SUL PARADOSSO DELLA DINAMICA DEL RINFORZO NEI SOGGETTI SOTTOPOSTI A TERAPIA DI ESPOSIZIONE: L'IPOTESI RELATIVISTICA

Emiliano Toso

Centro per lo Studio della Personalità, Scuola Quadriennale di Formazione in Psicoterapia Comportamentale e Cognitiva di Casoria (NA), Caserta

Corrispondenza
E-mail: emiliano_toso@yahoo.it

Riassunto

I recenti progressi raggiunti nello studio sull'estinzione della paura sembrano dimostrare, sempre più, il coinvolgimento del rinforzo rappresentato dall'omissione della minaccia attesa durante il sistematico confronto con uno stimolo condizionato eccitatorio (SC). Tale rinforzo sembrerebbe regolare la formazione dell'associazione inibitoria (SC - no SI), rendendola maggiormente recuperabile e, dunque, competitiva nei confronti di quella eccitatoria (SC - SI) ai fini del controllo comportamentale. Sulla base di questa premessa, in ambito clinico e precisamente nei pazienti con vulnerabilità all'ansia e sottoposti a terapia di esposizione, si è cominciato, così, ad ipotizzare la presenza di una possibile "iposensibilità al rinforzo", considerandola come una causa dei conosciuti limiti relativi all'efficacia della terapia (un numero considerevole di pazienti, infatti, non riesce a beneficiarne o sperimenta il ritorno della paura dopo il trattamento). Sebbene vi siano prove sempre più consistenti che documentano la presenza di una tale iposensibilità, sostenendo l'ipotesi proposta, esiste al contempo una robusta letteratura che evidenzia come gli stessi soggetti ansiosi presentino una marcata tendenza all'evitamento. Questo risulta essere un paradosso, in quanto è stato dimostrato che anche il comportamento evitante viene mantenuto da processi di condizionamento operante e, quindi, da rinforzi. Come può un soggetto che presenta iposensibilità al rinforzo, subire da quest'ultima contemporaneamente influenze negative nell'esporsi e influenze positive nell' evitare? Una diminuita sensibilità al rinforzo non dovrebbe essere di ostacolo ad entrambi i comportamenti? Il paradosso potrebbe essere risolto se si smettesse di considerare la sensibilità al rinforzo in modo assoluto rispetto al tempo e si cominciasse a considerarla in modo relativo. In altre parole, di fronte a due o più rinforzi uguali e presenti nel medesimo contesto, la sensibilità al rinforzo varierà in maniera inversamente proporzionale al tempo impiegato per ottenere un rinforzo rispetto all'altro. In questo modo, la sensibilità nei confronti di un ipotetico rinforzo R1 aumenta quando il tempo per ottenerlo si riduce rispetto al tempo che serve per avere il rinforzo R2, ecc. mentre, nei confronti di questi altri, tenderà a diminuire. Tale dinamica relativistica potrebbe spiegare perché l'evitamento, che comporta un rinforzo più rapido rispetto a quello ottenuto tramite l'esposizione, tende ad aumentare mentre l'esposizione no. Riconoscere la presenza di questa incongruenza e provare a spiegarla rappresenterebbe un obiettivo clinicamente rilevante, in quanto potrebbe aiutare innanzitutto a identificare e comprendere meglio la dinamica esistente tra rinforzi, evitamento ed esposizione e, in secondo luogo, permetterebbe la messa a punto di specifiche strategie d'intervento per massimizzare la terapia espositiva. Nel presente lavoro viene messo in luce questo specifico paradosso e si propone una possibile spiegazione definita, appunto, "ipotesi relativistica". Seguono indicazioni per possibili implicazioni cliniche.

Parole chiave: estinzione della paura, iposensibilità al rinforzo, evitamento, terapia di esposizione, disturbi d'ansia, ipotesi relativistica

DOI: 10.36131/COGNCL20250209
Ricevuto il 15 Maggio 2025, accettato il 22 Novembre 2025

 © Giovanni Fioriti Editore s.r.l.

ON THE PARADOX OF REINFORCER DYNAMICS IN SUBJECTS UNDERGOING EXPOSURE THERAPY: THE RELATIVISTIC HYPOTHESIS

Abstract

Recent advances in the study of fear extinction seem to increasingly demonstrate the involvement of reinforcer, represented by the omission of the expected threat during systematic exposure to an excitatory conditioned stimulus (CS). This reinforcer would seem to regulate the formation of the inhibitory association (CS – no US), making it more retrievable and therefore competitive with the excitatory one (CS – US) for the purposes of behavioural control. Based on this premise, in clinical settings—particularly in patients with vulnerability to anxiety and undergoing exposure therapy—it has been hypothesized that the presence of a possible "hyposensitivity to reinforcer" may be the cause of the known limitations to the effectiveness of the therapy. In fact, a considerable number of patients fail to benefit from exposure therapy or experience a return of fear after treatment. Although there is increasing evidence documenting the presence of such hyposensitivity, reinforcing the proposed hypothesis, there is, simultaneously, a robust literature highlighting how anxious individuals exhibit a marked tendency toward avoidance. This turns out to be a paradox since it has been shown how avoidance is maintained through operant conditioning processes, which are inherently reinforcers-based. How can a patient with hyposensitivity to reinforcer simultaneously experience negative influence from it during exposure and positive influence from it by avoidance? Shouldn't a decreased sensitivity to reinforcer be an obstacle to both behaviours? This paradox may be resolved by shifting from an absolute to a relative perspective on sensitivity to reinforcer with reference to time. In other words, when faced with two or more equal reinforcers, sensitivity to reinforcer will vary in inverse proportion to the time required to obtain one reinforcer with respect to the other. Sensitivity to a hypothetical reinforcer R1 increases when the time to obtain it is reduced with respect to the time needed to obtain reinforcer R2, while, towards these others, it will tend to decrease. Such relativistic dynamic could explain why avoidance, which involves faster reinforcer than exposure - based reinforcer, tends to increase while exposure remains a weak behaviour. So far, too little attention has been paid to the relationship between sensitivity to reinforcer and the outcome of exposure therapy, and perhaps for this very reason, such a paradox had until now remained unnoticed. Acknowledging the presence of such incongruity and attempting to explain it would certainly be a clinically relevant objective, as it could help, not only, identify and better understand the dynamics between reinforcers, avoidance, and exposure, but also it could lead to the development of targeted intervention strategies to maximise the effectiveness of exposure therapy. In this paper, the paradox in reinforcer dynamics is highlighted and a possible explanation is proposed, defined as the relativistic hypothesis. Implications for clinical practice are also discussed.

Key words: fear extinction, hyposensitivity to reinforcer, avoidance, exposure therapy, anxiety disorders, relativistic hypothesis

Introduzione

I disturbi d'ansia sono tra le condizioni di salute mentale più comuni ed invalidanti (Young et al., 2021) e la terapia di esposizione risulta essere un trattamento efficace (Abramowitz et al., 2019). Nonostante questo, un numero considerevole di pazienti non riesce a beneficiarne, o sperimenta un ritorno della paura dopo il trattamento (Loerinc et al., 2015). Per tali motivi, una sempre più chiara comprensione dei meccanismi e dei fattori alla base della terapia potrebbe ottimizzarne gli esiti positivi.

Grazie alla recente ricerca e alle nuove considerazioni sul processo di estinzione della paura, la nostra comprensione delle dinamiche responsabili della terapia espositiva (che ne rappresenta l'applicazione clinica) sta cambiando radicalmente, portando allo sviluppo di nuovi approcci concettuali ed operativi (Toso, 2021). Oggi, rispetto al passato, l'opinione maggiormente

condivisa è che l'esposizione, ossia il ripetuto confronto con stimoli di per sé innocui ma per il paziente fonte di ansia, non comporterebbe una vera e propria cancellazione della memoria di paura, bensì tale confronto "darebbe vita" ad un nuovo apprendimento, capace di interferire con essa e con la sua espressione: un apprendimento, dunque, "inibitorio" (Craske et al., 2014). La creazione di tale apprendimento, detto anche di sicurezza o di estinzione[1], risulterebbe essere maggiormente competitivo (in termini di recuperabilità) rispetto a quello di paura quando, durante le esposizioni, è presente una grande discrepanza tra le aspettative temute ed il risultato effettivo. In altre parole, quanto più l'organismo viene sorpreso dall'esito di una sessione espositiva ad uno stimolo condizionato eccitatorio (SC), tanto più quello che viene esperito, ossia l'assenza di pericolo (SC - no SI), sarà appreso e successivamente recuperato. A livello clinico ed operativo il tutto si traduce nel favorire l'"elemento sorpresa", incoraggiando il paziente a condurre esposizioni nei confronti di stimoli temuti a un livello ogni qualvolta maggiore in termini di intensità, durata o frequenza rispetto a quanto egli ritenga "sicuro" o "tollerabile".

Un recente ed ulteriore aspetto interessante, emergente dalla ricerca preclinica (Felsenberg et al., 2018; Keller et al., 2022; Liu et al., 2023; Luo et al., 2018; Sheena et al., 2018; Zhang et al., 2020), è che la creazione inibitoria sembrerebbe dipendere anche dal rinforzo generato grazie all'omissione della minaccia attesa, durante il sistematico confronto con uno stimolo condizionato eccitatorio (SC). Nello specifico, il rinforzo che accompagna tale esperienza regolerebbe lo sviluppo della nuova memoria inibitoria, rendendola competitiva nei confronti dell'associazione SC – SI. Questo nuovo aspetto non farebbe altro che confermare la necessità di favorire marcati errori di predizione durante il sistematico confronto con SC; maggiore è, infatti, la sorpresa, superiore sarà l'effetto rinforzante. Tali osservazioni sono di rilevanza clinica poiché oggi sappiamo che anche durante la terapia di esposizione, l'omissione della minaccia attesa rappresenta un vero e proprio rinforzo negativo e che l'esposizione allo SC temuto può favorire anche ulteriori e numerosi rinforzi secondari (Rosenberg et al., 2023; Vervliet et al., 2017; Zbozinek & Craske, 2017). Durante ogni esposizione ad uno stimolo condizionato temuto, infatti, i pazienti incontrano diverse esperienze rinforzanti. Ad esempio, quando un individuo non sperimenta uno SI avversivo atteso, questo evento gli fornisce l'opportunità di apprendere che il temuto stimolo non è così grave come previsto, riducendo la paura condizionata nei suoi confronti. Analogamente ad altri meccanismi di apprendimento mediati dall'errore di previsione, è possibile che la discrepanza tra la minaccia attesa e la minaccia effettiva corrisponda a un segnale rinforzante per l'apprendimento della sicurezza. Questo spiegherebbe perché l'esposizione occasionale a SI, durante il processo di estinzione, riduca l'avversione allo SI, in quanto manterrebbe elevata l'aspettativa di minaccia (Craske et al., 2014). Un secondo esempio comporta l'accoppiamento ripetuto dell'esposizione allo SC con uno o più rinforzi positivi (de Jong et al., 2000). Anche in questo caso, la riduzione della paura nei confronti di SC potrebbe dipendere dall'aumento della discrepanza tra i risultati attesi e quelli effettivi (ad esempio ottenendo lodi e incoraggiamenti anziché critiche e umiliazioni). Tutte queste conseguenze rinforzanti (negative e positive), durante l'esposizione, sembrerebbero avere un ruolo fondamentale nel regolare lo sviluppo ed il recupero della memoria inibitoria rendendola

[1] In questo articolo le espressioni "creazione inibitoria o di sicurezza" ed "estinzione" sono usati frequentemente in modo intercambiabile. In entrambi i casi ci si riferisce, in primo luogo, alla presentazione ripetuta dello Stimolo Condizionato (SC) in assenza dello Stimolo Incondizionato (SI). In secondo luogo, si intende il risultato di tale procedura, ossia l'indebolimento della Risposta Incondizionata (RI). Infine, l'articolo descrive il presunto processo di apprendimento alla base di tale indebolimento, che si ipotizza essere una forma di apprendimento inibitorio.

competitiva nei confronti dell'associazione eccitatoria SC - SI per il controllo comportamentale. Proprio in relazione a quest'ultimo aspetto, recentemente alcuni ricercatori e clinici (Craske et al., 2022; Papalini et al., 2020; Rosenberg et al., 2023) hanno considerato il ruolo di una diminuita sensibilità al rinforzo, nei pazienti con vulnerabilità all'ansia, come uno dei possibili motivi del persistere di alcuni limiti della terapia espositiva. La ricercatrice Michelle Craske, ad esempio, ipotizza che tale deficit sia relativo a diverse dimensioni: l'anticipazione del rinforzo, il suo consumo e l'apprendimento (l'acquisizione di associazioni tra stimolo e gratificazione). A tal proposito, sempre lei evidenzia come la sensibilità alla minaccia e alla ricompensa[2] sono processi fondamentali, che diventano disregolati nel contesto della vulnerabilità all'ansia.

