

Disturbi d'ansia

Murray B. Stein, M.D., M.P.H., F.R.C.P.C.
Jitender Sareen, M.D., F.R.C.P.C.

La preoccupazione è una risposta a una minaccia esterna. Preoccupazione e comportamenti analoghi si possono osservare nella maggioranza dei mammiferi e sono spesso utilizzati come modelli animali dell'ansia. L'ansia, un frequente stato emotivo dell'uomo, è un condizionamento, un atteggiamento interiore focalizzato essenzialmente sul presagio di un pericolo. È simile alla preoccupazione, ma si manifesta in assenza di una minaccia esterna identificabile o compare in risposta a uno stimolo minaccioso interiore. L'ansia disabilitante, o che determina un'estrema condizione di disagio, è "normale" se si verifica in corrispondenza di uno stress intenso ed è limitata nel tempo. In questi casi può essere appropriata la diagnosi di un disturbo dell'adattamento (con ansia). Quando l'ansia si verifica in assenza di uno stress evidente o quando non cessa in seguito all'allontanamento della causa dello stress, è verosimile un disturbo d'ansia.

I disturbi d'ansia sono di frequente riscontro nella normale pratica clinica. Nella maggior parte degli studi condotti in ambito ambulatoriale di base (per es., Löwe et al. 2008), i disturbi d'ansia (10-15% dei pazienti) sono più frequenti dei disturbi depressivi

(7-10% dei pazienti). In un ambulatorio psichiatrico generale, i disturbi d'ansia possono interessare fino al 40% dei nuovi casi afferenti.

La maggior parte dei trattamenti dei disturbi d'ansia può essere erogata con successo nell'ambito dell'assistenza primaria (per es., dal medico di famiglia o dall'internista). In genere, lo psichiatra ha un ruolo di consulente e gestisce i pazienti per i quali il trattamento risulti difficoltoso.

In questo capitolo saranno esposti brevemente l'epidemiologia dei disturbi d'ansia, i fattori di rischio per questi disturbi e le comorbilità. Questa esposizione sarà seguita da una discussione dettagliata circa specifici disturbi d'ansia e il loro trattamento.

Epidemiologia

Nell'ambito dei disturbi mentali, i disturbi d'ansia sono le condizioni a maggior prevalenza in ogni fascia di età. I costi sostanziali a carico della società sono rilevanti, dovuti a disabilità e perdita di produttività lavorativa. Sempre maggiori evidenze dimostrano che i disturbi d'ansia si associano a rischio aumentato di comportamenti suicidari

Gli autori ringraziano Sarah Marie Raposo e Cara Katz per l'assistenza nella preparazione del presente manoscritto.

(Sareen 2011). La Tabella 12.1 riassume prevalenze, età medie all'esordio e distribuzione per genere dei disturbi d'ansia nella popolazione generale degli USA (Kessler et al. 2012). Tra i disturbi d'ansia, le fobie, e in particolare fobia specifica e disturbo d'ansia sociale (*Social Anxiety Disorder*, SAD), sono le condizioni più comuni con prevalenze nel corso della vita superiori al 10%. Disturbo di panico, disturbo d'ansia generalizzata (*Generalized Anxiety Disorder*, GAD), agorafobia e disturbo d'ansia di separazione (*Separation Anxiety Disorder*, SepAD) hanno ciascuno prevalenza nel corso della vita tra il 2 e il 7%. SAD e fobia specifica hanno un'età mediana all'esordio più bassa rispetto agli altri disturbi d'ansia. È importante sottolineare che la maggior parte degli studi epidemiologici sui disturbi mentali è stata condotta negli Stati Uniti e che studi internazionali hanno evidenziato differenze nella prevalenza di questi e di altri disturbi mentali nelle diverse nazioni (Kessler e Üstün 2004).

Fattori di rischio

Vari studi hanno dimostrato che vi è un gran numero di fattori di rischio che, perlopiù, sono comuni a tutti i disturbi d'ansia (Kessler et al. 2010). Genere femminile, età più giovane, stato di sin-

gle o di divorziato, modeste condizioni socioeconomiche, scarsi supporti sociali e basso livello di istruzione si associano con maggiore frequenza ai disturbi d'ansia. I bianchi hanno maggiori probabilità di soffrire di disturbi d'ansia rispetto alle minoranze etniche. Eventi stressogeni nel corso della vita e maltrattamenti subiti durante l'infanzia rappresentano, a loro volta, importanti fattori di rischio per i disturbi d'ansia. Tra i fattori genetici e familiari, vi sono sempre maggiori evidenze di familiarità per i disturbi d'ansia attraverso la trasmissione e il condizionamento genetici.

Comorbilità

I disturbi d'ansia presentano un'elevata comorbilità con altri disturbi mentali, disturbi della personalità e malattie organiche. Più del 90% dei pazienti, nel corso della propria vita, va incontro a uno o più di questi disturbi associati (El-Gabalawy et al. 2013). La comorbilità dei disturbi d'ansia con altre patologie determina sovente esiti più sfavorevoli e condiziona il trattamento. Più frequentemente la comorbilità è rappresentata dalla coesistenza di un altro disturbo d'ansia. Disturbi dell'umore e uso di sostanze (tra cui nicotina e alcol) si associano anch'essi frequentemente ai di-

TABELLA 12.1 Prevalenza approssimativa nel corso della vita e a 12 mesi, rapporto tra generi ed età mediana di esordio per i disturbi d'ansia nella popolazione generale degli Stati Uniti

Disturbo	Prevalenza nel corso della vita (%)	Prevalenza a 12 mesi (%)	Rapporto fra generi (F:M)	Età mediana di esordio (anni)
Disturbo di panico ^a	3,8	2,4	1,8:1	23
Agorafobia ^b	2,5	1,7	1,8:1	18
Disturbo d'ansia sociale/fobia sociale	10,7	7,4	1,4:1	15
Disturbo d'ansia generalizzata	4,3	2,0	1,8:1	30
Fobia specifica	15,6	12,1	1,5:1	15
Disturbo d'ansia di separazione	6,7	1,2	1,6:1	16

^aIndipendentemente dalla presenza o assenza di agorafobia.

^bIndipendentemente dalla presenza o assenza di disturbo di panico.

sturbi d'ansia. Siccome i disturbi d'ansia frequentemente precedono i disturbi dell'umore e l'uso di sostanze, interventi tempestivi volti a curare i disturbi d'ansia possono prevenire le suddette evenienze. I disturbi d'ansia si associano frequentemente anche a disturbi della personalità, come disturbi di personalità borderline, antisociale ed evitante (El-Gabalawy et al. 2013).

Anche le malattie organiche sono molto frequenti nei pazienti affetti da disturbi d'ansia (Sareen et al. 2006). Tra le malattie organiche coesistenti, quelle a maggior prevalenza sono malattie cardiovascolari, respiratorie (per es., asma), artriti ed emicranie. L'insorgenza di una malattia organica grave può indurre la comparsa di un disturbo d'ansia o, al contrario, l'ansia e l'evitamento possono determinare problemi di salute di tipo organico.

Descrizione di specifici disturbi d'ansia

Disturbo d'ansia di separazione

Caso esemplificativo

Una donna single di 21 anni giunge all'osservazione dello psichiatra accompagnata dalla madre. La giovane donna non ha mai avuto la patente di guida e afferma che la madre la porta in auto ovunque. Si è presentata a causa di sintomi fisici ricorrenti (tra i quali dolori addominali e cefalee) che il suo medico di base non è riuscito a spiegare, per cui finora non si è giunti a una diagnosi. L'anamnesi evidenzia una dipendenza dai genitori da lungo tempo, peggiorata in seguito al decesso del padre avvenuto molti anni prima per un cancro. Dai ricordi d'infanzia emerge come aspetto saliente uno stato di apprensione e sconforto in seguito all'allontanamento dai genitori. La donna da piccola non ha mai frequentato un campo diurno né ha mai dormito fuori casa e i suoi genitori non hanno mai compiuto viaggi senza la figlia. Le scuole elementari sono state caratterizzate da numerose assenze per la coesistenza di disturbi organici e di un vero e proprio rifiuto della scuola.

A partire dal DSM-III (American Psychiatric Association 1980), il disturbo d'ansia di separazione è stato incluso tra le diagnosi della sezione "Disturbi solitamente diagnosticati per la prima volta nell'infanzia, nella fanciullezza o nell'adolescenza". Nel DSM-5 (American Psychiatric Association 2013) è stato deciso di spostare alcuni disturbi con esordio tipicamente in età pediatrica nelle rispettive sezioni dedicate agli adulti, e quindi di spostare il SepAD nella sezione "Disturbi d'ansia". È interessante notare che era possibile porre la diagnosi di SepAD in età adulta anche prima del DSM-5 (non vi era alcun criterio che lo impedisse), ma il suo collocamento nei "Disturbi solitamente diagnosticati per la prima volta nell'infanzia, nella fanciullezza o nell'adolescenza" può avere dato l'impressione che il SepAD fosse un disturbo "esclusivamente dell'infanzia". Da alcuni autori è stato ipotizzato che lo spostamento del SepAD nella sezione relativa ai "Disturbi d'ansia" del DSM-5 comporterà un maggior numero di diagnosi in età adulta. I nuovi criteri diagnostici consentono in modo implicito di porre diagnosi di SepAD anche se l'esordio avviene in età adulta; questo è un aspetto controverso dei criteri che richiederà ulteriori ricerche.

Il SepAD potrebbe essere diagnosticato quando vi è evidenza dell'insorgere di ansia inappropriata ed eccessiva in seguito a una separazione (o solo in vista di essa) da figure importanti dal punto di vista affettivo (si vedano i criteri del DSM-5 per il disturbo d'ansia di separazione nel Box 12.1). Nei bambini ciò è meglio evidenziato da pianto eccessivo, capricci, sintomi organici e altre manifestazioni di apprensione ed evitamento della separazione. I bambini più piccoli possono avere difficoltà a esprimere la ragione del loro sconforto, mentre quelli più grandi possono in genere spiegare i loro timori che qualcosa di male possa accadere a determinate persone, di solito i genitori, in seguito al distacco. Negli adulti i timori legati alla separazione da persone importanti dal punto di vista affettivo e la preoccupazione che esse possano essere esposte a qualche pericolo sono generalmente riportate in modo molto più palese, per quanto questa modalità di comportamento possa essere inveterata e connaturata protraendosi dall'infanzia in modo che sia il paziente sia la persona cara possono avere razionalizzato il comportamento stesso. L'esordio in età adulta è una

Box 12.1 DSM-5: Disturbo d'ansia di separazione – Criteri diagnostici

309.21 (F93.0)

- A. Paura o ansia eccessiva e inappropriata rispetto allo stadio di sviluppo che riguarda la separazione da coloro a cui l'individuo è attaccato, come evidenziato da tre (o più) dei seguenti criteri:
1. Ricorrente ed eccessivo disagio quando si prevede o si sperimenta la separazione da casa o dalle principali figure di attaccamento.
 2. Persistente ed eccessiva preoccupazione riguardo alla perdita delle figure di attaccamento, o alla possibilità che accada loro qualcosa di dannoso, come malattie, ferite, catastrofi o morte.
 3. Persistente ed eccessiva preoccupazione riguardo al fatto che un evento imprevisto comporti separazione dalla principale figura di attaccamento (per es., perdersi, essere rapito/a, avere un incidente, ammalarsi).
 4. Persistente riluttanza o rifiuto di uscire di casa per andare a scuola, al lavoro o altrove per paura della separazione.
 5. Persistente ed eccessiva paura di, o riluttanza a, stare da soli o senza le principali figure di attaccamento a casa o in altri ambienti.
 6. Persistente riluttanza o rifiuto di dormire fuori casa o di andare a dormire senza avere vicino una delle principali figure di attaccamento.
 7. Ripetuti incubi che implicano il tema della separazione.
 8. Ripetute lamentele di sintomi fisici (per es., mal di testa, dolori di stomaco, nausea, vomito) quando si verifica o si prevede la separazione dalle principali figure di attaccamento.
- B. La paura, l'ansia o l'evitamento sono persistenti, con una durata di almeno 4 settimane nei bambini e adolescenti, e tipicamente 6 mesi o più negli adulti.
- C. Il disturbo causa disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.
- D. Il disturbo non è meglio spiegato da un altro disturbo mentale, come il rifiuto di uscire di casa a causa di un'eccessiva resistenza al cambiamento nel disturbo dello spettro dell'autismo; deliri e allucinazioni riguardanti la separazione nei disturbi psicotici; il rifiuto di uscire in assenza di un accompagnatore fidato nell'agorafobia; preoccupazioni riguardanti la malattia o altri danni che possono capitare a persone significative nel disturbo d'ansia generalizzata; oppure preoccupazioni relative all'avere una malattia nel disturbo da ansia di malattia.

forma di dipendenza estrema, e infatti si può porre correttamente una diagnosi di disturbo di personalità dipendente; in questi casi si possono formulare entrambe le diagnosi. Il SepAD è la diagnosi appropriata in molti casi di "fobia della scuola"; l'altra frequente interpretazione diagnostica è il SAD.

Il decorso del SepAD non è stato ben studiato, ma spesso si notano periodi di peggioramento e di remissione. L'esordio può avvenire in età prescolare e in qualunque momento durante l'infanzia, nonché, più raramente, durante l'adolescenza. Si può avere il persistere del disturbo in età adulta (Manicavasagar et al. 2010), sebbene nella maggior parte dei casi il SepAD dell'infanzia si risolva prima dell'età adulta.

Siccome, prima del DSM-5, la diagnosi di SepAD non è stata presa ampiamente in considerazione nella diagnosi differenziale dell'ansia negli adulti, è difficile determinare quali tipologie di dubbi diagnostici si potrebbero rilevare. L'agorafobia è una probabile causa

confondente nella diagnosi, in quanto possono coesistere SepAD e agorafobia con ansia situazionale ed evitamento imponenti, ed entrambi si potrebbero associare a dipendenza eccessiva e timore di non essere in grado di affrontare da soli determinate situazioni. Ciò che dovrebbe differenziarli è il contenuto della percezione, con i pazienti affetti da SepAD in cui prevalgono le preoccupazioni relative alla separazione. Anche il disturbo di panico può rientrare nella diagnosi differenziale e, infatti, i pazienti con SepAD possono avere attacchi di panico quando costretti a una separazione non voluta da una persona cara. Ciò che dovrebbe distinguere i disturbi di panico è la natura inattesa degli attacchi di panico. Ci si attende che possa essere significativa la sovrapposizione sintomatica con il GAD, in cui i pazienti hanno molteplici timori che sovente riguardano salute e benessere di persone care; tuttavia, nel SepAD, le preoccupazioni dovrebbero essere limitate alla separazione da persone care e alle temute conseguenze di ciò.

Eziologia

Circa l'eziologia del SepAD si sa ben poco. Si ritiene che esso possa condividere una base genetica, attraverso caratteri come l'ossessività, con molti altri disturbi d'ansia. Sembra che le correlazioni genetiche con il disturbo di panico siano particolarmente evidenti (RobersonNay et al. 2012).

