forma primordiale un ambiente sconosciuto o la sgradevole sensazione di trovarsi in un luogo aperto, attraverso una diminuzione della coloritura affettiva degli stimoli visivi.

A questo proposito è estremamente affascinante il ruolo che l'amigdala svolge in condizioni normali nella modulazione della processazione visiva attraverso le sue connessioni con lo stream visivo ventrale. In particolare il nucleo basale influenza direttamente la processazione visiva modulando l'intensità del firing neuronale della via visiva ventrale per tutto il suo percorso, dalle aree visive associative alla corteccia visiva primaria<sup>111</sup>. Questa intercorrelazione a feedback con lo stream visivo è suggestiva del ruolo svolto dall'amigdala sia nel facilitare il riconoscimento di stimoli visivi ad alto valore emozionale e, soprattutto, nel conferire una coloritura affettiva agli aspetti visivi di base provenienti dall'ambiente esterno. In altre parole sembra che il flusso di informazioni visive “nude e crude” che corrono attraverso lo stream visivo ventrale (ed è ipotizzabile che accada la medesima cosa per il dorsale ma i suoi rapporti con l'amigdala sono stati meno studiati) vengano “colorate” di contenuti affettivi provenienti dai circuiti del “core affettivo cerebrale”.

## Conclusioni

Rimangono pochi dubbi sull'esistenza all'interno del cervello di un raffinato e coerente sistema della paura che contribuisce sostanzialmente a tutte le risposte emozionali che vengono comunemente indicate con il termine di ansia ed in base a quanto detto nei paragrafi precedenti possiamo ricapitolare quanto segue:

- l'interazione fra organismo e spazio aperto/chiuso/altezze contiene “informazione”, significativa da un punto di vista emozionale;
- in condizioni normali l'interazione fra organismo e queste particolari situazioni ambientali determina la comparsa di alcune esperienze percettive coscienti: le vertigini per le altezze, il soffocamento per gli spazi

- chiusi e, noi ipotizziamo, la sensazione di derealizzazione per gli spazi sconosciuti/aperti;
- c. queste esperienze percettive coscienti quindi devono rappresentare in qualche modo quelle situazioni del mondo reale e contenere ingranate in se stesse l'informazione che determina un cambiamento del rapporto fra individuo e ambiente (allontanamento). In questo senso possono essere considerate rappresentazioni mentali "low level" di quelle particolari situazioni ambientali;
  - d. queste esperienze percettive altresì fanno parte della fenomenologia patologica della emozione di paura e nel DSM-IV sono classificate come sintomi del disturbo di panico;
  - e. questi sintomi si ritrovano nel disturbo di panico ma soprattutto nel panico associato all'AG e persistono spesso dopo la scomparsa degli altri sintomi e sempre in associazione alla persistenza delle condotte fobiche ed è quindi presumibile che questi fenomeni percettivi rappresentino la sintomatologia specifica dell'AG;
  - f. per quanto riguarda la derealizzazione l'ipotesi è che si tratti di un sintomo derivato da un sistema di base deputato al riconoscimento del significato emozionale affettivo di un ambiente (chiamiamolo riconoscimento non visivo). Così come accade nella prosopagnosia il paziente non riconosce come familiare il volto di un parente, nell'AG un disturbo di questo sistema potrebbe comportare la sensazione di non appartenenza in termini affettivi all'ambiente circostante e potrebbe rappresentare il veicolo dello scatenamento della sintomatologia;
  - g. in sintesi, l'AG primaria potrebbe essere dovuta ad un errore della percezione e della valutazione affettiva dell'informazione naturale derivante dall'interazione fra individuo e particolari ambienti e cioè alla disfunzione di un network neurobiologico che se attivato determina la comparsa di esperienze percettive coscienti che devono anch'esse seguire la logica della selezione naturale e quindi possedere una funzione.