Sebbene stiano effettivamente crescendo le evidenze sulla presenza di una significativa iposensibilità al rinforzo nei soggetti ansiosi e/o con disturbi d'ansia esiste, al contempo, una robusta letteratura che evidenzia come gli stessi soggetti presentino una marcata tendenza all'evitamento (LeDoux, 2016; Vervliet et al., 2013). Questo risulta essere un paradosso interessante in quanto anche il comportamento evitante, alla pari di quello espositivo, è mantenuto da "processi operanti" (Papalini et al., 2021; Vervliet et al., 2017). Come può un soggetto che presenta un deficit nella sensibilità al rinforzo, non riuscire a beneficiare adeguatamente dell'omissione della minaccia attesa (e di ulteriori conseguenze rinforzanti) durante il sistematico confronto con SC e, allo stesso tempo, esperire una forte e persistente tendenza all'evitamento? L'evitamento eccessivo è, infatti, una caratteristica distintiva dell'ansia clinica (American Psychiatric Association, 2013), dove risulta essere inflessibile all' estinzione, ripetitivo ed estremamente debilitante (Angelos-Miltiadis Krypotos et al., 2015; Rodriguez-Romaguera et al., 2016). Una diminuita sensibilità al rinforzo nei soggetti ansiosi non dovrebbe essere di ostacolo anche a tale comportamento? A parer di chi scrive, tale incongruenza potrebbe essere risolta se si smettesse di considerare la sensibilità al rinforzo in modo assoluto rispetto al tempo e si cominciasse a considerarla da un punto di vista relativistico. Per chiarire questa prospettiva occorre considerare la seguente ipotetica dinamica: di fronte a due o più rinforzi, uguali e presenti nel medesimo contesto, la sensibilità al rinforzo da parte di un soggetto non è indipendente dal tempo e varia in maniera inversamente proporzionale al tempo impiegato per ottenere un rinforzo rispetto all'altro. In questo modo la sensibilità nei confronti di un ipotetico rinforzo R1 tenderà ad aumentare quando il tempo per ottenerlo si riduce rispetto a quello impiegato per avere il rinforzo R2, ecc., nei confronti dei quali, invece, andrà a diminuire. Tale dinamica relativistica potrebbe spiegare perché l'evitamento (che genera più rapidamente un rinforzo rispetto all'esposizione) tende ad aumentare, mentre il comportamento espositivo no.

Nel seguente lavoro si vuole innanzitutto mettere in luce il paradosso sollevato e, successivamente, proporre una possibile soluzione, definita ipotesi relativistica, grazie alla quale sono ipotizzabili diverse implicazioni cliniche.

[2] L'espressione *ricompensa* fa riferimento ad un'esperienza soggettiva positiva e si basa su una visione edonistica che fa dipendere il rinforzo da un vissuto di piacere. A differenza di Michelle Craske e di altri autori, che come lei utilizzano il termine ricompensa come sinonimo di rinforzo, nel presente articolo si vuole "prendere le distanze" da tale atteggiamento ed utilizzare la parola rinforzo facendo riferimento al suo significato originale: "un rinforzo è uno stimolo che aumenta la probabilità che venga ripetuto un comportamento" (Skinner, 1938). Tale significato non implica l'esperienza soggettiva del soggetto, di per sé poco utile per comprenderne la fisiologia in relazione ai vari comportamenti, piuttosto esso permette di mettere in luce quelle che sono le sottostanti modifiche sinaptiche e molecolari.

Verso la creazione di un apprendimento di sicurezza rinforzato

Fino a pochi anni fa il pensiero dominante era che, durante la terapia dell'esposizione, il paziente dovesse rimanere nella situazione temuta sino a quando la paura non diminuisse. Era come una regola; non farlo poteva, alla meglio, inficiare il risultato del trattamento oppure, nella peggiore delle ipotesi, causare aggravamento dell'ansia e della paura. Questo tipico "modus operandi" clinico si basa sul modello dell'abituazione che iniziò a predominare a partire dagli anni '70. La ragione alla base del favorire l'abituazione, durante la terapia espositiva, è sempre stata la forte convinzione che l'esposizione funzioni aiutando a "disimparare" o meglio a "cancellare" le paure dalla memoria. Sulla base di tale presupposto si è, dunque, sempre considerata la riduzione dell'ansia come un indicatore che la terapia stesse funzionando. Oggi, rispetto al passato, l'opinione sempre più condivisa, invece, è che l'esposizione non comporterebbe una vera e propria cancellazione della memoria di paura bensì, tale confronto "darebbe vita" ad un nuovo apprendimento, capace di interferire con essa e con la sua espressione: un apprendimento, dunque, "inibitorio" (Toso et al., 2016). Un modello di esposizione, che prende in considerazione elementi di apprendimento e recupero inibitorio, ha la possibilità di compensare gli effetti negativi del "recupero spontaneo", del "rinnovamento contestuale", della "reintegrazione" e dell'"inversione indotta da stress" (Craske et al., 2014).

È stata fatta molta strada dalle scoperte di Pavlov sui riflessi condizionati; ora è chiaro che la loro estinzione non avviene solo grazie a processi associativi, automatici, contigui e di "basso livello", tra SC e l'assenza di SI, ma rappresenta un evento ben più complesso in quanto modulato anche da processi cognitivi. A partire dagli anni '80, infatti, con l'introduzione delle idee cognitiviste nello studio dell'apprendimento ed estinzione della paura (Rescorla, 1988), le predizioni in termini di stimoli e risposte sono state integrate con mediatori cognitivi. In particolare, si è iniziato a pensare alla presenza dello SC come all'innesco di una "rappresentazione" dell'associazione SC - SI, così che la presenza dello SC porta all' "attesa" dello SI, ed è questa aspettativa che causa la relativa risposta. Risulta improbabile, quindi, che tale predizione possa venire eliminata esclusivamente grazie alla sola presentazione ripetuta di SC senza SI, tanto più, se questo confronto continua per molto, anche quando l'organismo, ad un certo punto, perderà la sua reattività (abituazione). Piuttosto, la ricerca indica che l'apprendimento di estinzione è più forte quando c'è una grande discrepanza tra le aspettative temute e il risultato effettivo (Papalini et al., 2020). In altre parole, quanto più l'organismo viene "sorpreso" dall'esito di una sessione di esposizione ad uno SC, tanto più quello che viene esperito (SC - no SI) sarà appreso.

Oltre all'elemento sorpresa, i recenti progressi raggiunti nelle aree di apprendimento della sicurezza sembrano dimostrare sempre più il coinvolgimento del rinforzo, rappresentato dall'omissione della minaccia attesa durante il sistematico confronto con SC. Tale rinforzo sembrerebbe regolare la formazione dell'associazione inibitoria (SC - no SI), rendendola maggiormente recuperabile e, dunque, competitiva nei confronti di quella eccitatoria (SC - SI) ai fini del controllo comportamentale. A sostegno di questo recente nuovo aspetto convergono sempre più ricerche, alcune delle quali di seguito citate:

- In "Integration of parallel opposing memories underlies memory extinction", Felsenberg e collaboratori (2018) spiegano che, durante il sistematico confronto con uno SC, l'omissione della minaccia attesa viene ricordata come un'esperienza gratificante, e che questo ricordo positivo competerebbe con la precedente memoria avversiva per mediare l'estinzione del comportamento di evitamento. Secondo gli stessi autori nei mammiferi e

negli invertebrati, le risposte alla paura apprese possono essere soppresse sperimentando segnali predittivi senza punizione, un processo chiamato estinzione della memoria. Nell'articolo in questione viene mostrato che l'estinzione dei ricordi avversi in *Drosophila* richiede specifici neuroni dopaminergici, i quali indicano che l'omissione della punizione è ricordata come un'esperienza positiva;

- Nel loro articolo: "A dopaminergic swich for fear to safety transitions", Luo e collaboratori (2018) affermano che il superamento di ricordi emotivi avversi richiede sistemi neurali che rilevano quando le risposte di paura non sono più necessarie in modo che possano essere estinte. Sempre secondo gli autori, il sistema dopaminergico dell'Area Tegmentale Ventrale del mesencefalo (VTA), che risulta essere implicato nella ricompensa, sarebbe coinvolto, più in generale, nel segnalare quando si è verificato un risultato migliore del previsto. Da quanto sostenuto nell'articolo, dunque, quando non si verifica un risultato avverso atteso, l'attività nei neuroni dopaminergici del mesencefalo è necessaria per estinguere le risposte di paura mediante eventi di segnalazione molecolare nei circuiti di apprendimento dell'estinzione;
- "Amygdala reward neurons form and store fear extinction memory" è il titolo del lavoro di Zhang e collaboratori (2020) nel quale viene dimostrato, in particolar modo, come l'attivazione dei "neuroni engram", per l'estinzione della paura, e l'attivazione dei neuroni che rispondono alla ricompensa, siano processi che si sovrappongono in modo significativo nell'Amigdala Basolaterale (BLA). Viene evidenziato, inoltre, come questi due sottoinsiemi neuronali appaiono reciprocamente intercambiabili nel guidare i comportamenti di ricompensa e i comportamenti di estinzione della paura. Secondo gli stessi autori, pertanto, la memoria dell'estinzione della paura è una memoria di ricompensa di nuova formazione;
- Nel loro articolo: "Rewarded extinction increases amygdalar connectivity and stabilizes long-term memory traces in the PFCvm", Keller e collaboratori (2022) evidenzano come diversi studi di neurobiologa nei roditori indicano che l'estinzione della minaccia coinvolge anche i neurocircuiti della ricompensa. Di conseguenza, l'associazione di ricompense con una memoria di estinzione in formazione, potrebbe essere anche una strategia terapeutica efficace per attenuare, in modo persistente, le risposte alle minacce. La ricompensa favorirebbe la generazione di una traccia di memoria di sicurezza più stabile, duratura e recuperabile negli esseri umani;
- Nel loro recente lavoro Rodrigo Ordoñez Sierra e collaboratori (2023), ipotizzando che la manipolazione dei segnali di ricompensa interni, durante l'apprendimento dell'estinzione della paura, potrebbe ridurre le reazioni di paura eccessive in contesti diversi, hanno dimostrato che la neuromodulazione a circuito chiuso del fascicolo mediale del proencefalo (MFB) può migliorare il consolidamento dell'estinzione della paura nei ratti maschi. Questi risultati evidenziano il potenziale della neuromodulazione delle aree nervose sottostanti al sistema della ricompensa per aumentare l'apprendimento dell'estinzione e fornire una nuova strada per sviluppare trattamenti per i disturbi d'ansia;
- Nel lavoro intitolato: "Memory trace for fear extinction: fragile yet reinforcable", Liu e collaboratori (2023), evidenziano come nell'estinzione della paura siano coinvolti i circuiti della ricompensa e suggeriscono che associare il rinforzo alla memoria di sicurezza in formazione, sia una strategia efficace per il trattamento della paura durante la terapia di esposizione in quanto stabilizzerebbe la traccia della memoria dell'estinzione a lungo termine.

La dopamina: Il messaggero chimico rinforzante

Sta diventando sempre più evidente che gli errori di previsione, durante il sistematico confronto con SC, hanno un ruolo centrale nella creazione di una memoria di sicurezza e che la dopamina, uno dei principali neurotrasmettitori nel cervello dei mammiferi, risulta essere fondamentale nel segnalare appunto quando si verifica un risultato migliore, rispetto a quello previsto (Papalini et al., 2020; Salinas-Hernández & Duvarci, 2021; Schultz & Dickinson 2000). Si tratta di una segnalazione biologica del rinforzo ottenuto, capace di modulare la formazione, il consolidamento ed il recupero del nuovo apprendimento basato sull'errore predittivo e di mantenere stabili nel tempo le aspettative aggiornate (Papalini et al., 2020). Più precisamente, la ricerca suggerisce che il sistema dopaminergico rafforza l'apprendimento di sicurezza segnalando sia l'omissione imprevista di stimoli avversivi attesi (ossia rinforzi negativi), che le possibili ed ulteriori ricompense inaspettate (o rinforzi positivi) (Bloodgood et al., 2018; de Jong et al., 2019; Luo et al., 2018; Salinas-Hernández et al., 2018). Tale segnalazione avviene mediante un'"esplosione" fasica[3] di attività nei neuroni dopaminergici all'interno dell'Area Tegmentale Ventrale (VTA) e il successivo rilascio di dopamina nel Nucleo Accumbens (NAcc) e nella Corteccia Prefrontale (**figura 1**). Questa serie di risultati sugli animali suggerisce che l'omissione di un SI previsto, durante l'estinzione della paura, condivide i processi biologici con l'insorgenza inaspettata di un rinforzo positivo (Gentry et al., 2019). In entrambi i casi, l'attività dei neuroni dopaminergici nel mesencefalo, che corrisponde all'entità della discrepanza tra il rinforzo atteso e quello ricevuto, è necessaria per estinguere le risposte comportamentali alla paura, e sempre l'entità di tale attività è stata associata in maniera direttamente proporzionale alla forza dell'apprendimento dell'estinzione della paura, misurata in funzione del comportamento di congelamento nei topi (Salinas-Hernández et al., 2018).