Mutismo selettivo

Caso esemplificativo

Un bambino di 6 anni viene portato dalla madre presso un centro di salute mentale. È stato inviato dal pediatra in quanto appare incapace di parlare in contesti esterni alla propria abitazione. Valutazioni approfondite del linguaggio e dell'udito e test psicoeducazionali non hanno evidenziato, prima dell'accesso al centro, alcun disturbo della comunicazione o dello sviluppo. Il bambino appare a un livello appropriato ai test di comprensione e, secondo quanto riferito dalla madre, di espressione verbale. Tuttavia, egli è andato in prima elementare 3 mesi prima dell'accesso al centro e non ha parlato con nessun insegnante o aiuto insegnante né, si potrebbe dire, con nessun bambino della classe. All'esame dello psichiatra, il bambino sorride in modo appropriato quando accolto, ma volge lo sguardo in basso o verso la madre durante la maggior parte della valutazione. Egli, occasionalmente, fa un cenno o scuote il capo in risposta a domande che richiedono un no o un sì, ma a volte non risponde del tutto. Quando esortato (con gentilezza) a rispondere a parole, emette un gemito e comincia a piangere, e a questo punto l'esaminatore mette fine al colloquio. La madre afferma che il figlio parla bene e spesso a casa, ma che nessuno lo ha mai sentito parlare con qualcuno al di fuori di lei e del padre. Il bambino va a giocare con altri coetanei, gioca con giochi da tavolo, compie attività sportive (nuoto) e si diverte nel guardare la TV. Recentemente ha iniziato a consegnare brevi note scritte a insegnanti e altri bambini della sua classe anziché parlare.

Il mutismo selettivo era presente nel DSM-IV (American Psychiatric Association 1994) e nelle sue versioni precedenti (in cui era indicato come "mutismo elettivo"), ma era collocato nella sezione "Disturbi solitamente diagnosticati per la prima volta nell'infanzia, nella fanciullezza

o nell'adolescenza". Nel DSM-5 è stata presa la decisione di spostare alcuni disturbi con tipico esordio nell'infanzia nelle relative sezioni dedicate agli adulti e, dopo alcune esitazioni su dove collocare il mutismo selettivo, è stato deciso che esso rientra nella sezione relativa ai disturbi d'ansia, sebbene non sia stato classificato in precedenza come un disturbo d'ansia.

Il mutismo selettivo è caratterizzato dall'incapacità del paziente (quasi sempre un bambino) di parlare in pressoché tutti i contesti sociali, nonostante sviluppo e capacità di linguaggio normali, come appare evidente quando egli parla con i familiari (in particolare con i genitori) (i criteri del DSM-5 per il mutismo selettivo sono presentati nel Box 12.2). L'esordio si ha nella prima infanzia; comunque, non sono disponibili dati precisi circa l'età all'esordio, né dati epidemiologici certi riguardo la prevalenza del mutismo selettivo (sebbene si ritenga che esso sia relativamente raro, interessando, secondo alcune stime, circa un bambino su mille) (Bergman et al. 2002).

Diagnosi e valutazione clinica

Nei bambini affetti da mutismo selettivo, l'incapacità di parlare non si osserva solo in presenza di adulti o di altre persone non familiari; essi non parlano nemmeno con i coetanei. L'incapacità di parlare, inoltre, è costante, per cui persiste regolarmente nei diversi contesti sociali e nel tempo (si vedano i criteri del DSM-5 per il mutismo selettivo riportati nel Box 12.2). Il DSM-5 raccomanda particolarmente ai clinici di non porre diagnosi di mutismo selettivo prima che sia trascorso il primo mese dell'anno scolastico, per essere sicuri che il mutismo non sia solo un fenomeno transitorio correlato al disagio dell'inizio della scuola. Il mutismo selettivo viene diagnosticato all'asilo o alle scuole elementari: i genitori possono rimanere sorpresi nel sentire dagli insegnanti che il figlio, il quale a casa parla normalmente e regolarmente, non ha scambiato una parola con nessuno. Il mutismo deve anche apparire (in genere a genitori e/o insegnanti) come un fattore che può interferire con gli aspetti educativi e sociali della scuola o di altre attività.

Sebbene il mutismo selettivo possa essere più frequente nelle famiglie immigrate a causa delle difficoltà con la nuova lingua e la nuova cultura (Elizur e Perednik 2003), il DSM-5 sottolinea in

Box 12.2 DSM-5: Mutismo selettivo – Criteri diagnostici

313.23 (F94.0)

- A. Costante incapacità di parlare in situazioni sociali specifiche in cui ci si aspetta che si parli (per es., a scuola), nonostante si sia in grado di parlare in altre situazioni.
- B. La condizione interferisce con i risultati scolastici o lavorativi o con la comunicazione sociale.
- C. La durata della condizione è di almeno 1 mese (non limitato al primo mese di scuola).
- D. L'incapacità di parlare non è dovuta al fatto che non si conosce, o non si è a proprio agio con, il tipo di linguaggio richiesto dalla situazione sociale.
- E. La condizione non è meglio spiegata da un disturbo della comunicazione (per es., disturbo della fluenza con esordio nell'infanzia) e non si manifesta esclusivamente durante il decorso di disturbi dello spettro dell'autismo, schizofrenia o altri disturbi psicotici.

modo specifico che la diagnosi non va posta se l'assenza dell'espressione verbale è riconducibile a scarse conoscenze o familiarità per il linguaggio necessario in un determinato contesto sociale. L'applicazione di questo criterio nella pratica clinica può richiedere un'interpretazione sfumata dei criteri stessi: rispetto agli altri immigrati della stessa cultura, l'incapacità di parlare è chiaramente evidente? Solo se è così, si può porre diagnosi di mutismo selettivo. Lo stesso approccio è applicabile al mutismo selettivo nelle famiglie bilingue.

I bambini affetti da mutismo selettivo possono non essere completamente muti in situazioni in cui ci si attenderebbe che parlino. Talvolta, un bambino affetto da mutismo selettivo può avere un coetaneo con cui la conversazione è accennata, sebbene in modo bisbigliato o in qualche altra forma abbreviata di comunicazione verbale. Il passare note scritte (o, sempre più spesso, di testi in formato elettronico) è frequente da parte di bambini un po' più grandi in grado di scrivere/digitare al computer.

Un motivo di difficoltà nella diagnosi differenziale riguarda il criterio in base al quale il mutismo non sarebbe spiegato meglio da un disturbo della comunicazione o dello sviluppo neurologico. Mentre, ad esempio, la balbuzie evidente sarebbe in contrasto con la diagnosi del mutismo selettivo, vari studi indicano che i bambini affetti da mutismo selettivo presentano, in generale, diversi problemi del linguaggio recettivo ed espressivo, sebbene lievi, con maggiore frequenza rispetto ai bambini non affetti (Cohan et al. 2008; Manassis et al. 2007; McInnes et al. 2004). In questi casi si può porre la diagnosi di mutismo selettivo, ma nell'ambito del

piano terapeutico non va distolta l'attenzione da disturbi potenzialmente rimediabili della comunicazione o dello sviluppo neurologico.

La maggior parte dei bambini con mutismo selettivo è in condizioni sociali ansiosa e, infatti, soddisfa i criteri per la diagnosi di SAD. Ciò ha indotto molti ricercatori a interpretare il mutismo selettivo come un sottotipo grave, a esordio precoce, del SAD (Bögels et al. 2010; Carbone et al. 2010; Cohan et al. 2006) e, in effetti, a un certo punto della redazione del DSM-5, vi è stato un dibattito circa la classificazione del mutismo selettivo in questi termini (cioè come un sottotipo di SAD). Tuttavia, alla fine si è deciso di classificare il mutismo selettivo come un disturbo d'ansia distinto dal SAD e di attendere ulteriori ricerche prima di concludere che il mutismo selettivo è un sottotipo di SAD. In quest'ottica ci si attende di potere porre diagnosi di SAD nella maggior parte di bambini affetti da mutismo selettivo e che essi possano presentare entrambi i disturbi.

Eziologia

Circa l'eziologia del mutismo selettivo non si sa molto. Come detto in precedenza, in gran parte dei bambini affetti si può porre anche diagnosi di SAD, e risulta anche che essi abbiano una storia familiare di SAD (relativamente ai genitori) molto evidente (Chavira et al. 2007). Un unico studio, ancora da confermare, ha rilevato un'associazione tra il mutismo selettivo e una variante genetica, *CNTNAP2* (Stein et al. 2011b); comunque, le implicazioni di questa osservazione non sono ancora note.

Fobia specifica

Caso esemplificativo

Una donna bianca di 25 anni giunge all'osservazione per fobia degli aghi. Ella riferisce di aver più volte evitato di sottoporsi a esami ematochimici prescritti dal medico per paura di svenire. Comprende che il suo timore è "irrazionale", ma è incapace di superarlo. Oltre ad aver evitato i prelievi ematici prescritti dal suo medico, si è anche sottoposta a cure dentarie senza anestesia per la paura degli aghi. All'età di 15 anni era stata sottoposta a scuola a una vaccinazione ed era svenuta non appena alzata dopo l'estrazione dell'ago. Attualmente vorrebbe crearsi una famiglia e il suo medico le ha consigliato di chiedere un aiuto psicologico per le sue fobie.

Un aspetto fondamentale della fobia specifica è che la paura o l'ansia risulta limitata allo stimolo fobico, che è una situazione o un oggetto particolare. Il DSM-5 riporta dei codici per specificare i vari tipi di oggetti o situazioni che possono essere interessati: animali, ambiente naturale, sanguinazione-ferite, situazionale e altro (si vedano i criteri del DSM-5 per fobia specifica nel Box 12.3).

Per differenziare le fobie specifiche dalle normali paure, così frequenti nella popolazione generale, esse devono essere persistenti (anche se questo aspetto, ovviamente, dipende dal verificarsi dell'esposizione alla situazione o all'oggetto), la paura o l'ansia deve essere intensa o grave (talvolta presentandosi sotto forma di attacco di panico) e il soggetto deve adottare regolarmente comportamenti volti a evitare in modo attivo la situazione o l'oggetto o essere fortemente provato in sua presenza. Come per tutte le fobie, la paura e/o l'evitamento, nelle fobie specifiche, devono essere sproporzionati rispetto al possibile pericolo determinato dalla situazione (Craske et al. 2009). Questo criterio può non essere del tutto facile da giudicare. La maggior parte delle persone si ritrae quando vede un serpente. Ciò significa che quasi tutti hanno la fobia dei serpenti? Certamente no. Le persone con la fobia dei serpenti sono così affrante dal timore di incontrarne uno che possono sempre evitare di andare in gita, di passeggiare nel parco o anche di guardare fotografie di serpenti. Se una di queste persone si trasferisse addirittura in una zona priva di serpenti così da evitarli completamente, non avrebbe più la

fobia dei serpenti? Ciò rappresenta un'area grigia nei criteri diagnostici del DSM-5, ma, in termini pratici, è solo un problema per gli epidemiologi che cercano di valutare la prevalenza delle fobie specifiche. Per i clinici che vedono un paziente che chiede il loro aiuto per la sua fobia specifica nei confronti di serpenti (o cani, o altezze, o di volare ecc.), la diagnosi raramente è dubbia, sebbene debbano essere ancora considerati molti criteri diagnostici differenziali.

Diagnosi e valutazione clinica

Le fobie specifiche sono più frequenti nell'infanzia, sebbene esse siano sorprendentemente presenti anche negli adulti di età più avanzata (Le-Beau et al. 2010). Frequentemente i soggetti affetti, specie i bambini, hanno fobie specifiche multiple. Mentre le persone con fobie specifiche situazionali nei confronti dell'ambiente naturale e di animali descrivono con maggiore probabilità una tipica risposta fobica con sovraeccitazione autonoma (tachicardia, tremore e accorciamento del respiro), in presenza o in previsione dello stimolo fobico, i soggetti con fobia specifica per sangue-iniezione-ferite spesso vanno incontro a svenimento di tipo vasovagale o una reazione vasovagale senza perdita di coscienza; questo è uno dei rari casi in cui i pazienti con disturbi d'ansia possono effettivamente "stare male", piuttosto che avere solo paura di stare male. Al primo episodio, comunque, si raccomanda una valutazione neurologica e cardiologica completa per escludere altre spiegazioni della perdita di coscienza.

Anche la diagnosi differenziale con l'agorafobia può essere difficoltosa. La diagnosi andrebbe posta quando le situazioni coinvolgono il tipico contesto agorafobico con timori di non essere in grado di affrontare le situazioni stesse. L'ansia di parlare in pubblico è un altro campo in cui vi può essere confusione con una fobia specifica. Per definizione, l'ansia di parlare in pubblico è considerata una forma di SAD e, in effetti, nel DSM-5 è menzionata come un esempio tipico di specificatore come "legata solo alla performance". Ciò che unisce l'ansia di parlare in pubblico, che altrimenti soddisferebbe i criteri per fobia specifica, alla SAD per quanto noto è che i soggetti con ansia di parlare in pubblico, come altri soggetti con SAD, si trovano a disagio e/o evitano situazioni che comportano valutazioni da parte di altri, temendo

Box 12.3 DSM-5: Fobia specifica – Criteri diagnostici

- A. Paura o ansia marcate verso un oggetto o situazione specifici (per es., volare, altezze, animali, ricevere un'iniezione, vedere il sangue).
- Note:** Nei bambini, la paura o l'ansia possono essere espresse da pianto, scoppi di collera, immobilizzazione (*freezing*) o aggrappamento (*clinging*).
- B. La situazione o l'oggetto fobici provocano quasi sempre immediata paura o ansia.
- C. La situazione o l'oggetto fobici vengono attivamente evitati, oppure sopportati con paure o ansia intense.
- D. La paura o l'ansia sono sproporzionate rispetto al reale pericolo rappresentato dall'oggetto o dalla situazione specifici e al contesto socioculturale.
- E. La paura, l'ansia o l'evitamento sono persistenti e durano tipicamente per 6 mesi o più.
- F. La paura, l'ansia o l'evitamento causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.
- G. Il disturbo non è meglio spiegato dai sintomi di un altro disturbo mentale, tra cui la paura, l'ansia e l'evitamento di situazioni associate a sintomi simili al panico o ad altri sintomi invalidanti (come nell'agorafobia); oggetti o situazioni legate a ossessioni (come nel disturbo ossessivo-compulsivo); ricordi di eventi traumatici (come nel disturbo da stress post-traumatico); separazione da casa o dalle figure di attaccamento (come nel disturbo d'ansia da separazione); o situazioni sociali (come nel disturbo d'ansia sociale).