Riguardo a quest'ultimo punto, se le emozioni sono pattern di modificazioni neurali attivate da stimoli specifici che si sono formate e mantenute nel corso della filogenesi perché utili alla sopravvivenza, dobbiamo presupporre che almeno alcuni aspetti della fenomenologia emozionale cosciente, normale o patologica, abbiano un contenuto semantico riguardante aspetti e fatti del mondo reale.

In effetti la teoria di James, cioè la coincidenza del vissuto emozionale esclusivamente con la percezione di un cambiamento dello stato corporeo, può avere un fondamento solo se riusciamo ad identificare quali pattern fenomenologici costituiscano i veicoli della nostra esperienza emotiva, in quanto la più valida obiezione a que-

sta teoria è rappresentata dal fatto che questa non riesce a spiegare il contenuto intenzionale delle emozioni.

Secondo le teorie cognitive classiche, infatti, le emozioni contengono un giudizio valutativo che rimanda esplicitamente ai loro oggetti formali. Questi oggetti formali sono quelli che Lazarus<sup>112</sup> chiama "core relation themes" (il pericolo per la paura, la perdita per la tristezza, le offese per la rabbia, ecc.). La paura, per esempio, coincide con la valutazione cognitiva che c'è un pericolo e situazioni e oggetti particolari scatenano la paura perché l'individuo ha appreso che questi sono strettamente correlati al "core relation themes" (il pericolo). In pratica per rappresentare il pericolo la paura deve contenere la valutazione "lo sono in pericolo" ed in quest'ottica la teoria di James è totalmente incapace di spiegare l'intenzionalità e la razionalità delle emozioni.

Limitatamente alla percezione e alla valutazione del pericolo, Prinze<sup>113</sup> sostiene che possono esserci delle alternative alle conclusioni delle teorie cognitive classiche per spiegare la razionalità dei contenuti emozionali.

Secondo questo Autore, in accordo alle principali teorie teleosemantiche, gli stati mentali sono co-variazioni funzionali e non descrizioni e uno stato mentale assume un contenuto intenzionale e razionale in virtù di essere sicuramente causato da qualcosa di specifico.

Solo in questo senso la paura può coincidere con la percezione di un pattern specifico di modificazioni corporee, perché se effettivamente il pericolo (oggetto formale) comporta l'attivazione di una configurazione neuronale specifica, la fenomenologia che deriva dall'attivazione di questo pattern neuronale deve per forza rappresentare il pericolo in maniera specifica e coerente, senza bisogno di ulteriori valutazioni.

Sostanzialmente riteniamo che Prinze abbia ragione, ma a nostro avviso è necessaria una distinzione fondamentale fra la fenomenologia derivata dai sistemi sensoriali e la fenomenologia derivata dai sistemi di risposta al pericolo.

In particolare riteniamo le modificazioni neurali direttamente derivate dall'attivazione dei sistemi sensoriali in relazione ad uno stimolo specifico siano esattamente la modalità con cui il cervello riesce a rappresentarsi quello stimolo senza necessità di valutazioni successive ed il sentimento cosciente della modificazione di questo pattern neurale rappresenti esattamente quell'oggetto con tutto il suo carico di significati.

In altre parole è ipotizzabile che il cervello percepisca il pericolo non come oggetto formale (il pericolo) ma come oggetto particolare (particolari stimoli) e se lo rappresenti attraverso un pattern specifico di modificazioni neurali a cui corrisponderebbe una specifica fenomenologia (per es. vertigini per le altezze, sensazione di soffocamento per gli ambienti chiusi, derealizzazione per gli spazi aperti, ecc.), naturalmente rudimentale ed espressione di



un "giudizio valutativo" operato inconsciamente dal "core affettivo cerebrale".