A sostegno del ruolo della dopamina nell'informare circa la presenza di un rinforzo, positivo o negativo, necessario a creare un nuovo apprendimento, altri studi di laboratorio evidenziano come l'inibizione della segnalazione dopaminergica sia in grado di compromettere l'estinzione della paura, mentre la sua attivazione immediatamente dopo l'estinzione della paura favorisca una maggiore conservazione e recupero della memoria di sicurezza (Kalisch et al., 2019; Salinas-Hernández & Duvarci, 2021). Anche l'aumento dei livelli tonici di dopamina sembrerebbe migliorare la sua funzione nel segnalare l'errore predittivo e, dunque, il rinforzo (Abraham et al., 2012; Furini et al., 2017).

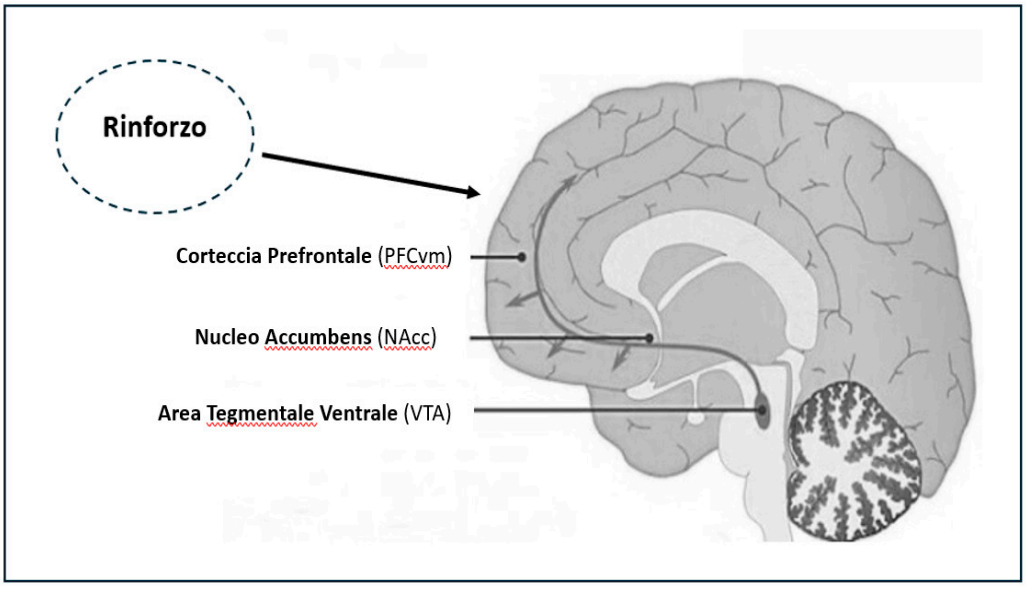
Ovviamente, queste evidenze di laboratorio hanno importanti implicazioni cliniche per la terapia di esposizione, in quanto anch'essa può essere vista come una forma di apprendimento basato sull'errore. Purtroppo, ad oggi, esistono ancora pochi studi che hanno indagato il modo in cui la segnalazione dopaminergica media l'apprendimento dell'estinzione della paura negli esseri umani. Quelli esistenti, però, sembrano essere in linea con i risultati sugli animali, aggiungendo credito ad una possibile applicazione della teoria dopaminergica sulla creazione e consolidamento dell'estinzione della paura (Gerlicher et al., 2018; Haaker et al., 2013).

Per riassumere, ulteriori ricerche dovrebbero indagare se la modulazione dei livelli fasici di dopamina, a livello mesolimbico, possa influenzare la formazione dell'estinzione della paura nell'uomo. Nel frattempo, gli interventi finalizzati ad aumentare la segnalazione dopaminergica,

[3] I neuroni dopaminergici possono rilasciare dopamina secondo due modalità principali, *fasica* e *tonica*. La trasmissione fasica consiste nel rilascio stimolato da un potenziale d'azione ed è caratterizzata da un rapido aumento della concentrazione di dopamina nell'ambiente presinaptico. La trasmissione tonica, invece, riguarda la dopamina rilasciata spontaneamente ed indipendentemente dal potenziale d'azione presinaptico.

durante il confronto con SC, emergono chiaramente come potenziali aggiunte per massimizzare a lungo termine la terapia (Kalisch et al., 2019). Operativamente parlando, durante il trattamento espositivo, al fine di stimolare il sistema dopaminergico, gli interventi potrebbero assumere la forma di particolari strategie comportamentali (ad esempio la restrizione calorica controllata, o l'allenamento della memoria di lavoro: vedi Papalini et al., 2020; Toso, 2023) o di somministrazioni di specifici farmaci (ad esempio la Levo dopa), entrambi capaci di modulare la dopamina fasica in prossimità della violazione dell'aspettativa prevista, durante il successivo consolidamento e al momento del previsto recupero di tali memorie di sicurezza (Gerlicher et al., 2019; Haaker et al., 2013; Papalini et al., 2020). Tuttavia, occorre sottolineare che gli effetti di entrambe le strategie potrebbero verificarsi solo se è stata raggiunta una sostanziale violazione dell'aspettativa durante la sessione espositiva (Gerlicher et al., 2019; Haaker et al., 2013).

Figura 1. *È stato dimostrato che il rinforzo innesca un'esplosione fasica di attività nei neuroni dopaminergici all'interno dell'Area Tegmentale Ventrale (VTA) e il successivo rilascio di dopamina nel Nucleo Accumbens (NAcc) e nella Corteccia Prefrontale Ventromediale (PFCvm). Numerosi autori pensano che il rinforzo provochi un'emozione positiva di sollievo che si sovrappone ai meccanismi dopaminergici di segnalazione del rinforzo (Carver, 2009; Deutsch et al., 2015; Vervliet et al., 2017). Tale pensiero si basa su teorie edonistiche che fanno dipendere il rinforzo dall'esperienza soggettiva del piacere e in questo lavoro, come già sostenuto, non viene condiviso. Riprendendo, a tale proposito, le considerazioni fatte da LeDoux (2016), è più corretto pensare al rinforzo come un processo cellulare e molecolare che si verifica in circuiti specifici del cervello. A tal proposito egli afferma (p. 119 -120): "è meglio concepire i processi cellulari alla base del rinforzo come ingredienti che contribuiscono a costruire i sentimenti, invece che come i sentimenti stessi"*



L'iposensibilità al rinforzo come possibile ostacolo alla terapia espositiva

Nel processo di estinzione della paura condizionata pavloviana sembra, dunque, che i vari rinforzi, negativi e positivi, conseguenti al sistematico confronto con SC, rappresentino un'esperienza fondamentale per la formazione ed il successivo recupero di associazioni inibitorie SC - no SI (Rosenberg et al., 2023; Vervliet et al., 2017). Sulla base di queste emergenti evidenze si è iniziato, così, ad ipotizzare che un possibile decremento della sensibilità al rinforzo potrebbe compromettere significativamente l'apprendimento dell'estinzione e, quindi, l'efficacia della terapia espositiva. Ulteriori considerazioni che vengono usate per sostenere tale ipotesi sono le seguenti:

1. La ricerca di base (animale e umana) ha sottolineato che diversi aspetti dell'elaborazione del rinforzo, tra cui l'anticipazione e la valutazione durante il suo consumo, si basano su circuiti neurali distinti e diversi. Il sistema dopaminergico, con proiezioni dall'Area Tegmentale Ventrale (VTA) al Nucleo Accumbens (NAcc) risulterebbe coinvolto nell'anticipazione del rinforzo. L'elaborazione del suo consumo si basa invece sulle regioni prefrontali e più specificamente, nell'uomo, sulla Corteccia Prefrontale ventro-mediale (vmPFC) (Knutson et al., 2008). I risultati di un numero relativamente piccolo di studi fatti con neuroimaging indicano che i pazienti con disturbi d'ansia mostrano alterazioni nelle risposte neurali di ricompensa in tutte queste diverse aree (Borsini et al., 2020; Craske et al., 2022; Richey et al., 2017);
2. Una revisione di studi (Fredrikson et al., 2014) che hanno indagato, mediante Tomografia a Emissioni di Positroni (PET) e Tomografia Computerizzata a Emissione di Fotone Singolo (SPECT), il ruolo della dopamina nell'ansia clinica indica la presenza di un'alterazione del funzionamento della dopamina striatale nei pazienti ansiosi. Alla luce del ruolo che tale neurotrasmettitore ha nell' apprendimento dell'estinzione della paura negli animali, Papalini e collaboratori (2020) suggeriscono che il funzionamento alterato della dopamina striatale nei pazienti ansiosi possa essere associato a una potenziale diminuzione della loro capacità di imparare dagli errori predittivi;
3. Papalini e collaboratori (2019) hanno indagato se la sensibilità neurale al rinforzo, in soggetti con fobia specifica, possa essere associata specificamente all'esito della terapia di esposizione. Lo studio, randomizzato e controllato, includeva un trattamento espositivo, associato a rinforzi (incoraggiamento e lodi) e una condizione di controllo, ovvero il rilassamento muscolare progressivo, non rinforzato. Come misura della sensibilità al rinforzo, i partecipanti hanno eseguito un compito di ritardo dell'incentivo monetario (MID) durante la risonanza magnetica funzionale. Il MID rappresenta un compito "robusto" in grado di suscitare attività cerebrali distinte, considerate come i biomarcatori dell'anticipazione e della valutazione del rinforzo, e fornisce indici comportamentali della sua elaborazione (accuratezza e tempi di reazione). Questi indici comportamentali riflettono una componente di "esecuzione comportamentale" dei processi motivazionali di incentivazione, una misura dell'adattamento motorio in funzione della sensibilità al rinforzo individuale (Knutson et al., 2008). L'ipotesi di base dello studio era che un'elevata sensibilità al rinforzo (negli indici comportamentali e nelle risposte neurali nell'attivazione di NAcc e VTA durante l'anticipazione del rinforzo e nell'attivazione della PFCvm durante il suo consumo) fosse predittiva di una maggiore riduzione dei sintomi fobici dopo la terapia di esposizione, ma non dopo il rilassamento muscolare. Al termine della ricerca sono emersi i seguenti risultati: 1) La terapia dell'esposizione è stata più efficace del rilassamento muscolare

progressivo per la fobia; 2) Le risposte comportamentali e neurali al rinforzo hanno predetto in modo specifico l'esito della terapia di esposizione (sia l'anticipazione neurale al rinforzo che il suo consumo); 3) Le regioni del cervello coinvolte nell'elaborazione attenzionale dei segnali di rinforzo avevano un valore predittivo. Solo all'interno del gruppo di terapia dell'esposizione, una maggiore riduzione dei sintomi era correlata a una maggiore attivazione nella corteccia prefrontale ventrolaterale durante l'anticipazione del rinforzo e a una diminuzione dell'attivazione nella corteccia prefrontale mediale durante il suo consumo. I risultati indicano che le differenze individuali nella sensibilità al rinforzo, possono prevedere in modo specifico l'esito della terapia di esposizione;

4. I recenti progressi nelle neuroscienze affettive postulano che l'anedonia (Craske et al., 2019) o perdita di interesse o piacere nelle attività abituali, è caratteristica di alcuni tipi di disturbi d'ansia ed è un predittore di una scarsa risposta al trattamento. L'anedonia sembrerebbe associata ad un'eccessiva reattività neurale correlata al pericolo e ad una mancanza di reattività rispetto al rinforzo (Pisoni et al., 2021). Questo modello di attività neurale rappresenta, dunque, importanti implicazioni per l'apprendimento dell'estinzione e la terapia dell'esposizione. L'anedonia è legata, inoltre, a un maggiore uso dello "smorzamento cognitivo" subito dopo le esposizioni (ad esempio, "è stato un singolo caso fortuito; è troppo bello per essere vero") (Nelis et al., 2015; Werner-Seidler et al., 2013). Questo aspetto sarebbe in grado di ridurre l'entità del rinforzo e quindi l'effetto della terapia;
5. Esiste una crescente evidenza a supporto del fatto che gli individui con disturbi d'ansia mostrino bassi livelli di affetto positivo, un significativo correlato dell'iposensibilità al rinforzo (Guineau et al., 2023; Rosenberg et al., 2023; Vinograd et al., 2021). In linea con queste evidenze, sempre dalla letteratura, emerge che la presenza di umore positivo favorisce l'apprendimento dell'estinzione della paura, mentre l'umore negativo no. Dopo l'apprendimento iniziale dell'associazione SC – no SI, le informazioni appena apprese vengono codificate e consolidate in memoria per un successivo recupero. La variabilità nella profondità, con cui le associazioni sono inizialmente codificate, influenza il modo in cui queste vengono successivamente memorizzate e/o recuperate (Craik, 2002). Nello specifico, dunque, l'affetto positivo, aumentando la profondità della codifica dell'apprendimento, sembrerebbe in grado di migliorarne i processi di codifica, di consolidamento e di recupero (Zbozinek & Craske, 2017), mentre l'umore negativo è associato a una codifica più superficiale (Bolte et al., 2003). L'umore positivo migliora, inoltre, anche l'integrazione di nuove informazioni con le conoscenze pregresse (Storbeck & Clore, 2008), favorendo l'aggiornamento delle aspettative durante l'apprendimento dell'estinzione e aumenta la valenza positiva del SC (Zbozinek et al., 2015).