Specificare se:

Codice basato sullo stimolo fobico:

300.29 (F40.218) Animale

300.29 (F40.228) Ambiente naturale

300.29 (F40.23x) Sangue-iniezioni-ferite

300.29 (F40.248) Situazionale

300.29 (F40.298) Altro

AVVISO. I criteri sopra delineati includono solo i criteri diagnostici e gli specificatori; per un elenco completo dei criteri, comprese le descrizioni degli specificatori e le procedure di codifica e registrazione, si rimanda al DSM-5.

che questi possano fare o dire qualcosa che possa metterli in imbarazzo, farli passare per stupidi o in qualche modo farli valutare negativamente: tutti aspetti fondamentali del SAD.

Eziologia

Alcune fobie specifiche compaiono in seguito a eventi traumatici (per es., il morso di un cane), ma la maggior parte dei pazienti con fobie specifiche non ricorda alcun episodio precedente (per es., la maggior parte di coloro che hanno fobia per i serpenti non è stata mai morsa da un serpente e la maggior parte di coloro che hanno paura di volare non è mai stata coinvolta in un disastro aereo). Fattori legati al temperamento, che sono fattori di rischio per fobie specifiche, come nevrosi e inibizioni comportamentali, sono condivisi con altri disturbi d'ansia (Craske et al. 2009). Sebbene le conoscenze relative ai circuiti cerebrali e ai geni implicati nella paura

siano ampie (Craske et al. 2009), si sa poco circa la precisa funzione di questi sistemi biologici nella fobia specifica.

Disturbo d'ansia sociale

Caso esemplificativo

Un uomo di 36 anni è inviato allo psichiatra dal suo medico di famiglia dopo un tentativo terapeutico inefficace per la sua depressione. Il medico di famiglia lo aveva trattato con sertralina fino a 100 mg/die senza effetti sui suoi sintomi depressivi. Il paziente descriveva sintomi depressivi ricorrenti sin dall'adolescenza, ma non era mai stato trattato in precedenza. L'episodio attuale era stato indotto da un licenziamento dal lavoro e dalla successiva ricerca protratta, e ancora in corso, di una nuova occupazione. Il paziente, oltre all'anamnesi positiva per una depressione maggiore in atto, senza idee suicidarie, riferiva pregressa dipendenza dall'alcol

e un aumento recente dell'uso di alcolici. Egli riferiva anche, all'anamnesi personale, di aver sempre provato disagio in pubblico, per timore di dire qualcosa di insensato o di essere giudicato come uno stupido. Inoltre, riportava di avere grandi difficoltà nel compiere telefonate nell'ambito della sua ricerca di lavoro e che stava evitando di accettare colloqui di lavoro e altri appuntamenti per il collocamento.

Il disturbo d'ansia sociale, anche noto come fobia sociale, è caratterizzato da intenso timore per situazioni in cui si è in pubblico e si devono fornire prestazioni, spesso sfocia nell'evitamento. La preoccupazione, in questi casi, è di poter dire o fare qualcosa che possa provocare imbarazzo o umiliazione. La paura fondamentale nel SAD è di essere valutati negativamente, cioè la convinzione che in situazioni in cui si può essere valutati, non si sia all'altezza e si venga giudicati in modo negativo (Hofmann et al. 2009).

L'età mediana di esordio è verso la fine della seconda decade, ma in realtà vi sono due picchi di insorgenza: uno verso la fine della seconda decade e l'altro in epoca molto precoce. Il SAD si osserva frequentemente in associazione con la depressione maggiore e, infatti, sembra essere un fattore di rischio pregresso per la sua insorgenza nei giovani adulti. Il decorso del SAD è tipicamente continuo e per tutta la vita.

Come molti altri disturbi d'ansia, il SAD si associa a molteplici malattie organiche (Sareen et al. 2006). Questa comorbilità comporta un carico elevato di disabilità funzionali che comprende ridotta produttività sul posto di lavoro, maggiori costi finanziari e riduzione della qualità della vita per quanto riguarda lo stato di salute (Sareen et al. 2006; Stein et al. 2011a). Nonostante l'entità del disagio e delle limitazioni legati alla fobia sociale, pochi pazienti affetti da questo disturbo richiedono un intervento terapeutico e spesso solo dopo il protrarsi dei sintomi per decenni.

Il DSM-5 utilizza la dizione *disturbo d'ansia sociale* come denominazione da preferire per la diagnosi (anziché *fobia sociale*) per sottolineare che esso, per la maggioranza dei pazienti, è più di una fobia limitata (Bögels et al. 2010). Il DSM-IV riportava la denominazione di *fobia sociale* ma sottolineava l'esistenza di un sottogruppo significativo di pazienti con diffusi timori sociali ed evitamento, indicati come fobia sociale "generalizzata". Gli autori della

versione DSM-5 hanno deciso di eliminare il sottotipo "generalizzata", indicando, invece, l'esistenza di un nuovo sottotipo definito "legata solo alla performance" (si vedano i criteri del DSM-5 per il disturbo d'ansia sociale [fobia sociale] nel Box 12.4). L'effetto di questo cambiamento è (implicitamente se non esplicitamente) riconoscere che molti pazienti con SAD hanno estesi timori sociali che si manifestano in molte situazioni sociali, *non* limitate solo a quelle in cui essi devono assicurare delle prestazioni (cioè, in cui sarebbero stati ricompresi nel sottotipo "generalizzata" del DSM-IV), e identificare un sottotipo ("legata solo alla performance") in cui i timori sono maggiormente limitati a questa evenienza. Il razionale per questa variazione è stato che era difficile stabilire, dal punto di vista psicometrico, quante fobie sociali era necessario che un individuo avesse o quanto estese dovessero essere le fobie sociali per considerare il sottotipo "generalizzata" (definito da "la maggior parte delle situazioni") nel DSM-IV. In parte, l'intento nel porre questa distinzione nel DSM-5 è stato migliorare il riconoscimento dell'usuale pervasività del SAD come la norma e consentire l'uso del sottotipo "legata solo alla performance" per evidenziare, quando necessario, una variante di solito meno grave, più limitata. Rimane da verificare l'opportunità di questa modifica, cosa che sarà difficile da determinare dopo 15 anni di ricerca focalizzata sulla forma "generalizzata" di SAD.

Le revisioni dei criteri per la diagnosi di SAD hanno anche rivalutato la comorbilità tra SAD e disturbo evitante di personalità, ritenuto da molti ricercatori una variante grave di SAD piuttosto che un disturbo qualitativamente distinto. Comunque, vi sono anche alcune indicazioni secondo cui il disturbo evitante di personalità condivide collegamenti con lo spettro della schizofrenia (Bögels et al. 2010). Sulla base, in parte, di questi dati, si è concluso che, sebbene vi sia un alto grado di sovrapposizione tra soggetti con SAD grave e disturbo evitante di personalità, era prematuro unificare questi due disturbi nel DSM-5.

Un altro importante miglioramento apportato ai criteri diagnostici di SAD nel DSM-5 è che non è più necessario che il soggetto riconosca che la propria paura sia eccessiva. Questo criterio, apparentemente, era stato specificato nelle versioni precedenti del DSM per distinguere le paure del SAD da quelle paranoide. Tuttavia, i clinici hanno evidenziato che alcuni pazienti,

Box 12.4 DSM-5: Disturbo d'ansia sociale (fobia sociale) – Criteri diagnostici

300.23 (F40.10)

- A. Paura o ansia marcate relative a una o più situazioni sociali nelle quali l'individuo è esposto al possibile esame degli altri. Gli esempi comprendono interazioni sociali (per es., avere una conversazione, incontrare persone sconosciute), essere osservati (per es., mentre si mangia o si beve) ed eseguire una prestazione di fronte ad altri (per es., fare un discorso).
- Nota:** Nei bambini, l'ansia deve manifestarsi in contesti in cui vi sono coetanei e non solo nell'interazione con gli adulti.
- B. L'individuo teme che agirà in modo tale o manifesterà sintomi di ansia che saranno valutati negativamente (cioè saranno umilianti o imbarazzanti; porteranno al rifiuto o risulteranno offensivi per altri).
- C. Le situazioni sociali temute provocano quasi invariabilmente paura o ansia.
- Nota:** Nei bambini, la paura o l'ansia possono essere espresse piangendo, con scoppi di collera, con immobilizzazione (*freezing*), aggruppamento (*clinging*), ritiro (*shrinking*), oppure non riuscendo a parlare durante le interazioni sociali.
- D. Le situazioni sociali temute sono evitate oppure sopportate con paura o ansia intense.
- E. La paura o l'ansia sono sproporzionate rispetto alla reale minaccia posta dalla situazione sociale e al contesto socioculturale.
- F. La paura, l'ansia o l'evitamento sono persistenti e durano tipicamente 6 mesi o più.
- G. La paura, l'ansia o l'evitamento causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.
- H. La paura, l'ansia o l'evitamento non sono attribuibili agli effetti fisiologici di una sostanza (per es., una droga, un farmaco) o a un'altra condizione medica.
- I. La paura, l'ansia o l'evitamento non sono meglio spiegati dai sintomi di un altro disturbo mentale, come disturbo di panico, disturbo di dismorfismo corporeo o disturbo dello spettro dell'autismo.
- J. Se è presente un'altra condizione medica (per es., malattia di Parkinson, obesità, deturpazione da ustione o ferita), la paura, l'ansia o l'evitamento sono chiaramente non correlati oppure eccessivi.

Specificare se:

Legata solo alla performance

AVVISO. I criteri sopra delineati includono solo i criteri diagnostici e gli specificatori; per un elenco completo dei criteri, comprese le descrizioni degli specificatori e le procedure di codifica e registrazione, si rimanda al DSM-5.

specie quelli con SAD protratta per tutta la vita, non ritengono le loro paure eccessive ma piuttosto razionali e realistiche. Ciò è sempre stato ammesso nel DSM-IV relativamente ai bambini (ritenuti incapaci di valutare in modo consapevole una paura come "eccessiva"), tuttavia ora si riconosce, in modo più ampio, che molti soggetti possono non ritenere che le loro paure inveterate e i loro convincimenti circa la pericolosità di alcune situazioni sociali siano eccessivi. Questa nuova impostazione viene, adesso, rimessa ai clinici che fanno diagnosi, i quali dovrebbero giudicare questo criterio sulla base della loro comprensione della natura e dell'entità delle convinzioni del paziente in relazione all'ansia sociale, nel contesto del loro stadio di sviluppo e di regole culturalmente appropriate. Un'altra variazione ai criteri per SAD nel DSM-5

riguarda una clausola del DSM-IV che precludeva la diagnosi di SAD se i sintomi erano correlati a una patologia organica (per es., malattia di Parkinson, obesità, balbuzie), che ragionevolmente può essere motivo di timori di valutazione da parte degli altri. Molti studi successivi all'implementazione del DSM-IV hanno evidenziato che, mentre queste patologie organiche possono senza dubbio essere alla base di paure sociali e di evitamento che esitano in disagio e/o disfunzioni, ciò non avviene sempre (Stein e Stein 2008). Così, ad esempio, alcuni soggetti con balbuzie hanno sintomi significativi da ansia sociale, ma molti non li presentano. Inoltre, porre attenzione ai sintomi da ansia sociale in questi pazienti e, se vi è indicazione, trattare in modo specifico il SAD, può essere di giovamento. Pertanto, si prevede che questo importante

cambiamento nel DSM-5 sia utile ai clinici per il riconoscimento del SAD nei soggetti con varie patologie organiche e faciliti l'erogazione di cure adeguate se ve ne è l'indicazione.

Diagnosi e valutazione clinica

La diagnosi clinica di SAD non è particolarmente difficile, se il sospetto è abbastanza fondato e se si pongono le domande appropriate. Per un paziente che riferisce timori ed evitamento di situazioni sociali a causa della preoccupazione di essere imbarazzato o umiliato, e che riporta disfunzioni e/o disagi notevoli come conseguenza di queste paure, i criteri diagnostici sono quasi certamente soddisfatti e vi è buona probabilità che vi siano miglioramenti in seguito alla terapia. Tuttavia, vi sono molte situazioni nelle quali la diagnosi differenziale può comportare maggiori difficoltà.

La timidezza (cioè la ritrosia in situazioni sociali) varia da un livello normale a uno estremo e non è considerata, né è di per sé un indicatore di patologia psichica. Molte persone con SAD si considerano timide e molte riferiscono che i loro sintomi provengono da una condizione di base di timidezza sin dall'infanzia. Quando la timidezza determina disagio estremo o si associa a disfunzioni, è possibile che domande appropriate consentano la diagnosi di SAD.

Come sottolineato in precedenza, in questo capitolo, gli attacchi di panico non si osservano solo nel disturbo di panico. Essi si possono avere in soggetti con SAD quando questi si trovano in situazioni in cui si sentono valutati, o anche in previsione di situazioni del genere. Porre domande dirette circa la percezione dell'esperienza personale durante o in previsione dei propri sintomi legati all'ansia (per es., "A che cosa pensa quando si sente ansioso e a disagio?"), è essenziale per la diagnosi differenziale. I pazienti con SAD attribuiscono i loro sintomi legati all'ansia alla situazione che comporta possibili giudizi, mentre i pazienti con disturbo di panico percepiscono i loro sintomi da ansia come inattesi e inspiegabili.

Il disturbo d'ansia sociale è frequentemente associato alla depressione maggiore ma non dovrebbe essere diagnosticato se l'evitamento sociale è limitato agli episodi depressivi. Timori e disagio in pubblico sono spesso aspetti della sindrome schizofrenica e possono, a volte (spe-

cie negli stadi prodromici), essere difficilmente distinguibili dal SAD, ma in questo caso emergono altre evidenze di sintomi psicotici. Disturbi dell'alimentazione o il disturbo ossessivo-compulsivo possono essere associati all'ansia di valutazione sociale (per es., il soggetto è preoccupato che gli altri lo osservino e lo giudichino per l'anomalo modo di mangiare e il controllo continuo del peso), ma una diagnosi di SAD andrebbe posta solo in presenza anche di sintomi indipendenti da ansia sociale.

Il disturbo di dismorfismo corporeo, classificato nel DSM-5 nell'ambito dei disturbi ossessivi compulsivi e correlati, è interessante in quanto implica frequentemente timori circa il modo in cui il soggetto può essere giudicato dagli altri. Tuttavia, in caso di disturbo di dismorfismo corporeo il timore è che gli altri possano valutare negativamente difetti percepiti o imperfezioni dell'aspetto fisico del soggetto, mentre nel SAD il timore è che gli altri possano valutare negativamente aspetti interiori del soggetto (personalità, intelligenza ecc.). Non sorprende il fatto che vi sia una considerevole comorbidità tra SAD e disturbo di dismorfismo corporeo.

Come detto in precedenza, il disturbo evitante di personalità può essere diagnosticato come un disturbo associato in molti pazienti con SAD, specie quelli con diagnosi *senza* specificatore "legata solo alla performance" (cioè diagnosi che sarebbero state considerate come "SAD generalizzato" nel DSM-IV). Pertanto, il disturbo evitante di personalità non andrebbe preso in considerazione come diagnosi alternativa, ma piuttosto come diagnosi aggiuntiva che può rappresentare un indice di maggiore gravità del SAD (Stein e Stein 2008).