In seguito a questa valutazione primaria, l'attivazione del sistema di risposta (che potrebbe comprendere anche il manifestarsi del sentimento di paura dalle "sorgenti" sottocorticali descritte da Panksepp), potrebbe comportare la comparsa di un altro pattern di modificazioni neurali ed un'altra fenomenologia, sicuramente meno specifica, corrispondente probabilmente alla retroazione Jamesiana (tachicardia, tensione muscolare, tremore, sudorazione ecc.).

Applicando questi concetti al problema del complesso rapporto fra disturbo di panico e AG e presupponendo che entrambi questi disturbi rappresentino, come è plausibile, una disfunzione del network preposto alla rilevazione e alla risposta al pericolo, possiamo ipotizzare che la sintomatologia di diretta derivazione dagli organi sensoriali preposti alla valutazione del mondo esterno (vertigini, derealizzazione, sensazione di soffocamento) sia specifica della sindrome agorafobica perché contiene anche in condizioni normali un'informazione che determina una modificazione del rapporto fra individuo e ambiente (allontanamento), mentre la sintomatologia derivata dai sistemi di risposta (tachicardia, sudorazione, tensione muscolare, tremore, ecc.) coincide essenzialmente con l'attacco di panico.

In quest'ottica continuare a considerare il panico il nucleo centrale dei disturbi d'ansia e prioritario rispetto alle condotte agorafobiche non sembra rispecchiare l'ordine naturale del sistema neurobiologico dal quale entrambi questi disturbi derivano.

## Bibliografia

- 1 Westphal CO. *Die Agoraphobie: eine neuropathische Erscheinung*. Arch Psychiatr Nervenkr 1871;3:138-61.
- 2 Benedikt M. *Über platzschwindel*. Allgemeine Wiener Medizinische Zeitung 1870;15:488-90.
- 3 Klein DF. *Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes*. Psychopharmacology 1964;5:397-408.
- 4 Klein DF. *Anxiety reconceptualized*. In: Klein DF, Raskin J, editors. *Anxiety: new research and changing concepts*. New York: Raven Press 1981.
- 5 Di Nardo PA, O'Brien GT, Barlow DH, et al. *Reliability of DSM-III anxiety disorder categories using a new structured interview*. Arch Gen Psychiatry 1983;40:1070-4.
- 6 Torgersen S. *Genetic factors in anxiety disorder*. Arch Gen Psychiatry 1983;40:1085-9.
- 7 Argyle N. *Anxiety and panic disorder*. Practitioner 1986;230:453-9.
- 8 Breier A, Charney DS, Heninger GR. *Agoraphobia with panic attacks. Development, diagnostic stability, and course of illness*. Arch Gen Psychiatry 1986;43:1029-36.
- 9 Noyes RJ Jr, Crowe RR, Harris EL, et al. *Relationship between panic disorder and agoraphobia. A family study*. Arch Gen Psychiatry 1986;43:227-32.
- 10 Barlow DH. *Anxiety and its disorders: the nature and treatment of anxiety and panic*. New York: Guilford Press 1988.
- 11 Pollard CA, Bronson SS, Kenney MR. *Prevalence of agoraphobia without panic in clinical settings (letter)*. Am J Psychiatry 1989;146:559.
- 12 Fava GA, Grandi S, Canestrari R. *Prodromal symptoms in panic disorder with agoraphobia*. Am J Psychiatry 1988;145:1564-7.
- 13 Lelliott P, Marks I, McNamee G, et al. *Onset of panic disorder with agoraphobia: toward an integrated model*. Arch Gen Psychiatry 1989;46:1000-4.
- 14 Fava GA, Mangelli L. *Subclinical symptoms of panic disorder: new insights into pathophysiology and treatment*. Psychother Psychosom 1999;68:281-9.
- 15 Marks IM. *The agoraphobic syndrome (panic disorder with agoraphobia)*. In: Marks IM. *Fears, phobias, and rituals: panic, anxiety, and their disorders*. New York: Oxford University Press 1987, pp. 323-61.
- 16 Roth M. *Agoraphobia, panic disorder and generalized anxiety disorder: some implications of recent advances*. Psychiatr Dev 1984;2:31-52.
- 17 Roth M, Argyle N. *Anxiety, panic and phobic disorders: an overview*. J Psychiatr Res 1988;22:33-54.
- 18 Angst J, Dobler Mikola A. *The Zurich Study: anxiety and phobia in young adults*. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 1985;235:171-8.
- 19 Joyce PR, Bushnell JA, Oakley Browne MA, et al. *The epidemiology of panic symptomatology and agoraphobic avoidance*. Compr Psychiatry 1989;30:303-12.
- 20 Thompson AH, Bland RC, Orn HT. *Relationship and chronology of depression agoraphobia and panic disorder in the general population*. J Nerv Ment Dis 1989;177:456-63.
- 21 Horwath E, Lish JD, Johnson J, et al. *Agoraphobia without panic: clinical reappraisal of an epidemiologic finding*. Am J Psychiatry 1993;140:1496-500.
- 22 Andrews G, Slade T. *Agoraphobia without a history of panic disorder may be part of the panic disorder syndrome*. J Nerv Ment Dis 2002;190:624-30.
- 23 Wittchen HU, Nelson CB, Lachner G. *Prevalence of mental disorders and psychosocial impairments in adolescents and young adults*. Psychol Med 1998;28:109-26.
- 24 Hayward C, Killen JD, Taylor CB. *The relationship between agoraphobia symptoms and panic disorder in a non clinical sample of adolescents*. Psychol Med 2003;33:733-8.
- 25 Kessler RC, Chiu WT, Jin R, et al. *The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication*. Arch Gen Psychiatry 2006;63:415-24.
- 26 Faravelli C, Cosci F, Rotella F, et al. *Agoraphobia between panic and phobias: clinical epidemiology from the Sesto Fiorentino Study*. Compr Psychiatry 2008;49:283-7.