Tutte queste conoscenze, seppur ancora poche, cominciano a rappresentare un *corpus* sempre più complesso ed organico, che consente un peculiare e globale nuovo approccio teorico e pratico per l'intervento espositivo nei soggetti con disturbi d'ansia. A livello clinico, infatti, stanno crescendo proposte di intervento comportamentali e farmacologiche che, amplificando la segnalazione dopaminergica del rinforzo e le emozioni positive che ne conseguono, durante il confronto sistematico con lo SC eccitatorio, risulterebbero essere promettenti nel massimizzare gli effetti della terapia espositiva.

Considerando l'iposensibilità al rinforzo: primi suggerimenti clinici

La psicologa Michelle Craske e i suoi collaboratori sono tra i capifila nei tentativi volti a migliorare la terapia di esposizione, considerando gli aspetti appena descritti. La ricercatrice parte innanzitutto dal presupposto che nei soggetti ansiosi, o con disturbi d'ansia, l'evidenza scientifica mostra come un basso livello di affetto positivo, una caratteristica fondamentale dell'anedonia e, dunque, dell'iposensibilità ai rinforzi, sia associato a menomazioni nell'apprendimento e nella conservazione dell'estinzione (Geschwind et al., 2015; Vinograd et al., 2021; Zbozinek & Craske, 2017). Secondo Craske (2022) i trattamenti vari hanno tradizionalmente mirato a ridurre la sensibilità alle minacce con effetti limitati sui meccanismi della ricompensa. Sulla base di queste premesse, uno degli interventi clinici proposto dalla ricercatrice, appositamente per far fronte a tale deficit e potenziare la terapia di esposizione, è definito Trattamento Affettivo Positivo (PAT – Craske et al., 2019; Meuret et al., 2022). Esso consiste, prevalentemente, in una combinazione di attivazione comportamentale (Behavioral Activation – BA) e racconto immaginale, durante il quale gli elementi più positivi di un'esperienza reale vissuta vengono ripetutamente richiamati e provati in dettaglio per periodi di tempo prolungati. Il fine è quello di aumentare la sensibilità verso le esperienze positive ed il piacere provato, amplificandolo. I risultati del PAT, a parer della ricercatrice, sembrano essere promettenti, mostrando un'efficacia preliminare nel ridurre l'anedonia e risultando, quindi, una possibile strategia per massimizzare la terapia di esposizione.

In linea con il lavoro di Craske, Benjamin Rosenberg e collaboratori (2023), recentemente hanno delineato un modello teorico che racchiude i vari aspetti relativi al ruolo del rinforzo in relazione ai meccanismi di estinzione della paura condizionata e, quindi, al trattamento espositivo dei disturbi d'ansia. La tesi proposta si articola mantenendo uno specifico focus sui seguenti aspetti: 1) Il rinforzo può incentivare il comportamento di evitamento degli stimoli temuti, ostacolando in tal modo l'apprendimento della sicurezza; 2) Il rinforzo può incentivare il comportamento di approccio agli stimoli temuti, facilitando, così, le opportunità di estinzione della paura; 3) L'esperienza di sollievo, dovuta all'errore predittivo, durante il confronto con lo stimolo temuto, potrebbe essere vissuta come un vero e proprio rinforzo simile a quello ottenuto da un premio o da un evitamento; 4) Sembrerebbe che l'esperienza di sollievo, conseguente all'omissione della minaccia attesa, condivida gli stessi processi biologici del rinforzo ottenibile da un premio o da un evitamento; 5) Le differenze individuali nell'affettività, come l'anedonia, sembrerebbero associate a deficit nei processi di rinforzo. Sulla base di questi aspetti, secondo gli autori del modello, al fine di massimizzare la formazione ed il recupero dell'apprendimento della sicurezza durante la terapia di esposizione, l'intervento clinico dovrebbe essere mirato rispettivamente a:

- Ridurre la piacevolezza degli evitamenti mediante l'uso di rinforzi alternativi e concomitanti all'esposizione. L'evidenza suggerisce che l'uso di tali rinforzi, come ad esempio quelli monetarie o sociali, oltre ad indebolire il comportamento evitante e favorire la terapia espositiva, può ridurre l'evitamento futuro (Pittig & Dehler, 2019; Pittig et al., 2018);
- Amplificare la segnalazione del rinforzo, conseguente all'errore di predizione, limitando le distrazioni e favorendo la massima attenzione sull'esperienza positiva (similmente alle strategie usate all'interno della PAT – Craske 2019);
- Amplificare il sollievo provato grazie all'omissione della minaccia, o ad altri rinforzi secondari all'esposizione, recuperando mentalmente il ricordo dell'esperienza vissuta;
- Indurre stati d'animo positivi prima delle prove di esposizione. Questo può essere fatto, ad

esempio, attraverso l'immaginazione ripetuta di futuri esiti positivi (Zbozinek et al., 2015), oppure mediante l'esposizione a ricordi autobiografici positivi (Sandman & Craske, 2022), o ancora grazie l'esposizione a immagini positive (Zbozinek & Craske, 2017).

Un ulteriore suggerimento clinico, finalizzato a superare il possibile deficit nella sensibilità a rinforzo, deriva dalla ricerca sulla memoria di lavoro (Papalini et al., 2020). Gli studi di tomografia a emissione di positroni indicano che la Working Memory (WM), ossia la capacità di recuperare e mantenere "online" le informazioni rilevanti per il raggiungimento di un obiettivo, coinvolge l'attività dopaminergica nella PFC_{VM} (Aalto et al., 2005). Altre ricerche, inoltre, dimostrano che l'allenamento della WM aumenta l'attività del medesimo neurotrasmettitore nelle regioni prefrontali del cervello (Olesen et al., 2004). In particolare, la corteccia prefrontale laterale è una regione cerebrale ricca di proiezioni DA ed è descritta, da influenti modelli neurali, come fortemente coinvolta nell'attenzione e nella capacità di memoria di lavoro (Ott & Diener, 2019). Sulla base di queste linee di evidenza emergenti, alcuni autori recentemente (Papalini et al., 2020) hanno iniziato a proporre l'ipotesi che le strategie comportamentali, capaci di migliorare la WM, potrebbero servire a ottimizzare l'attività correlata alla dopamina nella PFC laterale e, di conseguenza, a migliorare la formazione ed il recupero dell'apprendimento di sicurezza a lungo termine. Ad oggi, nessuno studio ha indagato sulla presenza di un rapporto dopaminergico diretto tra la capacità di WM e l'apprendimento di estinzione nell'uomo; tuttavia, tale legame potrebbe essere suggerito da prove indirette (Papalini et al. 2020). In primo luogo, la capacità di WM è positivamente associata a una maggiore inibizione della paura (Stout et al., 2017). In secondo luogo, i soggetti con alti livelli di ansia mostrano scarso apprendimento della sicurezza e concomitante bassa capacità di memoria di lavoro (Laing et al., 2019). In terzo luogo, la tendenza negli individui ansiosi, di allocare erroneamente le risorse della WM a distrattori legati alla minaccia, è stata collegata a una maggiore reattività dei nuclei dell'amigdala (Stout et al., 2017). Infine, l'ansia patologica è stata collegata ad alterazioni della DA meso-corticolimbica (Cervenka et al., 2012). Considerando che la memoria di lavoro è allenabile, (McNab et al., 2009), tale training potrebbe essere praticato all'interno di un contesto di terapia di esposizione, per migliorare la capacità di richiamare e mantenere "online" la memoria inibitoria per il tempo necessario a sostenere il confronto con quella di paura.

Recenti studi sugli animali e sull'uomo (Huang et al., 2016; Shi et al., 2018) hanno dimostrato che il digiuno e la restrizione calorica controllata riescono a migliorare significativamente il mantenimento dell'estinzione della paura, ostacolando il ritorno di tale emozione anche in seguito a situazioni stressanti. Nel tentativo di fornire una spiegazione a tale fenomeno, negli ultimi decenni sono nate varie ipotesi. Una principale spiegazione sarebbe da imputare ad una conseguente alterazione del sistema mesolimbico della dopamina. Nello specifico, la restrizione alimentare diminuirebbe i livelli basali del neurotrasmettitore e provocherebbe, al contempo, il suo rilascio potenziato (fasico) in risposta alle ricompense qualora ricevute (Carr, 2007). Considerare l'utilizzo di una restrizione alimentare controllata e prossima all'esposizione, potrebbe essere, dunque, di supporto alla terapia stessa. Sarebbe interessante che studi futuri chiarissero ulteriormente il coinvolgimento di specifiche regioni cerebrali durante il digiuno, estendendo la procedura alle popolazioni cliniche, ed individuando le modalità adeguate di tale restrizione.

Infine, gli interventi proposti per potenziare la sensibilità al rinforzo comprendono anche la somministrazione di farmaci capaci di modulare la dopamina fasica in prossimità dell'errore predittivo programmato durante la terapia di esposizione. L'utilizzo di L-dopa (o levo-dopa) in prossimità della terapia, ad esempio, avrebbe già dimostrato di massimizzare la formazione

dell'apprendimento di sicurezza e di ridurre efficacemente il ritorno della paura in individui sani; quindi, risulta essere promettente per l'uso clinico. Tuttavia, occorre sottolineare che gli effetti del farmaco potrebbero verificarsi solo se è stata raggiunta una sostanziale violazione dell'aspettativa durante la sessione (Gerlicher et al., 2019; Haaker et al., 2013). Anche la somministrazione di testosterone, secondo Rosenberg e collaboratori (2023), potrebbe essere presa in considerazione in quanto, com'è stato dimostrato, risulterebbe in grado di favorire una maggior sensibilità al rinforzo (Hermans et al., 2010).

Perché l'iposensibilità al rinforzo non ostacola anche l'evitamento?

Tecnicamente si definisce come *evitamento* un comportamento operante che abbia la proprietà di rinviare o sopprimere la comparsa di uno stimolo avversivo (Sanavio, 1998). Generalmente l'evitamento risulta essere un comportamento adattivo per prevenire minacce e danni realistici. Tuttavia, quando diviene persistente e sproporzionato rispetto alla minaccia reale, diventa disadattivo e una caratteristica chiave della psicopatologia ansiosa (Cain, 2019; Hofmann & Hay, 2018; Krypotos et al., 2015; Lovibond et al., 2006; Pittig et al., 2018; Treanor & Barry, 2017; Vervliet et al., 2013), dove viene descritto come inflessibile all' estinzione, ripetitivo, ed estremamente debilitante (Angelos-Miltiadis Krypotos et al., 2015; Rodriguez-Romaguera et al., 2016).

Gli individui ansiosi tendono ad evitare eccessivamente, anche a costo di perdere potenziali rinforzi ottenibili esponendosi (Pittig et al., 2018). L'evitamento preclude le opportunità per estinguere la paura, e contribuisce in tal modo alla sua persistenza. Inoltre, sebbene inizialmente motivati dalla paura, i comportamenti di evitamento tendono a continuare anche dopo l'estinzione di tale emozione (Krypotos et al.,2015) favorendone, così, il possibile rinnovo (Vervliet & Indekeu, 2015). Pertanto, il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5 - American Psychiatric Association, 2013) fa l'assunzione implicita che i comportamenti di evitamento siano caratteristiche fondamentali di tutti i disturbi d'ansia e che la paura e l'ansia protagoniste del disturbo siano strettamente associate alla tendenza ad evitare situazioni o stimoli di per sè innocui ma per il paziente minacciosi.

L'evitamento non è una risposta di difesa specie – specifica, come ad esempio il congelamento. Gli animali e l'uomo possono utilizzare diversi tipi di comportamenti evitanti (per esempio correre, saltare, arretrare, arrampicarsi, nuotare, tirare una catena o premere una leva, pensare ad altro, e così via), a seconda del tipo di condizioni in cui si trovano. Si tratta di azioni motorie o cognitive in grado di essere utilizzate sulla base dell'apprendimento passato (LeDoux, 2016). I comportamenti che si imparano grazie al loro esito sono detti "risposte strumentali" (risposte che sono strumentali appunto al raggiungimento di un obiettivo o di un risultato). La capacità di acquisire nuovi comportamenti strumentali offre all'organismo una gamma più ampia di opzioni nell'affrontare un pericolo.

In laboratorio, l'apprendimento strumentale di azioni grazie alle quali affrontare una minaccia è studiato ricorrendo a compiti di condizionamento all'evitamento attivo. Un tipico esperimento vede un ratto posto in una scatola suddivisa in due scomparti. Vengono prodotti, più volte, un suono e, subito dopo, una scossa in modo tale che dopo varie associazioni, il ratto naturalmente si immobilizza quando sente il suono (condizionamento pavloviano alla minaccia). A questo punto, se lo SC e lo SI vengono ripetuti, la scossa SI inizierà a suscitare movimenti casuali e, a un certo punto, l'animale finirà nell'altro vano, dove non c'è la scossa. Così impara che può sfuggire alla scossa nell'altro vano. Alla fine, apprende che pure la fuga nell'altro scomparto, non appena

sente il suono, permette di evitare del tutto la scossa.