Eziologia

L'eziologia del SAD non è ben conosciuta. Tuttavia, stanno emergendo sempre maggiori evidenze per un'interpretazione del disturbo come da cause multifattoriali, una varietà di fattori di rischio biopsicosociali. Il SAD condivide con altri disturbi d'ansia i comuni fattori di rischio del maltrattamento durante l'infanzia e la familiarità. Studi condotti su bambini inibiti dal punto di vista del comportamento, cioè che esitano a interagire e ad avvicinarsi a estranei in vari contesti sperimentali ricostruiti in laboratorio, indicano

che essi sono a maggior rischio di andare incontro a SAD durante l'adolescenza (Hirshfeld-Becker et al. 2008). Studi osservazionali indicano che si può verificare la trasmissione da genitore a figlio di timori ed evitamento sociali come una conseguenza dell'educazione impartita dai genitori, sebbene siano state evidenziate anche interazioni con il temperamento naturale. Studi su gemelli, volti a confrontare il rischio di SAD, hanno dimostrato modesta ereditarietà, e gli studi familiari hanno indicato che la maggiore familiarità si osserva nella forma di SAD indicata come "generalizzata" nel DSM-IV (Gelernter e Stein 2009). Gli studi genetici sono ancora agli albori, ma hanno già evidenziato geni non ben replicati (Gelernter e Stein 2009).

Il SAD sembra comportare risposte anomale nel circuito dell'ansia, che comprende amigdala e corteccia insulare, reperti, questi, condivisi con molti altri disturbi d'ansia e da traumi (Etkin e Wager 2007). Gli adulti affetti da SAD presentano una varietà di problemi dell'attenzione, interpretativi e relativi ad altri aspetti cognitivi (Ouimet et al. 2009), le cui origini sono scarsamente note ma che, non di meno, possono essere messi in evidenza per gli interventi terapeutici, come quelli discussi in seguito in questo capitolo.

Disturbo di panico

Caso esemplificativo

Una donna americana di origini asiatiche, dell'età di 35 anni, viene inviata allo psichiatra perché ne valuti ansia ed evitamento. In questa occasione, la donna descrive un episodio occorso due anni prima della visita, quando si era svegliata durante la notte con dolori toracici e aveva temuto di avere un attacco cardiaco. Altri sintomi erano stati affanno, tachicardia, sudorazione e vertigini. La sua famiglia l'aveva portata al Pronto Soccorso dove era stata sottoposta a controlli completi che non avevano evidenziato alcun problema cardiaco. Da quel giorno ella ha smesso di guidare, temendo di avere di nuovo il dolore toracico. Non è in grado di seguire le gare sportive del figlio, di prendere l'autobus e di andare in chiesa a causa dei suoi timori. Sebbene la paziente non sia in grado di indicare uno specifico evento stressogeno precedente

l'insorgenza dei sintomi, prima dell'episodio di due anni prima in cui si era svegliata con il dolore toracico si erano verificati alcuni eventi stressanti. Questi comprendevano il decesso di un caro amico per cancro e la perdita del lavoro da parte del marito. Non vi era una storia precedente di problemi emotivi. Vi era una storia pregressa di asma e inoltre, quando la paziente aveva 12 anni, il padre era deceduto per un attacco cardiaco.

Sebbene il disturbo di panico sia emerso come entità nosografica solo nel 1980 in seguito alla pubblicazione del DSM-III, resoconti relativi a sindromi cliniche simili sono stati pubblicati molto prima (per es., sindrome del soldato, astenia neurocircolatoria) (Wheeler et al. 1950). Insieme all'eccitazione parossistica del sistema nervoso autonomo e alla sensazione di catastrofe imminente, queste descrizioni evidenziavano un intenso affaticamento, non incluso nei criteri diagnostici attuali (sebbene i pazienti con disturbo di panico descrivano spesso un estremo affaticamento dopo avere avuto un attacco). L'ambito militare in cui queste sindromi erano state descritte implicava un ruolo fondamentale di stress e traumi, il che suggerisce una possibile sovrapposizione eziologica con il disturbo da stress post-traumatico (*Post-Traumatic Stress Disorder*, PTSD), un altro disturbo che spesso è caratterizzato da attacchi di panico. Il disturbo di panico è il disturbo d'ansia maggiormente studiato nelle ultime tre decadi; ha aperto la strada a una maggiore comprensione della psicologia e della neurobiologia dell'ansia e ha consentito a medici e opinione pubblica di capire fino a che punto i disturbi d'ansia possono essere un serio problema di salute pubblica (Roy-Byrne et al. 2006).

Diagnosi e valutazione clinica

Le descrizioni del disturbo di panico sono cambiate solo di poco tra il DSM-III e il DSM-5, con gli aspetti essenziali della sindrome rimasti invariati. La diagnosi di disturbo di panico secondo il DSM-5 (Box 12.5) richiede la presenza di attacchi di panico ricorrenti insieme a 1) timore della possibilità di altri attacchi o 2) comparsa di evitamento fobico, come evitare luoghi e situazioni in cui il soggetto teme si possa scatena-

re l'attacco di panico o da cui le vie di fuga sembrano improbabili o difficoltose (per es., guidare su di un ponte o essere seduti in un cinema affollato), oppure comparsa di altri cambiamenti di abitudini per timore degli attacchi (per es., frequenti visite mediche per timore di malattie non diagnosticate). Gli attacchi di panico sono episodi di ansia grave, improvvisi, almeno occasionalmente inaspettati (possono essere più specifici per il contesto e meno inattesi nel tempo), associati a un corteo di sintomi fisici (per es., cardiorespiratori, otoneurologici, gastrointestinali e/o autonomici) (si veda lo specificatore del DSM-5 per attacco di panico nel Box 12.6). Questi attacchi sono estremamente spaventosi,

specie perché sembrano avvenire all'improvviso e senza motivo. Essi sono così temuti che il soggetto può evitare luoghi o situazioni in cui in precedenza ha avuto un attacco (per es., centro commerciale o supermercato) o dai quali la fuga sarebbe difficoltosa (per es., guidare in autostrada) o complicata (per es., sedere al cinema) in caso di un attacco. A volte il paziente può temere che l'attacco di panico sia un attacco cardiaco e può richiedere ripetutamente visite in Pronto Soccorso per ricevere cure mediche. Egli può anche accentrare particolarmente la propria attenzione sul proprio stato fisiologico, notando cambiamenti nella frequenza cardiaca o respiratoria che ritiene, dagli attacchi precedenti,

Box 12.5 DSM-5: Disturbo di panico – Criteri diagnostici

300.01 (F41.0)

A. Ricorrenti attacchi di panico inaspettati. Un attacco di panico consiste nella comparsa improvvisa di paura o disagio intensi che raggiunge il picco in pochi minuti, periodo durante il quale si verificano quattro (o più) dei seguenti sintomi:

Nota: La comparsa improvvisa può verificarsi a partire da uno stato di quiete oppure da uno stato ansioso.

1. Palpitazioni, cardiopalmo o tachicardia.
2. Sudorazione.
3. Tremori fini o a grandi scosse.
4. Dispnea o sensazione di soffocamento.
5. Sensazione di asfissia.
6. Dolore o fastidio al petto.
7. Nausea o disturbi addominali.
8. Sensazioni di vertigine, di instabilità, di "testa leggera" o di svenimento.
9. Brividi o vampate di calore.
10. Parestesie (sensazioni di torpore o di formicolio).
11. Derealizzazione (sensazione di irrealtà) o depersonalizzazione (essere distaccati da se stessi).
12. Paura di perdere il controllo o di "impazzire".
13. Paura di morire.

Nota: Possono essere osservati sintomi specifici per cultura (per es., tinnito, dolore al collo, cefalea, urla o pianto incontrollato). Tali sintomi non dovrebbero essere considerati come uno dei quattro sintomi richiesti.

B. Almeno uno degli attacchi è stato seguito da un mese (o più) di uno o entrambi i seguenti sintomi:

1. Preoccupazione persistente per l'insorgere di altri attacchi o per le loro conseguenze (per es., perdere il controllo, avere un attacco cardiaco, "impazzire").
2. Significativa alterazione disadattiva del comportamento correlata agli attacchi (per es., comportamenti pianificati al fine di evitare di avere attacchi di panico, come l'evitamento dell'esercizio fisico oppure di situazioni non familiari).

C. L'alterazione non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (per es., una droga, un farmaco) o di un'altra condizione medica (per es., ipertiroidismo, disturbi cardiopolmonari).

D. Gli attacchi di panico non sono meglio spiegati da un altro disturbo mentale (per es., gli attacchi di panico non si verificano solo in risposta a una situazione sociale temuta, come nel disturbo d'ansia sociale; in risposta a un oggetto o a una situazione fobica circoscritti, come nella fobia specifica; in risposta a ossessioni, come nel disturbo ossessivo-compulsivo; in risposta al ricordo di un evento traumatico, come nel disturbo da stress post-traumatico; oppure in risposta alla separazione dalle figure di attaccamento, come nel disturbo d'ansia di separazione).

 Box 12.6 DSM-5: Specificatore dell'attacco di panico – Criteri diagnostici

Nota: Vengono presentati i sintomi al fine di identificare un attacco di panico; tuttavia, l'attacco di panico non è un disturbo mentale e non può essere codificato. Gli attacchi di panico possono verificarsi nel contesto di qualsiasi disturbo d'ansia così come all'interno di altri disturbi mentali (per es., disturbi depressivi, disturbo da stress post-traumatico, disturbo da uso di sostanze) e nell'ambito di alcune condizioni mediche (per es., cardiache, respiratorie, vestibolari, gastrointestinali). Quando viene identificata la presenza di un attacco di panico, esso dovrebbe essere rilevato come uno specificatore (per es., "disturbo da stress post-traumatico con attacchi di panico"). Per quanto riguarda il disturbo di panico, la presenza di attacchi di panico è contenuta all'interno dei criteri per il disturbo e l'attacco di panico non viene utilizzato come specificatore.

Una comparsa improvvisa di paura o disagio intensi che raggiunge il picco in pochi minuti, periodo durante il quale si verificano quattro (o più) dei seguenti sintomi:

Nota: La comparsa improvvisa può verificarsi a partire da uno stato di quiete oppure da uno stato ansioso.

1. Palpitazioni, cardiopalmo o tachicardia.
2. Sudorazione.
3. Tremori fini o a grandi scosse.
4. Dispnea o sensazione di soffocamento.
5. Sensazione di asfissia.
6. Dolore o fastidio al petto.
7. Nausea o disturbi addominali.
8. Sensazioni di vertigine, di instabilità, di "testa leggera" o di svenimento.
9. Brividi o vampate di calore.
10. Parestesie (sensazioni di torpore o di formicolio).
11. Derealizzazione (sensazione di irrealtà) o depersonalizzazione (essere distaccati da se stessi).
12. Paura di perdere il controllo o di "impazzire".
13. Paura di morire.

Nota: Possono essere osservati sintomi specifici per cultura (per es., tinnito, dolore al collo, cefalea, urla o pianto incontrollato). Tali sintomi non dovrebbero essere considerati come uno dei quattro sintomi richiesti.

premonitori dell'attacco di panico ed evitando attività (per es., esercizio fisico) che potrebbero determinare tali sensazioni.

Con il tempo, e potrebbe trattarsi di giorni, mesi o anni, la comparsa di attacchi di panico in diverse situazioni può indurre il paziente a limitare molte attività nello sforzo di impedire che gli attacchi di panico si verifichino in queste situazioni. Si tratta di un evitamento fobico così diffuso, etichettato come agorafobia (si veda oltre), che spesso determina l'estesa disabilità osservata nel disturbo di panico. Comunque è interessante rilevare che l'entità dell'evitamento fobico può variare ampiamente tra i diversi pazienti e che i fattori che condizionano questa variabilità sono in gran parte non chiari (Hofmann et al. 2009).

Mentre nel DSM-IV la concomitanza di disturbo di panico e agorafobia era classificata con un'unica diagnosi (cioè disturbo di panico con agorafobia), il DSM-5 ha distinto queste due entità dal punto di vista diagnostico (cioè, si pongono

diagnosi separate di disturbo di panico e agorafobia). Sebbene ci si debba attendere che disturbo di panico e agorafobia si associno (in almeno due terzi dei casi), le diagnosi sono state distinte per sottolineare che l'agorafobia non di rado si osserva senza una storia di attacchi di panico.

Non tutti gli attacchi di panico, anche quando ricorrenti, sono indicativi di disturbo di panico. Gli attacchi di panico possono verificarsi in soggetti con fobie specifiche quando esposti all'oggetto temuto (esempi frequenti sono altezze, serpenti e ragni) o in soggetti con SAD quando esposti (o in previsione dell'esposizione) a situazioni in cui possono essere giudicati. La differenza in queste condizioni è che il paziente è chiaramente consapevole della causa della sua sensazione di panico, mentre nel disturbo di panico questo stesso tipo di sensazioni è avvertito come immotivato, inspiegato e spesso "improvviso". Gli attacchi di panico possono verificarsi anche in soggetti con PTSD, nei quali l'esposizione a oggetti che ricordano un

evento traumatico può scatenare attacchi simili. Questi possono essere particolarmente difficili da diagnosticare come tali, a meno che non si raccolga un'attenta anamnesi in relazione a precedenti esperienze traumatiche.

Siccome il disturbo di panico è simile a molte condizioni cliniche, i pazienti spesso accedono in modo maggiore ai presidi sanitari, quali visite mediche, procedure diagnostiche ed esami di laboratorio (Kroenke et al. 2007). Una nuova entità nosografica del DSM-5 è il *disturbo d'ansia di malattia*, che conserva elementi del suo predecessore, l'ipochondriasi del DSM-IV, e si applica a soggetti preoccupati di avere o di poter contrarre una patologia grave. Le persone con un disturbo di panico hanno spesso la convinzione che i loro intensi sintomi somatici siano indicativi di una grave malattia organica (per es., cardiaca o neurologica). Ciò soprattutto all'inizio della malattia e nel caso non ricevano cure adeguate, ivi comprese diagnosi giusta e informazioni corrette circa la propria condizione. Tuttavia, nel disturbo d'ansia di malattia, vi è la convinzione della presenza di una patologia *pur non accusando sintomi somatici gravi*.