- 27 Wittchen HU, Nocon A, Beesdo K, et al. *Agoraphobia and panic. Prospective-longitudinal relations suggest a re-thinking of diagnostic concepts.* *Psychother Psychosom* 2008;77:147-57.
- 28 Wittchen HU, Gloster AT, Beesdo-Baum K, et al. *Agoraphobia: a review of the diagnostic classificatory position and criteria.* *Depress Anxiety* 2010;27:113-33.
- 29 World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines.* Geneva 1992.
- 30 American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual.* 4<sup>th</sup> edn. Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Press 2000.
- 31 James W. *What is an emotion?* *Mind* 1884;9:188-205.
- 32 Arnold MB. *Psychological aspects.* In: Arnold MB. *Emotion and personality.* New York: Columbia University Press 1960.
- 33 Frijda NH. *The emotions.* Cambridge: Cambridge University Press 1986.
- 34 Panksepp J. *The source of fear and anxiety in the brain.* In: Panksepp J. *Affective neuroscience: the foundations of human and animal emotions.* Oxford: Oxford University Press 1988, p. 211.
- 35 Vuilleumier P, Pourtois G. *Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging.* *Neuropsychologia* 2007;45:174-94.
- 36 Morris JS, Friston KJ, Buchel C, et al. *A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions.* *Brain* 1998;121:47-57.
- 37 Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, et al. *Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge.* *J Neurosci* 1998;18:411-8.
- 38 Liddell BJ, Brown KJ, Kemp AH, et al. *A direct brainstem amygdala cortical alarm system for subliminal signals of fear.* *Neuroimage* 2005;24:235-43.
- 39 Irwin W, Davidson RJ, Lowe MJ, et al. *Human amygdala activation detected with echo-planar functional magnetic resonance imaging.* *Neuroreport* 1996;7:1765-9.
- 40 Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, et al. *Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression.* *Neuron* 1996;17:875-87.
- 41 Morris JS, Frith CD, Perrett DI, et al. *A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions.* *Nature* 1996;383:812-5.
- 42 Lane RD, Reiman EM, Bradley MM, et al. *Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion.* *Neuropsychologia* 1997;35:1437-44.
- 43 LeDoux JE. *Emotion circuits in the brain.* *Annu Rev Neurosci* 2000;23:155-84.
- 44 Ohman A, Mineka S. *Fears, phobias, and preparedness. Toward an evolved model of fear and fear learning.* *Psychol Rev* 2001;108:483-522.
- 45 Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. *Human neural systems for face recognition and social communication.* *Biol Psychiatry* 2002;51:59-67.
- 46 Adolphs R. *Neural systems for recognizing emotion.* *Curr Opin Neurobiol* 2002;12:169-77.
- 47 Anderson AK, Christoff K, Panitz D, et al. *Neural correlates of the automatic processing of threat facial signals.* *J Neurosci* 2003;23:5627-33.
- 48 Zald DH. *The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli.* *Brain Res Rev* 2003;41:88-123.
- 49 Etkin KC, Klemenhagen JT, Dudman MT, et al. *Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces.* *Neuron* 2004;44:1043-55.
- 50 Bar M, Neta M. *Visual elements of subjective preference modulate amygdala activation.* *Neuropsychologia* 2007;45:2191-200.
- 51 Miltner WHR, Krieschel S, Hecht H, et al. *Eye movements and behavioral responses to threatening and nonthreatening stimuli during visual search in phobic and nonphobic subjects.* *Emotion* 2004;4:323-39.
- 52 Larson CL, Schaefer HS, Siegle GJ, et al. *Fear is fast in phobic individuals: amygdala activation in response to fear-relevant stimuli.* *Biol Psychiatry* 2006;60:410-7.
- 53 Tamietto M, Castelli L, Vighetti S, et al. *Unseen facial and bodily expressions trigger fast emotional reactions.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:17661-6.
- 54 Vuilleumier P, Armony JL, Driver J, et al. *Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event-related fMRI study.* *Neuron* 2001;30:829-41.
- 55 Vuilleumier P, Henson RN, Driver J, et al. *Multiple levels of visual object constancy revealed by event-related fMRI of repetition priming.* *Nat Neurosci* 2002;5:491-9.
- 56 Tamietto M, Geminiani G, Genero R, et al. *Seeing fearful body language overcomes attentional deficits in patients with neglect.* *J Cogn Neurosci* 2007;19:445-54.
- 57 de Gelder B, Frissen I, Barton J, et al. *A modulatory role for facial expressions in prosopagnosia.* *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:13105-10.
- 58 Morris JS, deGelder B, Weiskrantz L, et al. *Differential extrageniculostriate and amygdala responses to presentation of emotional faces in a cortically blind field.* *Brain* 2001;124:1241-52.
- 59 LeDoux J. *Emotional networks and motor control: a fearful view.* *Prog Brain Res* 1996;107:437-46.
- 60 Weiskrantz L. *Blindsight: a case study and implications.* Oxford: Clarendon Press 1986.
- 61 Shi CJ, Davis M. *Visual pathways involved in fear conditioning measured with fear-potentiated startle: behaviour and anatomic studies.* *J Neurosci* 2001;21:9844-55.
- 62 Pare D, Quirk GJ, LeDoux JE. *New vistas on amygdala networks in conditioned fear.* *J Neurophysiol* 2004;92:1-9.
- 63 LeDoux JE. *The emotional brain.* New York: Touchstone 1996.
- 64 Büchel C, Dolan RJ. *Classical fear conditioning in functional neuroimaging.* *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:219-23.
- 65 Damasio A. *The feeling of what happens: body, emotion*