Nell'evitamento della minaccia, la cessazione o la prevenzione di SC è il rinforzo che intensifica la risposta. A breve e lungo termine, l'evitamento impedisce l'opportunità di capire se un SC predice o meno SI (Lovibond, 2006). In assenza di tale apprendimento, l'associazione eccitatoria originale SC-SI, così come la risposta condizionale alla paura, viene mantenuta (Lovibond et al., 2009). Con la ripetizione, l'evitamento può diventare abituale o eccessivamente generalizzato (attraverso lo CS o i contesti) e continuare anche in situazioni in cui lo SC non prevede più in modo affidabile lo SI avversivo (LeDoux, 2016) e quando la risposta condizionale si è attenuata. Questi effetti possono spiegare perché l'evitamento può continuare in assenza di paura.

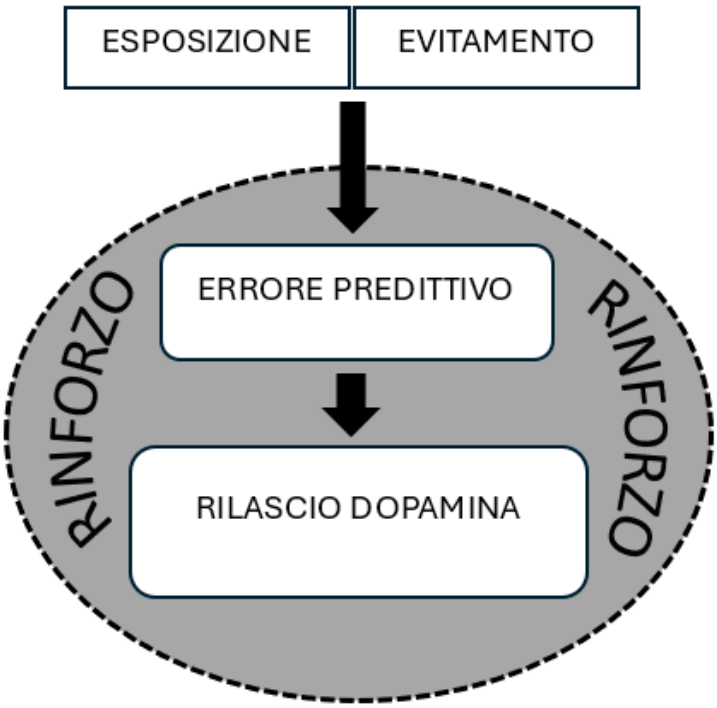
Da un punto di vista prettamente biologico, diversi studi hanno dimostrato un aumento del rilascio della dopamina mesolimbica durante l'apprendimento dell'evitamento strumentale (Oleson et al., 2012). Questa serie di risultati sugli animali, suggerisce che l'evitamento condivide i medesimi processi biologici sottostanti all'omissione di un SI previsto durante l'estinzione della paura. In entrambi i casi, l'attività dei neuroni dopaminergici nel mesencefalo, che corrisponde all'entità della discrepanza tra il rinforzo atteso e quello ricevuto, è necessaria per apprendere un nuovo comportamento, sia esso espositivo o evitante (**figura 2**). A suffragio di tali studi altri ricercatori pensano che l'evitamento provochi un'emozione positiva di sollievo (Carver, 2009; Deutsch et al., 2015) che si sovrappone ai meccanismi dopaminergici di segnalazione della ricompensa e può rinforzare l'evitamento continuo di SC (Vervliet et al., 2017). Il sollievo si riferisce a uno stato affettivo positivo che un individuo sperimenta quando un evento negativo atteso viene omesso (Roseman, 1996). A livello neurale, l'attivazione dello Striato Ventrale nell'uomo e del Nucleo Accumbens nei ratti è necessaria per esprimere l'apprendimento del sollievo al SC (Andreatta et al., 2012). Dato, dunque, che il circuito Striato Ventrale - Nucleo Accumbens è responsabile dell'elaborazione dell'errore di previsione (Scott et al., 2007), l'attivazione di questo circuito neurale durante l'apprendimento di sollievo suggerisce che il sollievo può essere visto come un rinforzo.

Sulla base di tutte queste premesse e considerando le evidenze emergenti relative all'iposensibilità al rinforzo nei soggetti con disturbi d'ansia, una domanda che viene da porsi è: come può un soggetto ansioso che presenta un tale deficit, non riuscire a beneficiare adeguatamente dell'omissione della minaccia attesa (e di ulteriori conseguenze rinforzanti) durante il sistematico confronto con SC e, allo stesso tempo, esperire una forte e persistente tendenza all'evitamento? Dato che, com'è stato dimostrato, anche il comportamento evitante viene mantenuto da processi operanti, una diminuita sensibilità al rinforzo non dovrebbe essere di ostacolo ad entrambi i comportamenti?

E se la sensibilità al rinforzo fosse relativa rispetto al tempo?

Immaginiamo un soggetto di fronte a due (o più) rinforzi uguali e temporalmente equidistanti nei suoi confronti. In una condizione del genere la sua sensibilità al rinforzo, sia essa ridotta (come risulterebbe essere nei soggetti con disturbi d'ansia) o adeguata, dovrebbe essere la stessa per tutti i rinforzi (R1, R2, come descritto nella situazione 1 in **figura 3**). Ipotizzando, a questo punto, la possibile variazione temporale di uno dei rinforzi rispetto agli altri e, dunque, anche rispetto al soggetto (in altre parole, ad esempio, se R1 dovesse venire prima o dopo di R2), la sensibilità nei loro confronti come varierebbe? In teoria dovrebbe mantenersi stabile ed uguale per entrambi, indipendentemente da una tale variazione temporale.

Figura 2. *La ricerca di base evidenzia come il comportamento evitante e quello espositivo sottostanno al medesimo processo di condizionamento operante. Queste evidenze sono supportate anche dalla ricerca sui meccanismi neurali sottostanti; in entrambi i casi, l'attività dei neuroni dopaminergici nel mesencefalo, che corrisponde all'entità della discrepanza tra il rinforzo atteso e quello ricevuto, è necessaria per apprendere un nuovo comportamento espositivo o evitante*



A partire da questa premessa e ragionando in termini clinici, se consideriamo rinforzi uguali o simili sia l'omissione della minaccia attesa, mediante l'evitamento di SC (R2), che l'omissione della minaccia attesa, mediante l'esposizione a SC (R1), l'evidenza mostra, invece, una dinamica che non può essere spiegata con tale presunta stabilità. Considerando questa ipotetica variazione temporale, in ambito clinico sembrerebbe, infatti, che la sensibilità a R2 aumenti rispetto a R1, in quanto l'evitamento tende a persistere nei soggetti ansiosi mentre il comportamento espositivo no. L'atto di affrontare uno stimolo temuto, nonostante la riduzione dell'ansia, rimane infatti una azione meno usata rispetto all'evitamento dello stesso (Toso, 2023). Questa dinamica clinica è perfettamente sovrapponibile alla situazione 2 (**figura 3**) dove la distanza temporale di R1 dal soggetto è maggiore rispetto a quella di R2 e la sensibilità al rinforzo si riduce per R1 e aumenta per R2. A partire da tali osservazioni l'ipotesi che si vuole proporre è la seguente: e se fosse proprio questa variazione temporale, tra rinforzi uguali ed il soggetto, a modulare la sensibilità nei loro confronti?

Già Skinner (1938) aveva osservato ed evidenziato un certo rapporto temporale tra comportamento e rinforzo. Secondo lui l'azione del rinforzo dipende, tra le diverse cose, anche dal tempo, appunto, nel quale viene somministrato. Se il rinforzo è immediato avrà, quindi, più valore nel promuovere l'apprendimento del comportamento che lo precede, mentre un suo ritardo nella somministrazione potrà inficiare tale processo. Infatti, com'è stato confermato anche in seguito da ulteriori studi sugli animali (Chung, 1965; Lattal & Metzger, 1994), un rinforzo non ha efficacia diretta su un comportamento che lo precede se la sua somministrazione è dilazionata oltre i 30 secondi, per cui secondo gli stessi autori di tali ricerche, non c'è motivo di pensare che per gli esseri umani ciò sia diverso (Michael, 1986). Quello che il padre del condizionamento operante non aveva considerate, però, è la relazione temporale tra più rinforzi uguali e la sensibilità nei loro confronti da parte del soggetto. Tale lacuna avvenne probabilmente a causa delle scarse conoscenze, in quel periodo, sulla neurobiologia del rinforzo e sulla dinamica di quest'ultimo nei processi di estinzione della paura, sia con gli animali che nell'uomo.

Considerando oggi queste conoscenze, disponibili e messe in luce durante l'intero arco dell'articolo, a parer di chi scrive sembra proprio che, a parità di rinforzo (R1, R2, ecc.), il cervello favorisca sempre quello più immediato (ossia l'errore predittivo più certo[4]). Più precisamente, di fronte a due o più rinforzi, uguali o simili, la sensibilità ad ogni rinforzo tende a variare in maniera inversamente proporzionale al tempo impiegato per ottenere un rinforzo rispetto all'altro. In questo modo, la sensibilità nei confronti di un ipotetico rinforzo R1 aumenta quando il tempo per ottenerlo si riduce rispetto al tempo che serve per avere il rinforzo R2, ecc., mentre, nei confronti di questi altri, essa tende a diminuire. Sempre per il medesimo motivo di favorire il rinforzo più immediato, tale sensibilità potrebbe invertirsi nel caso in cui il tempo per ottenere R1 aumenta rispetto a R2 (ecc.). Ipoteticamente, dunque, data questa ipotesi, qualunque rinforzo, per quanto immediato e come sostenuto da Skinner in grado di aumentare l'emissione del comportamento che lo precede, potrebbe perdere (o vedere ridursi) tale capacità se anticipato da un possibile rinforzo equivalente. Da un punto di vista strettamente biologico, il processo mediante il quale viene favorito il rinforzo più immediato avverrebbe mediante un'esplosione fasica di attività nei neuroni dopaminergici all'interno dell'Area Tegmentale Ventrale (VTA) e il successivo rilascio di dopamina nel Nucleo Accumbens (NAcc) e nella Corteccia Prefrontale. La stessa risposta dopaminergica sarebbe ridotta, invece, per i rinforzi uguali ma ottenibili con tempi relativamente maggiori.

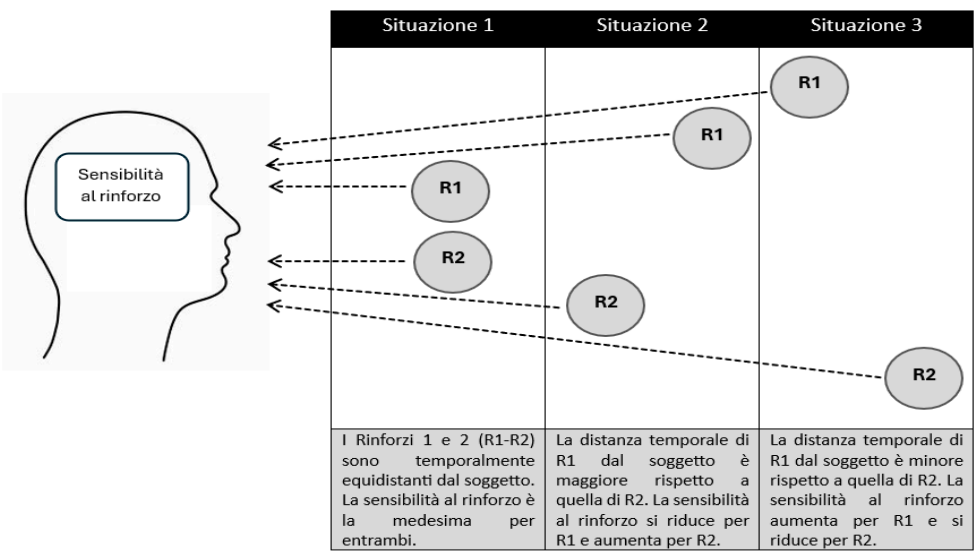
Sempre ragionando clinicamente e considerando R2 il rinforzo ottenibile con l'evitamento e R1 il rinforzo ottenibile con l'esposizione, purtroppo è impossibile provare una dinamica presentata dalla situazione 3 (**figura 3**). In questo caso, il tempo per ottenere il rinforzo grazie all'evitamento risulterebbe maggiore rispetto a quello per ottenere il rinforzo mediante l'esposizione. In realtà, l'evitamento è sempre più immediato nel rinforzare rispetto all'esposizione ed una tale situazione parrebbe, dunque, impossibile. Ma se lo fosse, secondo la tesi presentata e definita relativistica, questo potrebbe comportare una dinamica della sensibilità opposta alla precedente (con aumento per R1 e sua riduzione per R2), dimostrando così la veridicità relativistica sostenuta. In questo

[4] La certezza, intesa come sinonimo di maggiore sicurezza nei confronti delle esperienze di vita, per qualunque organismo risulta essere un importante aspetto ai fini dell'adattamento e della sopravvivenza. In termini di rinforzo, dunque, ciò che conta non è soltanto il rilievo percettivo che assume uno specifico stimolo tangibile, dinamico o sociale, rispetto alla molteplicità degli altri stimoli compresenti nella situazione specifica, ma la risultante di aspetti importanti, se non vitali per la specie e/o l'individuo. Tra due o più rinforzi uguali, dunque, quello che viene prima risulterebbe essere più significativo e sicuro in tale senso.

caso, la segnalazione del rinforzo ottenuto con l'esposizione, avverrebbe mediante un incremento dell'esplosione fasica di attività nei neuroni dopaminergici, mentre la segnalazione del rinforzo ottenibile con l'evitamento ne vedrebbe una riduzione.