Il disturbo di panico si associa spesso ad altri problemi clinici (Sareen et al. 2006). Patologie come prolasso della valvola mitralica, asma, malattia di Meniere, emicrania e apnea da sonno, possono accentuare i sintomi da panico, o essere accentuate da questi, ma queste patologie concomitanti raramente, se non mai, vanno considerate la "causa" degli attacchi di panico del paziente. Per contro, gli attacchi di panico (e, quando ricorrenti, il disturbo di panico), possono verificarsi come conseguenza diretta di condizioni frequenti come ipertiroidismo e uso/abuso di caffeina o di altri stimolanti (per es., cocaina, metanefrine), e, più di rado, come conseguenza di malattie come il feocromocitoma o le crisi epilettiche parziali complesse. In molti casi, come indagini iniziali per "escludere" queste condizioni, sono sufficienti anamnesi clinica completa, esame obiettivo, elettrocardiogramma di routine, dosaggio della tireotropina nel sangue e ricerca di droghe nelle urine e nel sangue. Tuttavia, quando indicato dall'anamnesi, possono essere necessari altri test (per es., le extrasistoli frequenti indicano la necessità di monitoraggio Holter, ecocardiografia e/o consulenza cardiologica;

confusione profonda durante e dopo gli attacchi indicano la necessità di elettroencefalogramma e/o consulenza neurologica). È importante osservare che, sebbene la diagnosi di disturbo di panico possa essere considerata definitiva senza la necessità di escludere ogni rara possibile patologia internistica con la quale esso può essere confuso o associato, è indispensabile che il medico riveda la diagnosi differenziale se muta il decorso della patologia, se i sintomi diventano atipici o se, obiettivamente, il paziente non risponde bene ai trattamenti standard.

I dati di uno studio prospettico di popolazione seguito in Olanda evidenziano una forte associazione tra il disturbo di panico (e i disturbi d'ansia in generale) e idee suicidarie e tentativi di suicidio, anche dopo aggiustamento in base a co-presenza di disturbi dell'umore e di altri fattori di rischio per suicidio (Sareen et al. 2005). Sulla base di queste osservazioni, i clinici devono tenere presente la possibilità che i loro pazienti con disturbo di panico siano a maggior rischio di suicidio. Attualmente, gli attacchi di panico sono sempre più riconosciuti in contesti sanitari come i Pronto Soccorso, sì che è diventata pratica comune diagnosticarli in modo appropriato sin da subito, fornire le opportune rassicurazioni e dimettere il paziente. È indispensabile, in questo contesto, che il medico indirizzi l'anamnesi su eventuale co-presenza di depressione, in generale, e su idee o pianificazioni suicide, in particolare. Il paziente "ansioso e depresso" è a rischio molto elevato di suicidio, rispetto al paziente solo malinconico con rallentamento psicomotorio, e il paziente con disturbo di panico non va trascurato a tale proposito.

In assenza di terapia, il disturbo di panico tende ad avere un andamento recidivante e remittente. Solo pochi pazienti vanno in remissione senza successive recidive nell'arco di pochi anni, sebbene un numero analogo di pazienti vada incontro a notevoli miglioramenti (benché con un decorso tra alti e bassi).

Eziologia

L'eziologia del disturbo di panico non è ben conosciuta, anche se negli ultimi decenni la ricerca ha continuato a fornire informazioni utili alla comprensione dei fattori biologici e psicologici che contribuiscono allo sviluppo e alla persisten-

za di questa patologia. Vi è un buon numero di evidenze epidemiologiche circa i fattori di rischio per disturbo di panico. Come per la maggior parte dei disturbi psichiatrici, un modello “stress-predisposizione” è comunemente adottato per spiegare la genesi e la persistenza del disturbo di panico. Vari studi hanno evidenziato che traumi o maltrattamenti nei primi anni di vita (Stein et al. 1996) rappresentano un importante fattore di rischio, sebbene questo rischio non sia solo per il disturbo di panico, estendendosi anche ad altri disturbi d’ansia e depressivi, nonché a disturbi dissociativi e ad alcuni disturbi della personalità. Eventi stressogeni nel corso della vita, contribuiscono verosimilmente a determinare l’epoca di esordio nonché alla persistenza del disturbo. Alcuni studi hanno indicato il fumo di sigaretta e la dipendenza dalla nicotina come un fattore di rischio tardivo per disturbo di panico (Cosci et al. 2010).

Genetica. Gli studi su gemelli hanno evidenziato che nel disturbo di panico vi è una certa ereditarietà (~40%) (Gelernter e Stein 2009). Dal punto di vista genetico si ritiene che il disturbo, come altre patologie psichiatriche, sia un disordine complesso in cui molteplici geni determinano una certa predisposizione attraverso meccanismi ancora in gran parte non noti (Manolio et al. 2009; Smoller et al. 2009).

Sebbene sia stato eseguito un certo numero di studi familiari (per es., analisi di linkage) e altri studi genetici (per es., di associazione) sul disturbo di panico, a oggi i dati certi e confermati sono pochi (Schumacher et al. 2011). Tuttavia, sono emersi alcuni aspetti promettenti (Logue et al. 2012). Ad esempio, molti studi hanno indicato un possibile ruolo del gene per il recettore 2A dell’adenosina (*ADORA2A*) nel disturbo di panico, in accordo con gli effetti ansiogeni della caffeina, notoriamente un antagonista di questo recettore (Hohoff et al. 2010). Studi di associazione volti a valutare geni implicati in altri sistemi di neurotrasmettitori ritenuti coinvolti nella paura e nell’ansia (per es., noradrenalina e serotonina), hanno dato risultati discordanti e spesso non confermati. Quelli più costanti hanno implicato il gene della catecol-O-metiltransferasi (*COMT*) a sede 22q11, che codifica per l’enzima coinvolto nel metabolismo della noradrenalina.

Sebbene questi studi abbiano il limite dell’assenza di conoscenze della fisiopatologia del disturbo di panico e dell’impossibilità di identificare il fenotipo

(o i fenotipi) a maggiore ereditarietà, la mancata conferma di alcune associazioni genetiche è un problema certamente non esclusivo del disturbo di panico. Anzi, tale carenza riflette limiti contingenti agli approcci attualmente utilizzati per lo studio delle malattie genetiche complesse (Manolio et al. 2009).

Neurobiologia. A partire dalla prima osservazione di Pitt, nel 1967, che il sodio lattato iperosmolare induceva attacchi di panico nei pazienti affetti dal disturbo ma non nei soggetti di controllo (Pitts e McClure 1967), vari altri studi hanno evidenziato che sostanze con diversi meccanismi di azione, come caffeina, isoproterenolo, yohimbina, anidride carbonica e colecistochinina (CCK), avevano capacità analoghe di indurre attacchi in pazienti con disturbo di panico ma non nei soggetti di controllo (Roy-Byrne et al. 2006). Si è ritenuto che molti di questi agenti “scatenanti” neurobiologici avessero effetti specifici sui circuiti cerebrali della paura che si pensa funzionino in modo aberrante nei pazienti affetti da disturbo di panico. La Figura 12.1 illustra il ruolo svolto da tali agenti nel disturbo di panico. Gli studi su questi agenti scatenanti sono stati proposti, all’inizio, per evidenziare anomalie biochimiche specifiche nel disturbo di panico. Comunque, attualmente molti ricercatori sono concordi nel ritenere che la maggior parte degli effetti dimostrati da questi composti può essere spiegata sulla base delle teorie dell’apprendimento relative al disturbo di panico (si veda il paragrafo successivo, “Psicologia”), secondo cui il paziente con disturbo di panico interpreta erroneamente ed è spaventato dalle alterazioni percepite del suo stato fisiologico. Nella fattispecie, premesso che la sensibilità aumentata del cervello all’anidride carbonica è stata a lungo una delle teorie principali relative all’eziologia del disturbo di panico, uno studio recente ha dimostrato che i pazienti possono essere addestrati ad aumentare o a diminuire periodicamente la loro pressione parziale di anidride carbonica (PCO_2) e che *entrambi* gli esercizi esitano in miglioramento della sintomatologia (Kim et al. 2012).

In generale, si ritiene che alterazioni funzionali dei circuiti cerebrali implicati nella paura siano alla base di molti disturbi d’ansia e che disfunzioni dell’amigdala e delle sue connessioni abbiano un importante ruolo eziologico nella fisiopatologia della categoria di disturbi

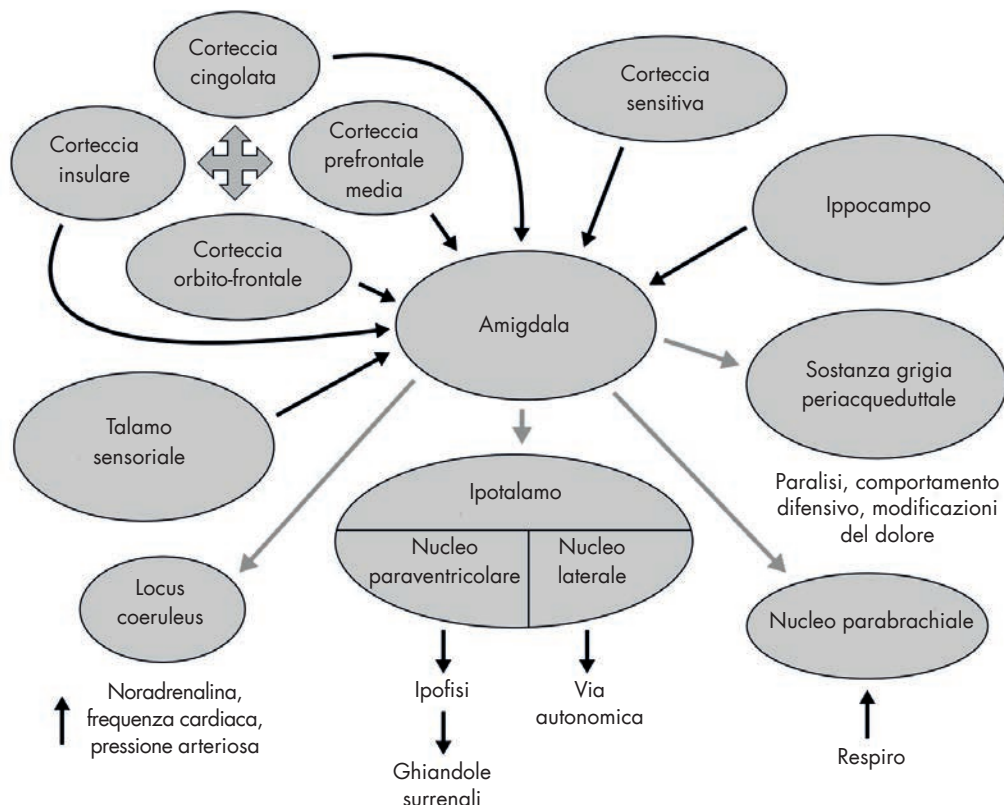


FIGURA 12.1. Proposta di circuito nervoso del panico.

L'amigdala ha un ruolo fondamentale come stazione intermedia che modula gli stimoli afferenti dall'ambiente (talamo e corteccia sensoriale) e le esperienze acquisite (corteccia frontale e ippocampo; *frecce scure*), inducendo in questo modo una risposta d'ansia e di panico con lo stimolo di varie aree cerebrali importanti per i sintomi chiave del panico (*frecce chiare*). La sostanza grigia periacqueduttale del mesencefalo potrebbe essere particolarmente implicata nella mediazione del panico e dell'ansia. I trattamenti farmacologici possono essere indirizzati verso tutte le parti del sistema, interessando l'interpretazione degli stimoli da parte dell'amigdala e del lobo frontale, o gli effetti in uscita. La terapia cognitivo-comportamentale agisce su aree del lobo frontale, specie la corteccia prefrontale mediale, che notoriamente inibisce gli impulsi verso l'amigdala mediante un effetto frenante.

Fonte. Per gentile concessione di Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB: "Panic Disorder." *Lancet* 368(9540):1023-1032, 2006. Copyright 2006, Elsevier Ltd. (disponibile all'indirizzo: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067360669418X).

panico-correlati, quali disturbo di panico, fobia sociale e PTSD (Etkin e Wager 2007; Fig. 12.2). La disfunzione dell'amigdala può anche essere un importante fattore alla base della predisposizione, in termini più generali, all'ansia (Stein et al. 2007). I dati di neuroimaging funzionale suggeriscono che una struttura particolare del cervello, l'insula, è implicata nell'attenzione esagerata alle sensazioni somatiche percepite dai pazienti con disturbo di panico e patologie

correlate (Paulus e Stein 2010). L'emergere di questi dati lascia presagire, per i prossimi anni, contatti molto più stretti tra le teorie "psicologica" e "biologica" del disturbo di panico.

Psicologia. Le teorie psicodinamiche del disturbo di panico, che tendono a enfatizzare problemi sottostanti di rabbia e conflitto, continuano a destare un certo interesse ma, finora, sono state poco studiate empiricamente (Busch

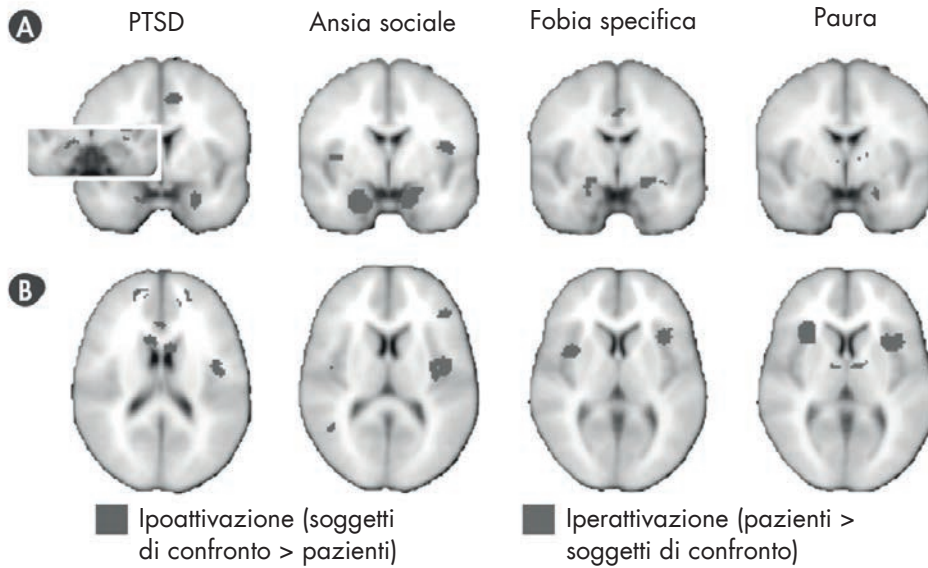


FIGURA 12.2. Cluster di iperattivazione o ipoattivazione significativa rilevati, rispetto a soggetti di confronto, in pazienti con disturbo da stress post-traumatico (PTSD), disturbo d'ansia sociale e fobia specifica, e in soggetti sani esposti a condizionamento da panico.

Si veda la stessa figura nella Tavola 6 a colori in fondo al volume.

I risultati sono mostrati per l'amigdala (A) e le cortecce insulari (B). Si noti che all'interno dell'amigdala vi erano due cluster distinti per il PTSD, uno ventrale anteriore di iperattivazione e l'altro dorsale posteriore di ipoattivazione. Il lato destro dell'immagine corrisponde al lato destro del cervello.