- and the making of consciousness. London: William Heinemann 1999.
- <sup>66</sup> Damasio A. *Looking for Spinoza: joy, sorrow, and the feeling brain*. Orlando, FL: Harcourt Brace 2003.
- <sup>67</sup> Rolls ET. *The brain and emotion*. Oxford: Oxford University Press 1999.
- <sup>68</sup> Panksepp J. *Affective consciousness: core emotional feelings in animals and humans*. *Conscious Cogn* 2005;14:30-80.
- <sup>69</sup> Panksepp J. *Affective neuroscience: the foundations of human and animal emotions*. Oxford: Oxford University Press 1998.
- <sup>70</sup> Papez JW. *A proposed mechanism of emotion*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1937;7:103-12.
- <sup>71</sup> MacLean PD. *Psychosomatic disease and the visceral brain: recent developments bearing on the Papez theory of emotion*. *Psychosom Med* 1949;11:338-53.
- <sup>72</sup> Duncan S, Barrett LF. *Affect is a form of cognition: a neurobiological analysis*. *Cogn Emot* 2007;21:1184-211.
- <sup>73</sup> Neisser U. *Cognitive psychology*. New York: Appleton Century Crofts 1967.
- <sup>74</sup> Carmichael ST, Price JL. *Connectional networks within the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys*. *J Comp Neurol* 1996;371:179-207.
- <sup>75</sup> Elliott R, Friston KJ, Dolan R. *Dissociable neural responses in human reward systems*. *J Neurosci* 2000;20:6159-65.
- <sup>76</sup> Ongur D, Price JL. *The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans*. *Cereb Cortex* 2000;10:206-19.
- <sup>77</sup> Panksepp J. *Neurodynamics, the electrical languages of the brain*. In: Panksepp J. *Affective neuroscience: the foundations of human and animal emotions*. Oxford: Oxford University Press 1998.
- <sup>78</sup> Dretske F. *Knowledge and the flow of information*. Cambridge, MA: MIT Press 1981.
- <sup>79</sup> Dretske F. *Explaining behavior*. Cambridge, MA: MIT Press 1988.
- <sup>80</sup> Dretske F. *Naturalizing the mind*. Cambridge, MA: MIT Press 1995.
- <sup>81</sup> Gallese V. *A neuroscientific grasp of concepts: from control to representation*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358:1231-40.
- <sup>82</sup> Gallese V. *Before and below 'theory of mind': embodied simulation and the neural correlates of social cognition*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007;362:659-69.
- <sup>83</sup> Stampe D. *Toward a causal theory of linguistic representation*. In: French PA, Uehling Jr TE, Wettstein HK, editors. *Midwest studies in philosophy: studies in the philosophy of language*. Vol. 2. Minneapolis, MN: University of Minnesota Press 1977, pp. 81-102.
- <sup>84</sup> Evans G. *The varieties of reference*. Oxford: Clarendon 1982.
- <sup>85</sup> Papineau D. *Reality and representation*. Oxford: Blackwell 1987.
- <sup>86</sup> Millikan RG. *Language, thought, and other biological categories*. Cambridge, MA: MIT Press 1984.