Una dinamica come quella appena descritta non può essere dimostrata clinicamente se consideriamo due o più rinforzi negativi, dove uno è dato dall'evitare e l'altro dall'esporsi, ma potrebbe essere dimostrabile con due o più rinforzi uguali e positivi. In questo caso, infatti, è possibile modificare, in un senso o nell'altro, i tempi per entrambi. Consideriamo, ad esempio, un topo che ha a disposizione due leve per ottenere del formaggio. Se tira la leva 1 riceve un formaggio (R1), se tira la leva 2 riceve sempre un formaggio (R2). In una condizione sperimentale del genere, sarebbe possibile aumentare e/o ridurre la distanza temporale di emissione di entrambi i rinforzi (R1, R2) e, quindi, osservare se al variare del rapporto temporale tra i diversi rinforzi e il comportamento di tirare la leva, varia la sensibilità nei confronti di uno specifico rinforzo rispetto agli altri. Questo sia in termini di aumento del comportamento rinforzato, sia per quanto riguarda l'incremento della dopamina fasica. In altre parole, le situazioni 2 e 3 (di **figura 3**) potrebbero essere verificate.

Figura 3. *Nell'immagine è descritta la dinamica del modello relativistico proposto, in cui il tempo di presentazione dei rinforzi risulta essere la variabile chiave del fluttuare della sensibilità nei loro confronti. Come descritto, di fronte a due o più rinforzi, uguali o simili, la sensibilità ad ogni uno di essi varierà in maniera inversamente proporzionale al tempo impiegato per ottenere un rinforzo rispetto all'altro (situazione 2 e 3). Tale dinamica è ipotizzata come indipendente dalla sensibilità di base; bassa o adeguata, essa darebbe comunque vita alle tre situazioni descritte*



Se così fosse, quali potrebbero essere le implicazioni cliniche?

Un'ipotesi relativistica, come quella presentata, getta le basi per una comprensione meccanicistica della psicopatologia ansiosa e ancor più della terapia espositiva. Da questa prospettiva si propongono, di seguito, tre strategie cliniche: la prima, per sfruttare l'"esplosione" fasica dopaminergica conseguente all'evitamento, così da amplificare la segnalazione dell'errore predittivo associato all'esposizione. La seconda e la terza, invece, per rendere l'immediatezza rinforzante dell'esposizione competitiva rispetto a quella dell'evitamento.

Valersi della segnalazione dopaminergica conseguente all'evitamento

Oggi, come è stato descritto nell'articolo, sappiamo che la sensibilità al rinforzo ottenuto con l'evitamento, risulta essere maggiore rispetto a quella relativa al rinforzo ottenuto con l'esposizione. Secondo l'ipotesi relativistica presentata, questo sarebbe dovuto alla maggior immediatezza del primo rinforzo rispetto al secondo. Sappiamo anche che tale sensibilità dipende dalla potente segnalazione dopaminergica innescata dall'errore predittivo durante l'evitamento, quando cioè il paziente riesce a non far succedere ciò che si aspettava e temeva. Ora, date queste premesse, cosa succederebbe se l'esposizione facesse immediatamente seguito all'evitamento e i due comportamenti continuassero così in maniera alternata? Secondo chi scrive, in una dinamica di questo tipo, la sensibilità al rinforzo, conseguente all'esposizione, potrebbe aumentare sempre più, proprio grazie al permanere della segnalazione dopaminergica relativa al precedente comportamento evitante (effetto accumulo). Alternando in questo modo l'esposizione e l'evitamento, infatti, potrebbe essere possibile potenziare biologicamente l'"elemento sorpresa", durante il confronto con la minaccia attesa, mantenendo elevato il livello di attività dopaminergica. A livello clinico ed operativo il tutto si traduce, quando possibile, nello sviluppo delle seguenti fasi:

- Prima esposizione**:** Per esempio, nel caso di un paziente con fobia sociale, presentarsi a casa di amici per un party comporterebbe una prova molto ansiogena, ma in grado di favorire diverse violazioni di aspettative nei confronti delle minacce previste. La segnalazione dopaminergica, in questo caso, però, sarà debole e così anche la sensibilità ai vari rinforzi ottenuti;
- Primo evitamento: Dopo un certo periodo di esposizione alle persone presenti al party, il paziente in preda ad una elevata tensione, si prende una pausa e decide di uscire un attimo in giardino isolandosi per fare una telefonata. In questo modo riuscirà ad abbassare molto velocemente il livello di ansia, innescando una potente segnalazione dopaminergica che andrà ad aumentare la sensibilità al rinforzo ottenuto;
- Seconda esposizione: Immediatamente dopo il sollievo ottenuto con l'evitamento, il paziente rientra alla festa e continua ad interagire con i presenti. In questo caso la segnalazione dopaminergica conseguente ai vari errori predittivi rimarrebbe elevata in quanto sostenuta dal permanere della precedente esplosione fasica, del medesimo neurotrasmettitore, dovuta al comportamento evitante. La seconda esposizione sarà, dunque, molto più rinforzata grazie al precedente evitamento;
- Secondo evitamento: Il soggetto esce nuovamente di scena. Con una scusa si isola e si rilassa facendo due passi. L'ansia si riduce e la segnalazione dopaminergica aumenta nuovamente;
- Terza esposizione: il paziente rientra alla festa. L'ansia aumenta e le diverse violazioni di

aspettative vissute (ad es. riuscire a parlare o farsi ascoltare senza essere giudicati) saranno rinforzi che godranno della segnalazione dopaminergica potenziata dai precedenti evitamenti.

Sfruttando, dunque, la forza di quello che per molti esperti di disturbi mentali è considerato un "nemico", ossia il comportamento evitante, si potrebbe rendere anche il comportamento espositivo un atto molto rinforzante, in grado così di assolvere al meglio al suo importante ruolo, ossia quello di creare una nuova, solida e recuperabile, memoria di sicurezza.

Favorire l'allungamento dei tempi di esposizioni dopo il raggiungimento dell'obiettivo concordato

Secondo l'ipotesi relativistica proposta, il paziente, una volta raggiunto l'obiettivo della seduta di esposizione, sarà ugualmente sensibile sia al rinforzo proveniente dall'esposizione, sia a quello derivante dall'evitamento. Dopo tale momento, infatti, il tempo per evitare corrisponderà a quello di esporsi (momento di equidistanza temporale). Per fare un esempio, consideriamo un paziente con disturbo di panico che teme di correre per paura di aumentare il battito cardiaco (SC) e fare un infarto. Finché il paziente non avrà raggiunto il tempo massimo della sessione espositiva concordato con il terapeuta (ad esempio 10 minuti di corsa), la sua sensibilità al rinforzo espositivo, rappresentato dall'omissione della minaccia attesa, sarà sempre bassa in quanto a predominare è il rinforzo che può ottenere interrompendo la corsa. Una volta raggiunto l'obbiettivo, invece, qualunque attimo in più dedicato all'esposizione (corsa), renderà la capacità rinforzante dell'esposizione ugualmente rapida rispetto a quella dell'evitamento. Sulla base di questa dinamica, dopo il raggiungimento dell'obiettivo concordato, il paziente andrebbe, dunque, spronato ad allungare i tempi dell'esercizio espositivo (non per favorire l'abituazione ma per continuare a fare errori predittivi, temporalmente equidistanti a quelli che potrebbe fare evitando).

Rendere più rapido il rinforzamento mediante l'esposizione promuovendo una "mente espositiva"

Nell'evitamento il rinforzo coincide con il comportamento stesso, mentre nell'esposizione no. Nel primo caso è sufficiente decidere di non fare una certa cosa, o di non avvicinarsi ad un certo stimolo, per ridurre l'ansia e dunque ottenere un rinforzo (negativo). Se si decide, invece, di esporsi agli stessi stimoli, deve intercorrere un certo periodo di tempo per verificare se la minaccia è presente o meno, ottenendo così un equivalente rinforzo (negativo). Un modo per riuscire a rendere competitiva l'esposizione, in termini di tempo di presentazione del rinforzo ad essa associato, non sarà mai, dunque, quello che si ricava dalle conseguenze dell'esposizione stessa, ossia dall'omissione della minaccia attesa e/o dai rinforzi secondari (pur essendo importanti ai fini della formazione della memoria di sicurezza). Serve, relativamente, troppo tempo per ottenere tali rinforzi e per questa ragione la sensibilità nei loro confronti potrebbe ridursi significativamente, compromettendo la creazione inibitoria. Occorre, pertanto, rendere rinforzante l'atto stesso dell'esposizione e non accontentarsi delle sue conseguenze rinforzanti; solamente in questo modo l'esporsi potrà competere con l'evitare. Entrambi potranno così, nel caso peggiore, stimolare un'equivalente sensibilità al rinforzo (**figura 3**, situazione 1) e nel caso migliore rendere l'esposizione più rinforzante rispetto all'evitamento (**figura 3**, situazione 3). A tal fine, si propone di seguito una serie di interventi psicoeducativi da eseguire prima del

confronto con lo SC, al fine di promuovere nel paziente la creazione di una specifica "mente espositiva". Per mente espositiva si intende, appunto, l'auspicata tendenza a rinunciare al rinforzo immediato, ottenibile con l'evitamento, preferendo il rinforzo che deriva dall' impegno nell' esporsi. Tale tendenza, di per sé dunque rinforzante, permetterebbe al paziente, di fronte ad una minaccia condizionata, di essere rinforzato immediatamente grazie all'esposizione, indipendentemente dalle conseguenze più o meno rinforzanti della stessa. Per raggiungere questo obiettivo si propone di rendere il paziente consapevole rispetto al fatto che:

- Di fronte ad uno stimolo condizionato temuto, egli potrebbe ottenere rinforzi uguali sia evitando che esponendosi (es. omissione della minaccia attesa), ma che i rinforzi ottenuti evitando saranno sempre più immediati e, dunque, più appetibili. Questo potrebbe rendere l'evitamento un comportamento difficile da estinguere (mantenendo la paura) e l'esposizione un comportamento difficile da aumentare;
- A parità di rinforzo, quello più immediato e, dunque, più attraente è in grado di aumentare la frequenza del comportamento che lo precede; quindi, per aumentare la tendenza ad esporsi, occorre rendere la capacità rinforzante dell'esposizione ugualmente o più rapida rispetto a quella dell'evitamento. Tale processo sembrerà sempre ed erroneamente impossibile nelle prime fasi della terapia;
- Di fronte ad uno stimolo minaccioso, il solo atto di esporsi è sempre una vittoria. Decidere di rinunciare all'evitamento e di impegnarsi nell'affrontare qualcosa di temuto rappresenta, infatti, una conquista in termini di libertà rispetto ai propri valori e obiettivi di vita. Letta e vissuta in questi termini, l'esposizione non potrà che risultare immediatamente rinforzante, indipendentemente dalle sue possibili ed ulteriori conseguenze rinforzanti;
- Per rendere realizzabili le esposizioni servono sfide ottimali. Sappiamo che, per favorire il massimo errore predittivo, l'esposizione dovrebbe essere percepita come insuperabile e, dunque, molto ansiogena. Purtroppo, proprio questa percezione di minacciosità estrema rende tale pratica a volte troppo difficile da eseguire. Senza dover arrivare all'utilizzo di un approccio graduale, è possibile trovare un accordo con il terapeuta su quelle che possono essere considerate, via, via, delle "sfide ottimali" per entrambi. Si discutono le risorse per affrontarle, i pro e i contro, il terapeuta propone puntando al massimo e, ovviamente, il paziente riducendo. Alla fine si giunge ad un compromesso, che permette di ottenere l'errore predittivo migliore al prezzo più conveniente;
- Esiste la forte tendenza a smorzare, sminuendoli, i primi tentativi espositivi. Tale tendenza, probabilmente funzionale al mantenimento del comportamento evitante (e per ciò da non assecondare), consiste nel rivalutare l'esito dell'esposizione. L'atto di esporsi, infatti, in partenza viene considerato generalmente inaffrontabile, mentre subito dopo viene ridimensionato o smorzato (ad es. è stata solo fortuna e la prossima volta non ce la farò di sicuro);
- L'impegno all'azione espositiva può aumentare allenando, nel corso della terapia, un dialogo interno funzionale e autorinforzante capace, rispettivamente, di evidenziare i propri valori (es. voglio essere coraggioso e/o indipendente), gli obiettivi da perseguire (es. per esserlo devo sfidare e affrontare questa/e cosa/e) ed i risultati raggiunti (es. ce l'ho fatta, mi sono esposto). Questo dialogo interno sarà la base della nuova mente espositiva.