Fonte. Per gentile concessione di Etkin A, Wager TD: "Functional Neuroimaging of Anxiety: A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia." *American Journal of Psychiatry* 164(10):1476-1488, 2007. Copyright 2007, American Psychiatric Association.

e Milrod 2009). La teoria dell'apprendimento postula che fattori che aumentano l'attenzione alle sensazioni corporee hanno un ruolo centrale nell'origine e nella persistenza del disturbo di panico. Uno di questi fattori è la *sensibilità all'ansia*, il convincimento che le sensazioni legate all'ansia siano pericolose. I soggetti con punteggio elevato di sensibilità all'ansia, sono a rischio maggiore di avere attacchi di panico e di sviluppare un disturbo di panico.

L'aumento della sensibilità all'ansia è probabilmente multifattoriale, con studi che suggeriscono che può conseguire a esperienze personali avverse ricorrenti (per es., maltrattamenti durante l'infanzia, malattie organiche come l'asma), esperienze relative ad altri (per es., malattie importanti e decessi in famiglia) o rafforzamento o modulazione

da parte dei genitori delle reazioni di disagio alle sensazioni corporee. Questi fattori possono contribuire all'aumento dello stato di *attenzione intero-cettiva* (attenzione alle sensazioni interiori) che spinge il soggetto ad avere attacchi di panico ed è ritenuta il risultato del *condizionamento intero-cettivo* (paura condizionata delle sensazioni interiori come la percezione del battito cardiaco) e conseguente interpretazione errata di queste sensazioni come indici di qualcosa di minaccioso o lesivo (per es., perdita del controllo; attacco cardiaco o stroke) (Bouton et al. 2001). La Figura 12.3 illustra il ciclo delle distorsioni cognitive e dei cambiamenti del comportamento nel disturbo di panico. È questo modello teorico il substrato dell'applicazione della terapia cognitivo-comportamentale (CBT) a questo disturbo (Meuret et al. 2012).

Agorafobia

Caso esemplificativo

Un uomo di 34 anni riferisce che da 5 anni sta evitando passeggiate all'aperto e di andare al cinema. Descrive un episodio in cui, al ristorante, aveva avuto dei sintomi quali vomito e vertigini. Ciò lo aveva messo in imbarazzo e da allora era diventato ansioso in molte situazioni. Attualmente evita luoghi affollati, autobus, cinema e passeggiate all'aperto. A causa dell'ansia, va a fare compere solo insieme a un familiare e non può assistere alle gare sportive del proprio figlio. La moglie e il figlio sono abbastanza demoralizzati a causa sua.

Agorafobia letteralmente in greco significa "paura della piazza del mercato". Anche se i luoghi affollati dove si fanno acquisti possono essere certamente tra le situazioni evitate dalle persone affette da agorafobia, il Criterio A dei criteri diagnostici di agorafobia secondo il DSM-5 (Box 12.7) riferisce intenso timore o ansia per due o più delle seguenti situazioni: 1) impiego di mezzi pubblici, 2) stare in spazi aperti, 3) stare in luoghi chiusi, 4) stare in fila o in luoghi affollati o 5) stare fuori casa da soli. Ciò che riunisce questi diversi tipi di situazioni nella sindrome dell'agorafobia è la paura del soggetto di essere incapace o inabile a fuggire o a ottenere aiuto qualora comparissero determinati sintomi (per es., vertigini, tachicardia, difficoltà a concen-

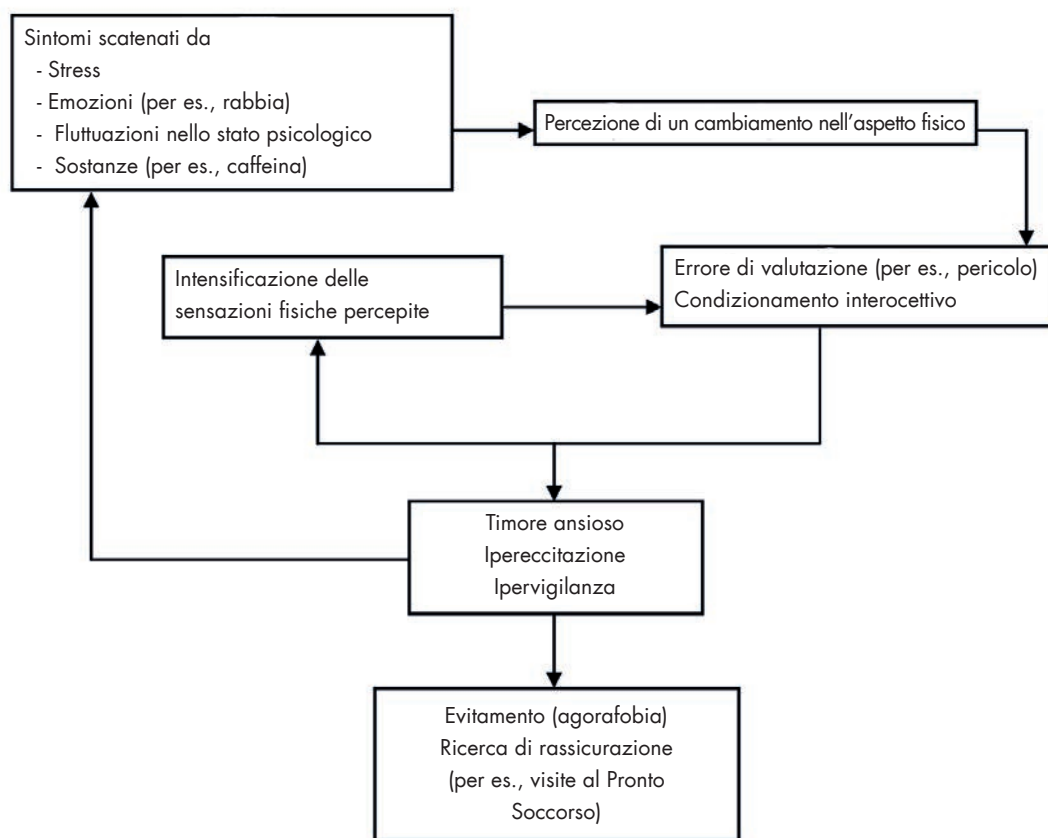


FIGURA 12.3. Fattori cognitivi e comportamentali nel disturbo di panico.

Fonte. Adattata da Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB: "Panic Disorder." *Lancet* 368(9540):1023-1032, 2006, per gentile concessione.

Box 12.7 DSM-5: Agorafobia – Criteri diagnostici

300.22 (F40.00)

- A. Paura o ansia marcate relative a due (o più) delle seguenti cinque situazioni:
1. Utilizzo dei trasporti pubblici (per es., automobili, bus, treni, navi, aerei).
 2. Trovarsi in spazi aperti (per es., parcheggi, mercati, ponti).
 3. Trovarsi in spazi chiusi (per es., negozi, teatri, cinema).
 4. Stare in fila oppure tra la folla.
 5. Essere fuori casa da soli.
- B. L'individuo teme o evita queste situazioni a causa di pensieri legati al fatto che potrebbe essere difficile fuggire oppure che potrebbe non essere disponibile soccorso nell'eventualità che si sviluppino sintomi simili al panico o altri sintomi invalidanti o imbarazzanti (per es., negli anziani paura di cadere, paura dell'incontinenza).
- C. La situazione agorafobica provoca quasi sempre paura o ansia.
- D. Le situazioni agorafobiche vengono attivamente evitate, o richiedono la presenza di un accompagnatore, o vengono sopportate con paura o ansia intense.
- E. La paura o l'ansia sono sproporzionate rispetto al reale pericolo posto dalla situazione agorafobica e al contesto socioculturale.
- F. La paura, l'ansia o l'evitamento sono persistenti, e durano tipicamente 6 mesi o più.
- G. La paura, l'ansia o l'evitamento causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.
- H. Se è presente un'altra condizione medica (per es., sindrome dell'intestino irritabile, malattia di Parkinson), la paura, l'ansia o l'evitamento sono chiaramente eccessivi.
- I. La paura, l'ansia o l'evitamento non sono meglio spiegati dai sintomi di un altro disturbo mentale: ad esempio, i sintomi non sono limitati alla fobia specifica, tipo situazionale; non coinvolgono solamente situazioni sociali (come nel disturbo d'ansia sociale); e non sono legati esclusivamente a ossessioni (come nel disturbo ossessivo-compulsivo), a difetti o imperfezioni percepiti nell'aspetto fisico (come nel disturbo di dismorfismo corporeo), a ricordi di eventi traumatici (come nel disturbo da stress post-traumatico), oppure a timore della separazione (come nel disturbo d'ansia di separazione).

Nota: L'agorafobia è diagnosticata indipendentemente dalla presenza di disturbo di panico. Se la presentazione di un individuo soddisfa i criteri per il disturbo di panico e per l'agorafobia, dovrebbero essere poste entrambe le diagnosi.

trarsi) in queste situazioni. Le situazioni agorafobiche sono attivamente evitate, richiedono la presenza di un compagno e sono vissute con paura e ansia notevoli.

Come detto in precedenza a proposito del disturbo di panico, l'agorafobia è spesso una conseguenza del disturbo di panico. Tuttavia, essa può presentarsi anche senza disturbo di panico, e, sebbene tale evenienza sia nota da tempo, la decisione di stralciare l'agorafobia dal disturbo di panico nel DSM-5 riflette, in parte, il riconoscimento che questa non è un'evenienza rara (per es., la prevalenza a 12 mesi dell'agorafobia senza disturbo di panico nel National Comorbidity Survey Replication è dello 0,8%; Kessler et al. 2012). Inoltre, la presunta evoluzione eziologica da disturbo di panico in agorafobia, insita nella concettualizzazione dei due disturbi nel DSM-IV, non è stata confermata. Sebbene una diagnosi pregressa di disturbo di panico sia un forte indice predittivo

di successiva agorafobia, è anche vero che una diagnosi acquisita di agorafobia senza attacchi di panico può essere indice predittivo di successivo disturbo di panico (Bienvenu et al. 2006).

L'agorafobia può essere annoverata tra i disturbi d'ansia più disabilitanti. Essa può variare per gravità dall'evitamento di guidare in autostrada nelle ore di punta, all'aver la necessità di un compagno quando si va fuori di casa, al rimanere sempre in casa. Ne consegue frequentemente la dipendenza da altri (per es., per accompagnare i bambini, andare a fare la spesa, andare al lavoro e tornare).

L'entità di queste limitazioni di tipo fobico può variare nel tempo. Anche se l'esordio dell'agorafobia può avvenire a qualsiasi età, essa inizia tipicamente molti anni dopo altre fobie e, diversamente dalla maggior parte degli altri disturbi d'ansia, può emergere nell'anziano. Nei casi di insorgenza in età adulta avanzata, l'agorafobia può spesso essere interpretata come una compli-

canza di tipo ansioso di limitazioni fisiche. Ad esempio, un soggetto che ha avuto molti episodi di vertigini può sviluppare il timore di guidare o di camminare senza assistenza anche quando gli attacchi finiscono. Quando il timore e l'evitamento eccedono i reali pericoli cui un soggetto è esposto svolgendo determinate attività, anche se il timore si basa (o si basava) su reali limitazioni fisiche può essere posta la diagnosi di agorafobia.

Diagnosi e valutazione clinica

La diagnosi differenziale dell'agorafobia dalla fobia specifica non è sempre agevole. Di per sé qualunque situazione compresa tra quelle del gruppo dell'agorafobia (si vedano i criteri diagnostici del DSM-5 nel Box 12.7) potrebbe essere considerata una fobia specifica, se fosse realmente specifica (cioè circoscritta alla situazione particolare). Tuttavia, ciò che riunisce tali situazioni nell'ambito dell'agorafobia è il fatto che il soggetto avrà molte paure dovute a questo gruppo di situazioni, associate ai timori descritti in precedenza di essere incapace di fuggire o non in grado di chiedere aiuto in caso di comparsa dei sintomi. La cosiddetta fobia di guidare, spesso apparirà a un'anamnesi più dettagliata solo come una componente di molte altre fobie legate all'uso di mezzi di trasporto, il che consente la diagnosi di agorafobia. Un'altra diagnosi differenziale difficoltosa può essere quella con il PTSD, in cui il soggetto può temere molte situazioni ricomprese nell'agorafobia, tra cui l'uscire di casa; tuttavia, nel PTSD, i timori e l'evitamento sono legati a ricordi di esperienze traumatiche specifiche, che sono tipicamente assenti nell'agorafobia. SAD e agorafobia possono associarsi entrambi a paura ed evitamento dello stesso tipo di situazioni (per es., luoghi affollati), ma la natura delle percezioni è differente. I soggetti con fobia sociale affermano di evitare dette situazioni per timore di restare in imbarazzo o essere umiliati, mentre quelli con agorafobia riportano l'evitamento delle suddette situazioni per timore di incapacità o difficoltà nel fuggire o della possibile assenza di aiuto.

Eziologia

L'eziologia dell'agorafobia, specie come entità distinta dal disturbo di panico, non è ben conosciuta. Come già detto in precedenza, molti casi di agorafobia sono considerati come una complicanza del disturbo di panico, in cui ripetuti attacchi di panico

(che sono considerati fortemente prostranti), generano timore ed evitamento delle situazioni in cui gli attacchi si sono verificati e che sono considerate potenzialmente scatenanti nuovi attacchi. Tuttavia, vi sono anche molti casi di agorafobia in cui non è possibile evidenziare una storia precedente di attacchi di panico. Sebbene alcuni di questi casi possano trarre origine da una storia di sintomi organici (per es., vertigini) o altre limitazioni funzionali (per es., instabilità posturale nella malattia di Parkinson) che contribuiscono a rendere il paziente timoroso e preoccupato circa la propria capacità di essere all'altezza in determinate situazioni, una simile positività anamnestica manca in molti soggetti agorafobici, specie i più giovani.

Disturbo d'ansia generalizzata

Caso esemplificativo

Una donna di 34 anni lavora come aiuto chef in un ristorante. È stata inviata allo psichiatra dal suo medico di famiglia per il trattamento della sua depressione. In occasione della visita, la paziente afferma di essere sempre tesa e nervosa e di agitarsi facilmente per vari eventi stressanti nella vita di tutti i giorni. Teme di perdere il lavoro per l'incapacità di svolgere le mansioni relative al ruolo affidatole dal capo (sebbene questi non le abbia mai detto di non essere soddisfatto del suo lavoro), e di andare incontro a povertà e perdita della casa. La donna scoppia in lacrime quando riporta questa opinione. All'approfondimento dell'anamnesi, ammette molte preoccupazioni a parte quelle lavorative e finanziarie, tra cui timori per la propria salute e per quella del proprio cane, nonché timori non specifici (per es., l'andamento dell'economia mondiale). Inoltre, riporta una lunga storia di difficoltà ad addormentarsi, riferendo che va a letto e rimugina sugli eventi della giornata e sugli impegni gravosi che la attendono il giorno dopo. Sebbene il suo stato d'animo sia peggiorato negli ultimi 3 o 4 mesi, nervosismo, preoccupazioni e insonnia si protraggono "da anni".