- <sup>87</sup> Millikan RG. *White queen psychology and other essays for Alice*. Cambridge, MA: MIT Press 1993.
- <sup>88</sup> Sperber D. *Metarepresentations in an evolutionary perspective*. In: Sperber D, editor. *Metarepresentations: a multi-disciplinary perspective*. *Vancouver Studies in Cognitive Science*. Vol. 10. Oxford: Oxford University Press 2000, pp. 117-38.
- <sup>89</sup> Levy I, O'Leary JL. *Incidence of vertigo in neurologic conditions*. *Trans Am Otol Soc* 1947;35:329-47.
- <sup>90</sup> McCabe BF. *Diseases of the end organ and vestibular nerve*. In: Naunton RF, editor. *The vestibular system*. New York: Academic Press 1975.
- <sup>91</sup> Rudge R, Chambers BR. *Physiological basis for enduring vestibular symptoms*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:126-30.
- <sup>92</sup> Page NGR, Gresty MA. *Motorist's vestibular disorientation syndrome*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:729-35.
- <sup>93</sup> Marks I, Bebbington P. *Space phobia: syndrome or agoraphobic variant?* *BMJ* 1976;12:30-3.
- <sup>94</sup> Brandt T. *Vertigo. Its multisensory syndromes*. New York: Springer Verlag 1991.
- <sup>95</sup> Jacob RG, Lilienfeld SO, Furman JMR, et al. *Space and motion phobia in panic disorder with vestibular dysfunction*. *J Anx Dis* 1989;3:117-30.
- <sup>96</sup> Jacob RG, Moller MB, Turner SM, et al. *Otoneurological examination of panic disorder and agoraphobia with panic attacks: a pilot study*. *Am J Psychiatry* 1985;142:715-20.
- <sup>97</sup> Ramos RT, Formigoni LG, Soares JC, et al. *Dizziness predicts initial worsening in panic disorder-an otoneurological investigation*. *J Psychopharmacol* 1996;10:313-6.
- <sup>98</sup> Jacob RG, Furman JM, Durrant JD, et al. *Panic, agoraphobia, and vestibular dysfunction*. *Am J Psychiatry* 1996;153:503-12.
- <sup>99</sup> Yardley L, Britton J, Lear S, et al. *Relationship between balance system function and agoraphobic avoidance*. *Behav Res Ther* 1995;33:435-9.
- <sup>100</sup> Yardley L, Luxon L, Lear S, et al. *Vestibular and posturographic test results in people with symptoms of panic and agoraphobia*. *J Audiol Med* 1994;3:48-65.
- <sup>101</sup> Roth M. *The Phobic Anxiety-Depersonalization Syndrome [Abridged]*. *Proc R Soc Med* 1959;52:587-95.
- <sup>102</sup> Roth M. *Anxiety neuroses and phobic state*. *BMJ* 1969;1:489-92.
- <sup>103</sup> Sierra M, Lopera F, Lambert M, et al. *Separating depersonalization and derealization: the relevance of the lesion method*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:530-2.
- <sup>104</sup> Bauer RM. *Visual hypoemotionality as a symptom of visual-limbic disconnection in man*. *Arch Neurol* 1982;39:702-8.
- <sup>105</sup> Habib M. *Visual hypo-emotionality and prosopagnosia associated with right temporal lobe isolation*. *Neuropsychologia* 1986;24:577-582.