Conclusioni

La terapia di esposizione, il trattamento "gold standard" per i disturbi d'ansia, è strettamente

legata ai laboratori di ricerca e alle neuroscienze. Si tratta di un vero e proprio duplice legame. La ricerca clinica alimenta quella di laboratorio, formulando domande e problemi attuali in campo clinico (in particolare sui motivi per cui un numero considerevole di pazienti non riesce a beneficiarne o sperimenta un ritorno della paura), mentre la ricerca di base nutre quella clinica rivelando i meccanismi sottostanti alla psicopatologia e/o alla terapia, suggerendo nuove tecniche di intervento. Grazie a questa osmosi costante tra il laboratorio e la clinica, l'attuale rinnovamento della terapia espositiva risulta essere un campo decisamente in forte espansione. In questo articolo sono state presentate le principali novità concettuali e operative di tale intervento (apprendimento inibitorio, errore predittivo, segnalazione dopaminergica, iposensibilità al rinforzo), grazie alle quali è stato possibile mettere in luce un interessante paradosso sulla dinamica del rinforzo nei pazienti ansiosi sottoposti alla terapia.

Oggi sappiamo che l'esposizione non comporterebbe una vera e propria cancellazione della "memoria eccitatoria" (fonte di ansia e paura), bensì darebbe vita a un nuovo apprendimento, capace di interferire con essa e con la sua espressione: un apprendimento, dunque, inibitorio. Sappiamo, inoltre, che la forza di tale apprendimento (in termini di recuperabilità) è maggiore quando, durante le esposizioni, è presente una marcata discrepanza tra le aspettative temute e il risultato effettivo (errore di predizione). Infine, risulta sempre più evidente che la creazione della sicurezza richiede l'attività di specifici neuroni dopaminergici nella via mesolimbica, i quali indicano che l'omissione della minaccia attesa è ricordata come un rinforzo, alla pari delle conseguenze dell'evitamento. Sulla base di quest'ultimo aspetto si è cominciato ad ipotizzare, con prove crescenti alla mano, la presenza di una possibile "iposensibilità al rinforzo" nei soggetti ansiosi, considerandola come una causa dei conosciuti limiti relativi all'efficacia della terapia.

La descrizione di tutti questi aspetti nell'articolo è stata propedeutica per giungere ad evidenziare la presenza di un paradosso: come può un soggetto che manifesta una ridotta sensibilità al rinforzo, sperimentare contemporaneamente sia l'influenza negativa dell'esporsi, sia quella positiva dell'evitare? Riconoscere e spiegare la presenza di questa contraddizione, costituirebbe un traguardo importante dal punto di vista clinico, che potrebbe aiutare a comprendere meglio il rapporto tra rinforzi, evitamento ed esposizione nei soggetti ansiosi e, inoltre, permetterebbe d'individuare ulteriori interventi di precisione per rendere più efficace la terapia.

Nel presente lavoro si è riflettuto, appunto, su tale paradosso giungendo a presentare una ipotesi per risolverlo secondo la quale, di fronte a due o più rinforzi uguali o simili, la sensibilità al rinforzo varierà in maniera inversamente proporzionale al tempo impiegato per ottenere uno rispetto all'altro. Tale ipotesi è stata definita relativistica.

Considerando la presenza di un'ipotetica relatività temporale tra più rinforzi ed il soggetto, sono state proposte, infine, tre indicazioni cliniche grazie alle quali potrebbe essere possibile massimizzare la terapia di esposizione. La prima mira a servirsi della segnalazione dopaminergica, conseguente all'evitamento, per amplificare l'errore predittivo corrispondente all'esposizione. La seconda e la terza, invece, per rendere l'immediatezza rinforzante dell'esposizione competitiva rispetto a quella dell'evitamento.

Bibliografia

Aalto, S., Brück, A., Laine, M., Nagren, K., & Rinne, J. O. (2005). Frontal and temporal dopamine release during working memory and attention tasks in healthy humans: a positron emission tomography study using the high-affinity dopamine D2 ligand [11C] FLB 457. *Journal of Neuroscience, 25*(10), 2471 - 2477. https://doi.org/ doi: 10.1523/JNEUROSCI.2097-04.2005.

Abraham, A. D., Cunningham, C. L., & Lattal, K. M. (2012). Methylphenidate enhances extinction of

contextual fear. *Learning & Memory*, *19*(2), 67–72. https//doi.org/ 10.1101/lm.024752.111.

Abramowitz, J. S., Deacon, B. J., & Whiteside, S. P. H. (2019). *Exposure therapy for anxiety: principles and practice* (2nd ed.). The Guilford Press.

American Psychiatric Association, DSM-5 Task Force. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™* (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc. https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.

Andreatta, M., Fendt, M., Mühlberger, A., Wieser, M. J., Imobersteg, S., Yarali, A., Gerber, B., & Pauli, P. (2012). Onset and offset of aversive events establish distinct memories requiring fear- and reward network. *Learning & Memory, 19*(11), 518–526 10.1101/lm.026864.112.

Bloodgood, D. W., Sugam, J. A., Holmes, A., & Kah, T. L. (2018) Fear extinction requires infralimbic cortex projections to the basolateral amygdala. *Translational Psychiatry*, *8*(1), 1–11. https://doi.org/ 10.1038/s41398-018-0106-x.

Bolte, A., Goschke, T., & Kuhl, J. (2003). Emotion and intuition: effects of positive and negative mood on implicit judgments of semantic coherence. *Psychological Science*, *14*(5), 416-421. https://doi.org/10.1111/1467-9280.014.

Borsini, A., Wallis, A. S. J., Zunszain, P., Pariante, C. M., & Kempton, M. J. (2020). Characterizing anhedonia: a systematic review of neuroimaging across the subtypes of reward processing deficits in depression. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *20*(4), 816 - 841. https://doi.org/10.3758/S13415-020-00804-6/TABLES/3.

Cain, C. K. (2019). Avoidance problems reconsidered. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *26*, 9 –17. https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.09.002.

Carr, K. D. (2007). Chronic food restriction: enhancing effects on drug reward and striatal cell signaling. *Physiology & Behavior, 91*(5), 459 - 472. https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.09.021.

Carver, C. S. (2009). Threat sensitivity, incentive sensitivity, and the experience of relief. *Journal of Personality*, *77*(1), 125 – 138. https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.2008.00540.x.

Cervenka, S., Hedman, E., Ikoma, Y., Djurfeldt, D. R., Rück, C., Halldin, C., & Lindefors, N. (2012). Changes in dopamine D2-receptor binding are associated to symptom reduction after psychotherapy in social anxiety disorder. *Traslational Psychiatry 2*, e120. https://doi.org/doi: 10.1038/tp.2012.40.

Chung, S. H. (1965). Effects of delayed reinforcement in a concurrent situation. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, *8*(6), 439 – 444.

Craik, F. I. (2002). Human memory and aging. In L. Bäckman & C. von Hofsten (Eds.), *Psychology at the turn of the Millennium* (pp. 261–280). Hove, UK: Psychology Press.

Craske, M. G., Meuret, A., Ritz, T., Treanor, M., Dour, H., & Rosenfield, D. (2019). Positive affect treatment for depression and anxiety: a randomized clinical trial for a core feature of anhedonia. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 87*(5), 457 - 471. https://doi.org/10.1037/ccp0000396.

Craske, M. G., Sandman, G. F., & Stein, M. B. (2022). How can neurobiology of fear extinction inform treatment? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 143*, 104923. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104923.

Craske, M. G., Treanor, M., Conway, C., Zbozinek, T., & Vervliet, B. (2014). Maximizing exposure therapy: an inhibitory learning approach. *Behaviour Research and Therapy, 58*, 10 - 23. https://doi.org:/10.1016/j.brat.2014.04.006.

de Jong, J. W., Afjei, S. A., Dorocic, I. P., Peck, J. R., Liu, C., Kim, C. K., Tian, L., Deisseroth, K., & Lammel, S. (2019). A neural circuit mechanism for encoding aversive stimuli in the mesolimbic dopamine system. *Neuron 101*(1), 133 - 151. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.11.005.

de Jong, P. J., Vorage, I., & van den Hout, M. A. (2000). Counterconditioning in the treatment of spider phobia: effects on disgust, fear and valence. *Behaviour Research an Therapy*, *38*(11), 1055 – 1069. https://doi.org/10.1016/S0005-7967(99)00135-7.

Deutsch, R., Smith, K., Kordts – Freudinger, R., & Reichardt, R. (2015). How absent negativity relates to affect and motivation: an integrative relief model. *Frontiers in Psychology*, *6*, 152. https://doi.org/10.3389/FPSYG.2015.00152/BIBTEX.

Felsenberg, J., Jacob, P. F., Walker, T., Barnstedt, O., Edmondson-Stait, A. J., Pleijzier, M. W., Otto, N.,

Schlegel, P., Sharifi, N., Perisse, E., Smith, C. S, Lauritzen, J. S., Costa, M., Jefferis, G. S., Bock, D. D., & Waddell, S. (2018). Integration of parallel opposing memories underlies memory extinction. *Cell, 175*(3), 709 - 722. https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.021.

Fredrikson, M., Faria, V. & Furmark, T. (2014). Neurotransmission: a review of PET and SPECT studies in anxiety disorders. In *PET and SPECT in Psychiatry* (eds Dierckx, R. A. J. O. et al.) 349–3702014.

Furini, C. R. G., Behling,, J. A., Zinn,, C. G., Zanini, M. L., Brasil, E. R. A., Pereira, L. D., Izquierdo, I., & Myskiw, J. (2017). Extinction memory is facilitated by methylphenidate and regulated by dopamine and noradrenaline receptors. *Behavioural Brain Research*, *30*, 303–306. https://doi.org/ 10.1016/j.bbr.2017.03.027.

Gentry, R. N., Schuwwiler, D. R., & Roesch, M. R. (2019). Dopamine signals related to appetitive and aversive events in paradigms that manipulative reward and avoidability. *Brain Research*, *1713*, 80 – 90. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.10.008.

Gerlicher, A. M. V., Tüscher, O., & Kalisch, R. (2018). Dopamine-dependent prefrontal reactivations explain long-term benefit of fear extinction. *Nature Communications, 9*, 4294. http://doi.org/10.1038/s41467-018-06785-y.

Gerlicher, A. M. V., Tüscher, O., & Kalisch, R. (2019). L-DOPA improves extinction memory retrieval after successful fear extinction. *Psychopharmacology*, *36*(12), 2341 – 3412. https://doi.org/ 10.1007/s00213-019-05301-4.

Geschwind, N., Meulders, M., Peters, M. L., Vlaeyen, J. W. S., & Meulders, A. (2015). Can experimentally induced positive affect attenuate generalization of fear of movement related pain? *The Journal of Pain, 16*(3), 258–269. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.12.003.

Guineau,, M. G., Ikani, N., Rinck,, M., Collard,, R. M., van Eijndhoven,, P., Tendolkar, I., Schene,, A. H., Becker, E., & Vrijsen, J. (2023). Anhedonia as a transdiagnostic symptom across psychological disorders: a network approach. *Psychological Medicine*, *53*(9), 3908-3919. https://doi.org/ 10.1017/S0033291722000575.

Haaker, J., Gaburro, S., Sah, A., Gartmann, N., Lonsdorf, T. B., Meier, K., Singewald, N., Pape, H., Morellini, F., & Kalisch, R. (2013). Single dose of l-DOPA makes extinction memories context-independent and prevents the return of fear. *Proceedinds of the National Acadedmy of Science U.S.A*. *110*, E2428–E2436. https://doi.org/ 10.1073/pnas.1303061110.

Hermans, E. J., Bos, P. A., Ossewaarde, L., Ramsey, N. F., Fernández, G., & van Honk, J. (2010). Effects of exogenous testosterone on the ventral striatal BOLD response during reward anticipation in healthy women. *Neuroimage*, *52*(1), 277-283. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.019.

Hofmann, S. G. & Hay, A. C. (2018). Rethinking avoidance: toward a balanced approach to avoidance in treating anxiety disorders. *Journal of Anxiety Disorders, 55,* 14–21. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2018.03.004.

Huang, C. C., Chou, D., Yeh, C. M., & Hsu, K. S. (2016). Acute food deprivation enhances fear extinction but inhibits long-term depression in the lateral amygdala via ghrelin signaling. *Neuropharmacology, 101*, 36 - 45. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.09.018.

Kalisch, R., Gerlicher, A. M. V., & Duvarci, S. A. (2019). A dopaminergic basis for fear extinction. *Trends in Cognitive Science, 23*(4), 274–277.https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.01.013.