Il disturbo d'ansia generalizzata è caratterizzato da nervosismo, sintomi somatici da ansia e preoccupazione. La denominazione ha generato alcune criticità per la possibilità che venga riferita da alcuni medici come *disturbo d'ansia generale*, portando all'assunto che tutte le forme di ansia

rientrano nella categoria diagnostica di *disturbo d'ansia generalizzata* (riportato in questo capitolo come GAD; si vedano i criteri del DSM-5 per GAD nel Box 12.8). Mentre nervosismo, sintomi fisici e preoccupazioni focalizzate si osservano, infatti, teoricamente in tutti i disturbi d'ansia, ciò che distingue il GAD è la natura diffusa e multifocale delle preoccupazioni. I soggetti con GAD mostrano timori in più ambiti; questi possono comprendere condizioni finanziarie, salute (propria e dei propri cari), sicurezza e molti altri (Bienvenu et al. 2010). È stata presa in considerazione l'ipotesi di cambiare il nome di questo disturbo nel DSM-5 in disturbo da preoccupazione generalizzata o ansia generalizzata o disturbo da preoccupazione, ma alla fine è stato deciso di lasciare la denominazione attuale.

Il GAD è osservato molto più spesso dai medici di medicina generale che dagli psichiatri (Kroenke et al. 2007). Ciò perché esordisce tipicamente con sintomi somatici (per es., cefalea, lombalgia e altri dolori muscolari, disturbi ga-

strointestinali) per i quali il paziente consulta il medico di medicina generale. L'insonnia è un altro sintomo comunemente riferito nel GAD per il quale i pazienti possono andare dal medico di base e rappresenta uno dei sintomi che per primi inducono il medico a porre diagnosi di disturbo depressivo maggiore (*Major Depressive Disorder*, MDD). Mentre la difficoltà di addormentamento è in qualche modo più tipica del GAD e l'insonnia tardiva con risveglio precoce è più tipica dell'MDD, possono essere presenti entrambe e, infatti, GAD e MDD si associano molto frequentemente. Il GAD ha un'epoca di esordio più tardiva rispetto agli altri disturbi d'ansia ed è praticamente l'unico disturbo d'ansia con un'incidenza relativamente elevata in età avanzata (Porensky et al. 2009).

Diagnosi e valutazione clinica

La diagnosi di GAD viene posta quando un paziente descrive caratteristici sintomi *cronici* di nervosismo, somatizzazione e preoccupazioni.

Box 12.8 DSM-5: Disturbo d'ansia generalizzata – Criteri diagnostici

300.02 (F41.1)

- A. Ansia e preoccupazione (attesa apprensiva) eccessive, che si manifestano per la maggior parte dei giorni per almeno 6 mesi, relative a una quantità di eventi o di attività (come prestazioni lavorative o scolastiche).
- B. L'individuo ha difficoltà nel controllare la preoccupazione.
- C. L'ansia e la preoccupazione sono associate a tre (o più) dei sei seguenti sintomi (con almeno alcuni sintomi presenti per la maggior parte dei giorni negli ultimi 6 mesi).

Nota: Nei bambini è richiesto solo un item.

1. Irrequietezza, o sentirsi tesi/e, “con i nervi a fior di pelle”.
 2. Facile affaticamento.
 3. Difficoltà a concentrarsi o vuoti di memoria.
 4. Irritabilità.
 5. Tensione muscolare.
 6. Alterazioni del sonno (difficoltà a addormentarsi o a mantenere il sonno, o sonno inquieto e insoddisfacente).
- D. L'ansia, la preoccupazione o i sintomi fisici causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.
 - E. La condizione non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (per es., una droga, un farmaco) o di un'altra condizione medica (per es., ipertiroidismo).
 - F. Il disturbo non è meglio spiegato da un altro disturbo mentale (per es., l'ansia o il timore di avere attacchi di panico nel disturbo di panico, la valutazione negativa nel disturbo d'ansia sociale [fobia sociale], la contaminazione o altre ossessioni nel disturbo ossessivo-compulsivo, la separazione dalle figure di attaccamento nel disturbo d'ansia di separazione, i ricordi di eventi traumatici nel disturbo da stress post-traumatico, il prendere peso nell'anoressia nervosa, le lamentele fisiche nel disturbo da sintomi somatici, i difetti percepiti nell'aspetto fisico nel disturbo di dismorfismo corporeo, l'aver una grave malattia nel disturbo da ansia di malattia, oppure il contenuto di convinzioni deliranti nella schizofrenia o nel disturbo delirante).
-

Sebbene molti studi abbiano suggerito che la persistenza dei sintomi per 1-3 mesi si associa a decorso, comorbidità e disfunzioni simili a quelli della persistenza per 6 mesi o più (Andrews et al. 2010), il DSM-5 ha ritenuto indicare una durata minima di 6 mesi per la diagnosi.

Anche se il GAD non è solo una diagnosi di esclusione, è importante escludere altre condizioni che possono presentarsi con sintomi GAD-simili. Primo fra queste l'MDD che spesso si associa a nervosismo, sintomi fisici e preoccupazioni con continui ripensamenti (sebbene le preoccupazioni tendano a essere più di autoriprovazione nell'MDD). Il GAD e l'MDD possono coesistere, ma entrambe le diagnosi vanno poste, in generale, solo quando vi è una reale chiara evidenza di evoluzione indipendente dei sintomi. Ad esempio, un soggetto che aveva avuto per molti anni sintomi tipici di GAD può, successivamente, andare incontro a un notevole peggioramento dell'umore, perdita di interessi e pensieri suicidi. Questo tipo di presentazione si adatterebbe alla duplice diagnosi di GAD e MDD. Per contro, la comparsa di preoccupazione, nervosismo, tendenza a piangere e idee suicide in un soggetto in precedenza in buona salute, si adatta meglio a una diagnosi di solo MDD (ma la presenza di sintomi ansiosi preponderanti, che rendono il quadro da "depressione ansiosa", va notata in quanto la depressione ansiosa e l'MDD possono differenziarsi in modo significativo per prognosi e trattamento) (Andreescu et al. 2007; Fava et al. 2008). Il GAD può anche essere associato a disturbi da uso di alcol o altra sostanza; quando l'insorgenza dei sintomi conseguente all'uso di una sostanza non è chiara, talora solo l'astinenza protratta da questa può consentire di discernere il GAD dagli effetti del suo abuso. Le preoccupazioni del GAD possono essere distinte, in genere, dai ripensamenti ossessivi del disturbo ossessivo-compulsivo, per la maggiore ego-distonia e, a volte, per insolite preoccupazioni osservate in quest'ultimo disordine. Nel GAD, le preoccupazioni per la salute possono sovrapporsi completamente a quelle attribuibili al disturbo d'ansia di malattia, ma quest'ultimo può essere diagnosticato solo se le preoccupazioni sono relative esclusivamente allo stato di salute. Se le preoccupazioni per la

salute sono solo uno dei molti tipi di preoccupazioni evidenziati, va posta diagnosi di GAD. Come il disturbo di panico, sintomi GAD-simili possono essere determinati da alcune malattie organiche (per es., ipertiroidismo) e sostanze (per es., eccessivo uso di caffeina; stimolanti); queste evenienze vanno prese in considerazione nella diagnosi differenziale.

Eziologia

Gli studi condotti su gemelli suggeriscono che il GAD è influenzato da fattori genetici che si sovrappongono notevolmente a quelli per il tratto nevrotico della personalità (Hettema et al. 2004). È interessante notare che la comorbidità elevata tra MDD e GAD è ritenuta attribuibile, almeno in parte, a fattori di rischio genetici simili, ma a fattori di rischio ambientali diversi. Non sono stati associati geni specifici al GAD in modo attendibile, anche se sono stati identificati molti geni possibili, inclusi geni come il *COMT*, che si ritiene contribuisca al rischio genetico condiviso da un'ampia gamma di disturbi d'ansia e fenotipi correlati, come la nevrosi (Hettema et al. 2008).

Nel GAD sono stati eseguiti relativamente pochi studi di imaging funzionale, tuttavia vi è qualche evidenza di un'insufficiente attivazione del cingolato anteriore e della connettività con l'amigdala durante la regolazione implicita dei processi emotivi (Etkin et al. 2009). Non è chiaro se questo tipo di dati trasversali rappresenti evidenze di rischio biologico o sia correlato alla specifica psicopatologia.

Altre categorie di disturbi d'ansia

Nel DSM-5 sono elencate altre quattro categorie diagnostiche di disturbo d'ansia. Il *disturbo d'ansia indotto da sostanze/farmaci* è caratterizzato dal prevalere di sintomi di panico e ansia dovuti, presumibilmente, agli effetti di una sostanza (per es., una droga da abuso, un farmaco o una tossina) (American Psychiatric Association 2013; si veda il Box 12.9 per i criteri diagnostici del DSM-5).

Il *disturbo d'ansia dovuto a un'altra condizione medica* è caratterizzato da ansia clinicamente significativa giudicata, sulla base delle evidenze derivanti dall'anamnesi, dall'esame obiettivo

e/o dai dati di laboratorio, meglio spiegabile come la conseguenza fisiopatologica diretta di un'altra condizione medica, come una malattia della tiroide o l'epilessia del lobo temporale (American Psychiatric Association 2013; si veda il Box 12.10 per i criteri diagnostici del DSM-5).

Infine, le categorie *disturbo d'ansia con altra specificazione* e *disturbo d'ansia senza specificazione* possono essere applicate a forme in cui sono presenti sintomi caratteristici di un disturbo d'ansia e causano disagi oppure disfunzioni clinicamente significativi ma non soddisfano completamente i criteri per alcun disturbo d'ansia specifico (American Psychiatric Association 2013). Per una diagnosi di "altra specificazione" (Box 12.11), il medico deve indicare la motivazione specifica per cui non sono soddisfatti pienamente i criteri; per una diagnosi "senza specificazione" (Box 12.12), non è necessario fornire alcuna motivazione.

Trattamento dei disturbi d'ansia

Approccio generale

Il trattamento dei disturbi d'ansia può essere estremamente gratificante per i medici in quanto detti disturbi tendono a rispondere bene alle terapie psicologiche e farmacologiche. La maggior parte dei pazienti con disturbi d'ansia può essere gestita bene dal medico di medicina generale, con la necessità della gestione in ambiente specialistico psichiatrico solo per i casi difficilmente trattabili. La Figura 12.4 illustra un approccio generale. È importante un'attenta valutazione dei sintomi ansiosi, delle disabilità, della presenza di patologie associate psichiche e fisiche, delle preferenze del paziente per il trattamento e dell'accesso a psicoterapie basate sull'evidenza. Un'attenta va-

Box 12.9 DSM-5: Disturbo d'ansia indotto da sostanze/farmaci – Criteri diagnostici

- A. Nel quadro clinico predominano attacchi di panico o ansia.
- B. Sono evidenti dall'anamnesi, dall'esame obiettivo o dai dati di laboratorio entrambi gli elementi 1) e 2):
1. I sintomi di cui al Criterio A sono comparsi durante o subito dopo l'intossicazione o l'astinenza da sostanze, o dopo l'assunzione di un farmaco.
 2. La sostanza/farmaco coinvolta/o è in grado di produrre i sintomi di cui al Criterio A.
- C. La condizione non risulta meglio spiegata da un disturbo d'ansia non indotto da sostanze/farmaci. Le evidenze di un disturbo d'ansia indipendente potrebbero essere le seguenti:
- i sintomi precedono l'esordio dell'uso di sostanze/farmaci; i sintomi persistono per un periodo di tempo considerevole (per es., circa 1 mese) dopo il termine dell'astinenza acuta o dell'intossicazione grave; oppure vi sono altre evidenze che suggeriscono l'esistenza di un disturbo d'ansia indipendente non indotto da sostanze/farmaci (per es., anamnesi di episodi ricorrenti non correlati all'uso di sostanze).
- D. La condizione non si manifesta esclusivamente nel corso di un delirium.
- E. La condizione causa disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

Nota: Si dovrebbe porre questa diagnosi anziché quella di intossicazione da sostanze o astinenza da sostanze solo quando i sintomi del Criterio A predominano nel quadro clinico e sono sufficientemente gravi da giustificare attenzione clinica.

Specificare se (si veda Tabella 1 nel capitolo del DSM-5 "Disturbi correlati a sostanze e disturbi da addiction" per le diagnosi associate alla classe di sostanze):

Con esordio durante l'intossicazione

Con esordio durante l'astinenza

Con esordio dopo l'uso di un farmaco

AVVISO. I criteri sopra delineati includono solo i criteri diagnostici e gli specificatori; per un elenco completo dei criteri, comprese le descrizioni degli specificatori e le procedure di codifica e registrazione, si rimanda al DSM-5.

Box 12.10 DSM-5: Disturbo d'ansia dovuto a un'altra condizione medica – Criteri diagnostici

293.84 (F06.4)

- A. Nel quadro clinico predominano attacchi di panico o ansia.
- B. Vi è evidenza dall'anamnesi, dall'esame obiettivo o dai dati di laboratorio che il disturbo è la conseguenza patofisiologica diretta di un'altra condizione medica.
- C. La condizione non è meglio spiegata da un altro disturbo mentale.
- D. La condizione non si verifica esclusivamente nel corso di un delirium.
- E. La condizione causa disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

AVVISO. I criteri sopra delineati includono solo i criteri diagnostici e gli specificatori; per un elenco completo dei criteri, comprese le descrizioni degli specificatori e le procedure di codifica e registrazione, si rimanda al DSM-5.

Box 12.11 DSM-5: Disturbo d'ansia con altra specificazione – Criteri diagnostici

300.09 (F41.8)

Questa categoria si applica alle manifestazioni in cui i sintomi caratteristici di un disturbo d'ansia, che causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti, predominano ma non soddisfano pienamente i criteri per uno qualsiasi dei disturbi della classe diagnostica dei disturbi d'ansia. La categoria disturbo d'ansia con altra specificazione è utilizzata in situazioni in cui il clinico sceglie di comunicare la ragione specifica per cui la manifestazione non soddisfa i criteri per nessuno specifico disturbo d'ansia. Questo viene fatto registrando "disturbo d'ansia con altra specificazione" seguito dalla ragione specifica (per es., ansia generalizzata che non si verifica la maggior parte dei giorni).

Esempi di manifestazioni che possono essere specificate utilizzando la dicitura "con altra specificazione" comprendono i seguenti:

1. **Attacchi paucisintomatici.**
2. **Ansia generalizzata che non si verifica la maggior parte dei giorni.**
3. **Khyâl cap (attacchi di vento):** Si veda "Glossario dei concetti culturali di sofferenza" nell'Appendice.
4. **Ataque de nervios (attacco di nervi):** Si veda "Glossario dei concetti culturali di sofferenza" nell'Appendice.