- <sup>106</sup> Mayer Gross W. *Depersonalization*. Br J Med Psychol 1935;15:103-26.
- <sup>107</sup> Shorvon HJ. *Depersonalisation syndrome*. Proc R Soc Med 1946;39:779-92.
- <sup>108</sup> Cassano GB, Petracca A, Perugi G, et al. *Derealization and panic attacks: a clinical evaluation on 150 patients with panic disorder/agoraphobia*. Compr Psychiatry 1989;30:5-12.
- <sup>109</sup> Mula M, Pini S, Cassano GB. *The neurobiology and clinical significance of depersonalization in mood and anxiety disorders: a critical reappraisal*. J Affect Disord 2007;99:91-9.
- <sup>110</sup> Marquez M, Segui J, Garcia L, et al. *Is panic disorder with psychosensorial symptoms (depersonalization-derealization) a more severe clinical subtype?* J Nerv Ment Dis 2001;189:332-5.
- <sup>111</sup> Amaral DG, Behniea H, Kelly JL. *Topographical organization of projections from the amygdala to the visual cortex in the Macaque monkey*. Neuroscience 2003;118:1099-120.
- <sup>112</sup> Lazarus RS. *Emotion and adaptation*. New York: Oxford University Press 1991.
- <sup>113</sup> Prinz J. *Emotions Embodied*. In: Solomon R, editor. *Thinking about feeling: contemporary philosophers on emotions*. Oxford: Oxford University Press 2004.