Keller, N. E., Hennings, A. C., Leiker, E. K., Lewis-Peacock, J., & Dunsmoor, J. E. (2022). Rewarded extinction increases amygdalar connectivity and stabilizes long-term memory traces in the vmPFC. *Journal of Neuroscience*, *42*(29), 5717 -5729. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0075-22.2022.

Knutson B., & Greer S. M. (2008). Anticipatory affect: neural correlates and consequences for choice. *Philososophica Transaction of the Royal Society of London*, *363*, 3771–3786 10.1098/rstb.2008.0155.

Krypotos, A. M., Effting, M., Kindt, M., & Beckers, T. (2015). Avoidance learning: a review of theoretical models and recent developments. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *9*, 189.https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00189. eCollection 2015.

Laing, P. A. F., Burns, N., & Baetu, I. (2019). Individual differences in anxiety and fear learning: the role of working memory capacity. *Acta Psychologica, 193*, 42 - 54. https://doi.org/ 10.1016/j.actpsy.2018.12.006.

Lattal, K. A. & Metzger, B. (1994). Response acquisition by siamese fighting fish with delayed visual reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, *61*(1), 34 – 44.

LeDoux, J. (2016). *Ansia. Come il cervello ci aiuta a capirla*. Raffaello cortina editore, Milano.

Liu, Y., Ye, S., Li, X., & Li W. (2023). Memory trace for fear extinction: fragile yet reinforceable. *Neuroscience Bullettin*. https:// 10.1007/s12264-023-01129-3.

Loerinc, A., Meuret, A. Twohig, M., Rosenfield, D., Bluett, E., & Craske, M. G. (2015). Response rates for CBT for anxiety disorders: need for standardized criteria. *Clinical Psychology Review*, *42*, 72 – 82. https://doi.org0-1016/J.CPR.2015.08.004.

Lovibond, P. (2006). Fear and avoidance: an integrated expectancy model. In M. G. Craske, D. Hermans, & D. Vansteenwegen (Eds.), *Fear and learning: from basic processes to clinical implications* (pp. 117–132). American Psychological Association. https://doi.org/10.1037/11474-006.

Lovibond, P. F., Mitchell, C. J., Minard, E., Brady, A., & Menzies, R. G. (2009). Safety behaviours preserve threat beliefs: protection from extinction of human fear conditioning by an avoidance response. *Behaviour Research and Therapy*, *47*(8), 716–720. https://doi.org/10.1016/J.BRAT.2009.04.013.

Luo, R., Uematsu, A., Weitemier, A., Aquili, L., Koiumaa, J., McHug, T. J., & Johansen, J. P. (2018). A dopaminergic switch for fear to safety transitions. *Nature Communications, 27*(9), 1, 2483. https://doi.org/10.1038/s41467-018-04784-7.

McNab F., Varrone A., Farde L., Jucaite A., Bystritsky P., Forssberg H., Klingberg T. (2009). Changes in cortical dopamine D1 receptor binding associated with cognitive training. *Science 323*, 800 – 802.

Meuret, A. E., Dour, H., Guinyard, A. L., & Craske, M. G. (2022). *Positive affect treatment for depression and anxiety:workbook.* New York: Oxford University Press.

Michael, J. (1986). Repertoire – altering effects of remote contingencies. *Analysis of Verbal Behavior*, *4*, 10 – 18.

Nelis, S., Holmes, E. A., & Raes, F. (2015). Response styles to positive affect and depression: concurrent and prospective associations in a community sample. *CognitIive Therapy Research*, *39*(4), 480 –491. https://doi.org/10.1007/s10608-015-9671-y.

Oleson, E. B., Gentry, R. N., Chioma, V. C., & Cheer, J. F. (2012). Subsecond dopamine release in the nucleus accumbens predicts conditioned punishment and its successful avoidance. *The Journal of Neuroscience, 32*(42), 14804 -14808. https://doi.org/10.1523.

Oleson, E. B., Westerberg, H., & Klingberg, T. (2004). Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory. *Nature Neuroscience*, *7*(1), 75 – 79. https://doi.org/doi: 10.1038/nn1165.

Ott, T. & Nieder, A. (2019). Dopamine and cognitive control in prefrontal cortex. *Trends in cognitive sciences, 23*(3), 213 - 234. https://doi.org/doi: 10.1016/j.tics.2018.12.006.

Papalini, S., Ashoori, M., Zaman, J., Beckers, T., & Vervliet, B. (2021). The role of context in persistent avoidance and the predictive value of relief. *Behaviour Research and Therapy, 138*. https://doi.org/10.1016/j.brat.2021.103816.

Papalini, S., Bekers, T., & Vervliet, B. (2020). Dopamine: from prediction error to psychotherapy. *Translational Psychiatry, 10*, 164. https://doi.org/10.1038/s41398-020-0814-x.

Papalini, S., Lange, I., Bakker, J., Michielse, S., Marcelis, M., Wichers, M., Vervliet, B., van Os, J., Van Amelsvoort, T., Goossens, L., & Schruers, k. (2019). The predictive value of neural reward processing on exposure therapy outcome: results from a randomized controlled trial. *Progress in neuropsychopharmacoloy & Biological Psychiatry, 8*(92), 339-346. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.02.002.

Pisoni, A., Davis, S. W., & Smoski, M., (2021). Neural signatures of saliency-mapping in anhedonia: a narrative review. *Psychiatry Research*, *304*, 114123. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114123.

Pittig, A. & Dehler, J. (2019). Same fear responses, less avoidance: rewards competing with aversive outcomes do not buffer fear acquisition, but attenuate avoidance to accelerate subsequent fear extinction. *Behaviour Research and Therapy*, *112*, 1–11. https://doi.org/10.1016/J.BRAT.2018.11.003.

Pittig, A., Hengen, K., Bublatzky, F., & Alpers, G. W. (2018). Social and monetary incentives counteract fear-driven avoidance: evidence from approach-avoidance decisions. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *60*, 69 –77. https://doi.org/10.1016/J.JBTEP.2018.04.002.

Rescorla, R. A. (1988). Pavlovian conditioning: it's not what you think it is. *American Psychologist*, *43*(3), 151 - 160. https://doi.org/10.1037/0003-066X.43.3.151.

Richey, J. A., Ghane, M., Valdespino, A., Coffman, M. C., Strege, M. V., White, S. W., & Ollendick, T. K. (2017). Spatio temporal dissociation of brain activity underlying threat and reward in social anxiety

disorder. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *12*, (1), 81-94. https://doi.org/ 10.1093/scan/nsw149.

Rodriguez-Romaguera, J., Greenberg, B. D., Rasmussen, S. A., & Quirk, G. J. (2016). An avoidance-based rodent model of exposure with response prevention therapy for obsessive-compulsive disorder, *80* (7), 534 – 540. *Biological Psychiatry*. http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.02.012.

Roseman, I. J. (1996). Appraisal determinants of emotions: constructing a more accurate and comprehensive theory. *Cognition and Emotion, 10*(3), 241–278. 10.1080/026999396380240.

Rosenberg, B. M., Barnes - Horowitz, N. M., Zbozinek, T. D., & Craske, M. G. (2023). *Reward processes in extinction learning and applications to exposure therapy.* Preprint from PsyArXiv, 14 Oct 2023.

Salinas-Hernández, X. I. & Duvarci, S. (2018). Dopamine in fear extinction. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*,*13*, 10. https://doi.org/10.3389/FNSYN.2021.635879/BIBTEX.

Sanavio, E. (1998). *Psicoterapia cognitivo e comportamentale*. La nuova Italia scientifica, Roma.

Sandman, C. F. & Craske, M. G. (2022). Psychological Treatments for Anhedonia. In D. A. Pizzagalli (Ed.), *Anhedonia: Preclinical, Translational, and Clinical Integration* (pp. 491–513). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/7854_2021_291.

Schultz, W., & Dickinson, A. (2000). Neuronal coding of prediction errors. *Annual Review of Neurosciences*, *23*, 473 – 500. https://doi. Org/ 10.1146/annurev.neuro.23.1.473.

Scott, D. J., Stohler, C. S., Egnatuk, C. M., Wang, H., Koeppe, R. A., & Zubieta, J. (2007). Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects. *Neuron*, *55*(2), 325 – 336. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.028.

Sheena, A. J., & Frankland, P. W. (2018). Fear extinction requires reward. *Cell*, *175*(3), 639 - 640. https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.036.

Shi, L., Deng, J., Chen, S. Que, J., Sun, Y., Wang, Z., Guo, X., Han, Y., Zhou, Y., Zhang, X., Xie, W., Lin, X., Shi, J., Lu, L. (2018). Fasting enhances extinction retention and prevents the return of fear in humans. Translational Psychiatry *8*(1), 214. https://doi:10.1038/s41398-018-0260-1.

Sierra, R. O., Pedrazza, L. K., Barcsi, L., Pejin, A., Li, Q., Kozák, G., Takeuchi, Y., Nagy, A. J., Magor L. Lőrincz, M. L., Devinsky, O., Buzsáki G., & Berényi, A. (2023). Closed-loop brain stimulation augments fear extinction in male rats. *Nature Communications*, 5, *14*(1), 3972. https://doi.org/10.1038/s41467-023-39546-7.

Skinner, B. F. (1938). *The behavior of organisms; an experimental analysis.* New York, Appleton-Century – Crofts.

Storbeck, J. & Clore, G. L. (2008). The affective regulation of cognitive priming. *Emotion*, *8*(2), 208. https://doi.org/10.1037%2F1528-3542.8.2.208.

Stout, D. M., Shackman, A. J., Pedersen, W. S., Miskovich, T. A., & Larson, C. L. (2017). Neural circuitry governing anxious individuals' mis-allocation of working memory to threat. *Scientific Reports, 7*:8742. https://doi.org/10.1038/s41598-017-08443-7.

Toso, E., Craske, M. G., Treanor, M., Conway C., Zbozinek T., & Vervliet B. (2016). Massimizzare la terapia di esposizione: un approccio basato sull'apprendimento inibitorio. *Cognitivismo Clinico, 13* (2), 103-133. Tr. it. Craske, M.G., Treanor, M., Conway, C., Zbozinek, T., Vervliet, B. (2014). Maximizing exposure therapy: an inhibitory learning approach. *Behaviour Research and Therapy, 50*, 10 - 23.

Toso, E. (2021). *La seconda giovinezza della terapia di esposizione. Modello concettuale e modalità operative*. Giovanni Fioriti, Roma.

Toso, E. (2023). *Verso una terapia espositiva di precisione. Dalla scienza dell'estinzione della paura alla clinica*. Giovanni Fioriti, Roma.

Treanor, M. & Barry, T. J. (2017). Treatment of avoidance behavior as an adjunct to exposure therapy: insights from modern learning theory. *Behaviour Research and Therapy, 96,* 30 –36. https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.04.009.

Vervliet, B., Craske, M. G., & Hermans, D. (2013). Fear extinction and relapse: state of the art. *Annual Review of Clinical Psychology, 9*(1), 215-248. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185542.

Vervliet, B. & Indekeu, E. (2015). Low-cost avoidance behaviors are resistant to fear extinction in humans. *Frontiers in Behavioral Neuroscience, 9,* 351. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00351.

Vervliet, B., Lange, I., & Milad, M. R. (2017). Temporal dynamics of relief in avoidance conditioning and fear extinction: experimental validation and clinical relevance. *Behaviour Research and Therapy, 96*, 66 –78. https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.04.011.

Vinograd, M., Stout, D. M., & Risbrough, V. B. (2021). Anhedonia in posttraumatic stress disorder: revalence, phenotypes, and neural circuitry. *Current Topics in Behavioral Neurosciences* (pp. 1–15). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/7854_2021_292.

Werner-Seidler, A., Banks, R., Dunn, B. D., & Moulds, M. L. (2013). An investigation of the relationship between positive affect regulation and depression. *Behaviour Research and Therapy*, *51*, 46 –56. https://doi.org/10.1016/j.brat.2012.11.001.

Young, K. S., Bookheimer, S. Y., Nusslock, R., Zinbarg, R. E., Damme, K. S., Chat, I. K. Y., Kelley, N. J., Vinograd, M., Perez, M., Chen, K., Cohen, A. E., & Craske, M. G. (2021). Dysregulation of the threat neurocircuitry during fear extinction: the role of anhedonia. *Neuropsychopharmacology*, *46*(9), 1650 – 1657. https://doi.org/10.1038/s41386-021-01003-8.

Zbozinek, T. D. & Craske, M. G, (2017). Positive affect predicts less reacquisition of fear: relevance for long - term outcomes of exposure therapy. *Cognition and Emotion*, *31*(4), 712 - 725. https://doi.org/10.1080/02699931.2016.1142428.

Zbozinek, T. D., Holmes, E. A., & Craske, M. G. (2015). The effect of positive affect induction on reducing reinstatment fear: relevance for long term outcomes of exposure therapy. *Behaviour Research and Therapy, 71*, 65 - 75. https://doi.org/10.1016/j.brat.2015.05.016.

Zhang, X., Joshua, K., & Tonegawa, S. (2020). Amygdala reward neurons form and store fear extinction memory. *Neuron, 105*(6), 1077-1093.e7. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.12.025.