Box 12.12 DSM-5: Disturbo d'ansia senza specificazione – Criteri diagnostici

300.00 (F41.9)

Questa categoria si applica alle manifestazioni in cui i sintomi caratteristici di un disturbo d'ansia, che causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti, predominano ma non soddisfano pienamente i criteri per uno qualsiasi dei disturbi della classe diagnostica dei disturbi d'ansia. La categoria disturbo d'ansia senza specificazione è utilizzata in situazioni in cui il clinico sceglie di *non* specificare la ragione per cui i criteri per uno specifico disturbo d'ansia non sono soddisfatti e comprende le manifestazioni in cui ci sono informazioni insufficienti per porre una diagnosi più specifica (per es., in contesti di pronto soccorso).

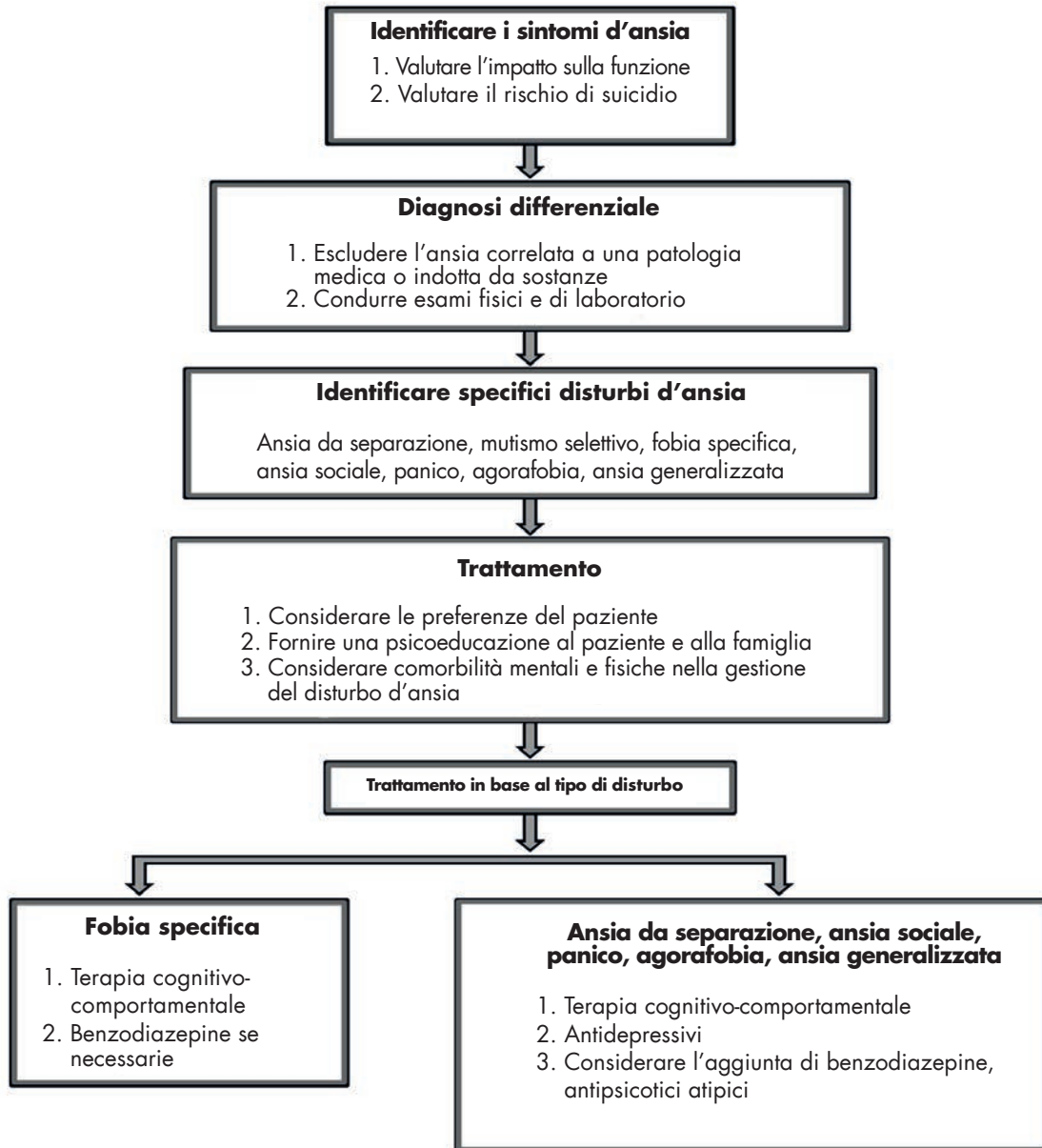


FIGURA 12.4 Algoritmo per il trattamento e la gestione dei disturbi d'ansia.

lutazione dei sintomi ansiosi del paziente, delle percezioni chiave catastrofiche e delle strategie di evitamento adottate dal particolare soggetto, è fondamentale per una completa pianificazione terapeutica. La misura dei sintomi tramite diari del panico, diari delle preoccupazioni o l'impiego di scale standardizzate di autoregistrazione (per es., Overall Anxiety Severity and Interference Scale [OASIS]; Campbell-Sills et al. 2009) aiuta sia il pa-

ziente sia il medico a seguire il decorso e la gravità dei sintomi ansiosi ed è di indiscutibile aiuto per il trattamento.

La contemporanea presenza di altri disturbi mentali come disturbi dell'umore, da uso di sostanze o della personalità (per es., borderline) influisce a sua volta sulla gestione dei disturbi d'ansia. Se il paziente è gravemente depresso, è importante dare la priorità al trattamento del-

la depressione, in genere con un'associazione di farmaci e terapia, contemporaneamente al trattamento dei sintomi ansiosi. La presenza di un disturbo bipolare associato a disturbo(i) d'ansia, può condizionare il tipo di farmaci utilizzati (per es., possibile necessità di stabilizzatori del tono dell'umore) per il trattamento del(i) disturbo(i) d'ansia. I disturbi da uso di alcol o altra sostanza sono spesso associati ai disturbi d'ansia. L'auto-medicazione con alcol e droghe per ridurre tensione e ansia è frequente tra i soggetti con disturbi d'ansia. La comprensione del circolo vizioso dei sintomi ansiosi in cui l'auto-medicazione con alcol e droghe comporta un effetto rebound dell'ansia è importante sia per il paziente sia per il medico. Mentre le raccomandazioni precedenti erano di insistere sull'astinenza prima di trattare i disturbi associati d'ansia e da uso di sostanze, la tendenza attuale è a favore del trattamento contemporaneo di entrambi i disturbi tutte le volte che è possibile.

La maggior parte dei pazienti preferisce il trattamento dell'ansia con la psicoterapia da sola o in associazione con la terapia farmacologica (Roy-Byrne et al. 2010). Comunque, le psicoterapie basate sull'evidenza, erogate da psicoterapeuti ben formati ed esperti della materia, possono non essere facilmente accessibili a tutti i pazienti in tutti i contesti. Pertanto, la terapia farmacologica, più spesso disponibile e coperta dalle assicurazioni mediche, diventa sovente il trattamento sostanziale dei disturbi d'ansia. Anche in questi casi, comunque, dovrebbe essere possibile ottimizzare le cure dei pazienti in terapia farmacologica ricorrendo ad appropriate istruzioni e risorse informative, motivanti e comportamentali (si veda oltre il paragrafo "Farmacoterapia").

Terapia cognitivo-comportamentale

Tra gli interventi psicosociali per i disturbi d'ansia, la CBT si è dimostrata la migliore per efficacia ed è stata erogata con varie modalità (individuale, di gruppo, biblioterapia, telefonica e al computer). Le strategie della CBT per i vari disturbi d'ansia differiscono in qualche modo per specificità e contenuto, ma, nonostante questo adattamento disturbo-specifico, esse sono analoghe nei principi di base e negli approcci (Craske et al. 2011). Tutte le strategie della CBT hanno le

seguenti componenti fondamentali: psicoeducazione, esercizi di rilassamento, ristrutturazione cognitiva e terapia di esposizione.

La psicoeducazione consiste nel far leggere ai pazienti documentazione circa la natura normale e anomala dell'ansia, il che aumenta la loro comprensione di sorgenti e significati dell'ansia. Il modello cognitivo dei disturbi d'ansia indica che le persone con questi disturbi sovrastimano il pericolo della particolare situazione e sottostimano le loro capacità di gestire la situazione. Le persone con disturbi d'ansia spesso hanno automaticamente pensieri catastrofici nelle situazioni scatenanti. Essi vengono resi consapevoli di questi pensieri che precedono o accompagnano i loro sintomi ansiosi e imparano ad affrontarli e a cambiarli (ristrutturazione cognitiva). Il modello comportamentale dei disturbi d'ansia suggerisce che gli individui rispondono a stimoli esterni e interni che portano a una sensazione di pericolo. Questa determina una risposta "combatti-o-fuggi" ed essi evitano la situazione scatenante. Le terapie comportamentali dei disturbi d'ansia sono volte a esporre il soggetto alla situazione che provoca l'ansia e a prevenire la risposta di evitamento. Attraverso la desensibilizzazione sistematica, i pazienti, gradualmente e in situazioni sempre più difficili, affrontano gli stimoli fobici che li fanno sentire ansiosi. Altre tecniche nell'ambito della CBT comprendono esercizi di rilassamento tramite il rilassamento muscolare profondo e/o la gestione del respiro.

Per illustrare l'applicazione delle strategie della CBT, si consideri una donna con disturbo di panico che evita i luoghi affollati. La paziente va dapprima informata sul modello del panico (si veda Figura 12.3). Il terapeuta dovrebbe chiedere alla paziente di tenere un diario degli attacchi di panico e di registrare i dettagli relativi a ciascun attacco: dove l'attacco si è verificato, quali sintomi ha avuto durante l'attacco e che cosa ha fatto per gestire la propria ansia. Nelle sedute terapeutiche la paziente dovrebbe imparare come identificare i pensieri "scottanti" che aumentano l'ansia. Ad esempio, se i suoi attacchi di panico nei centri commerciali affollati iniziano con dolori toracici, potrebbe avere il pensiero ansiogeno di avere un attacco cardiaco. La paziente dovrebbe imparare metodi per affrontare questo pensiero guardando all'evidenza contraria al suo convincimento di avere un attacco cardiaco in corso. Con questa paziente andrebbe anche utilizzata la terapia di esposizione,

che spesso comporta esercizi che ricreano i sintomi del panico (esposizione interocettiva). La tecnica più frequentemente utilizzata per ricreare questi sintomi è l'iperventilazione, in quanto questo fenomeno è frequente negli attacchi di panico. Nell'iperventilazione, utilizzata come tecnica terapeutica di esposizione, la paziente e il terapeuta iperventilano insieme per brevi periodi con conseguente dimostrazione alla paziente che i sintomi fisiologici si risolvono da soli. In seguito va chiesto alla paziente di redigere una lista in scala gerarchica delle situazioni che evita a causa dell'ansia. Durante la terapia la paziente dovrebbe lentamente confrontarsi con le situazioni che le provocano ansia e imparare che, se rimane in queste situazioni abbastanza a lungo, l'ansia si risolve.

La CBT per i disturbi d'ansia degli adulti è efficace e generalmente bene accettata (cioè le percentuali di abbandono e di effetti avversi sono basse) (Hofmann e Smits 2008). Essa è anche estremamente efficace rispetto ai costi, specie se si considera che un investimento relativamente a breve termine (per es., 10-20 settimane) di tempo e sforzi del paziente e del terapeuta determina, in genere, effetti terapeutici a lungo termine (per es., mesi, anni o decenni). Per l'ansia è comunemente utilizzata anche la CBT di gruppo, in parte per risparmiare sui costi ma anche per favorire l'accesso nel gruppo a opportunità di esposizioni dal vivo. Vi sono alcune evidenze secondo cui la CBT di gruppo in qualche modo "diluisce" la propria efficacia, ma essa non di meno rimane popolare per motivi pratici. La maggior parte dei pazienti ottiene, se non il massimo, almeno qualche beneficio; in questi casi si potrebbe prendere in considerazione un ulteriore ciclo di CBT più breve e più centrato sul singolo paziente. Vi sono anche sempre maggiori evidenze che la CBT può essere eseguita con successo, anche con costi minori rispetto alla CBT di gruppo, mediante biblioterapia (per es., assegnando libri da leggere) o tecnologie fondate su Internet o altri sistemi computerizzati (Reger e Gahm 2009).

Altre forme di psicoterapia

Anche se meno consolidate della CBT per i disturbi d'ansia, vi sono molte altre forme di psicoterapia che possono essere prese in considerazione attualmente, o lo potrebbero in futuro, se ulteriori ricerche confermassero la loro efficacia. La psicoterapia psicodinamica, anche se poco

valutata in studi randomizzati controllati (RCT), può essere un'opzione terapeutica ragionevole per pazienti con disturbo di panico (Milrod et al. 2007). Psicoterapie più moderne, come la terapia di accettazione e indirizzo, la riduzione dello stress esclusivamente su base psichica e varie terapie mirate alla regolazione emotiva, devono essere ulteriormente studiate ma possono rappresentare valide alternative future. Gli RCT preliminari indicano la possibilità di considerare anche alcune terapie utilizzate per il trattamento di particolari deficit dell'attenzione (Hakamata et al. 2010) o interpretativi in pazienti con disturbi d'ansia. Sebbene sia ancora troppo presto per raccomandare apertamente qualunque di queste nuove terapie come trattamento di prima linea per i disturbi d'ansia, la situazione potrebbe cambiare a breve. Anche se l'accettabilità e la risposta alla CBT nei disturbi d'ansia sono elevate, vi è ampio spazio per nuove terapie che possono essere adatte a necessità e preferenze di pazienti non rispondenti alle terapie convenzionali.

Farmacoterapia

La farmacoterapia rappresenta una buona opzione per molti pazienti con disturbi d'ansia sia in associazione con la CBT sia in monoterapia (Ravindran e Stein 2010). In quest'ultimo caso la farmacoterapia non andrebbe prescritta senza almeno consigliare la lettura di materiale informativo, molto del quale può essere reperito a basso costo o gratuitamente tramite Internet. Fonti di informazione attendibili e di qualità elevata sono disponibili sui siti web, tra gli altri, dei National Institutes of Health (www.nih.gov), dell'Anxiety and Depression Association of America (www.adaa.org) e di UpToDate (www.uptodate.com; consente accesso libero alle informazioni mediche su argomenti redatti appositamente per gli utenti). I pazienti affetti da disturbi d'ansia spesso si sottopongono al trattamento nella convinzione di essere lasciati soli con i propri sintomi e le proprie sofferenze (sebbene ciò avvenga oggi sempre più di rado con l'avvento dell'ampio accesso alle informazioni tramite Internet). Fornire ai pazienti materiale descrittivo circa i loro sintomi, discutere a un livello appropriato di approfondimento e specificità le basi teoriche del(i) loro disturbo(i) e iniziare a renderli consapevoli delle opzioni terapeutiche possono rappresenta-

re essi stessi interventi terapeutici importanti da parte del clinico. In alcuni casi, maggiore comprensione e maggiore rassicurazione scaturiscono da questa forma di psicoeducazione e possono essere sufficienti a ridurre alcuni sintomi da panico (per es., gli attacchi di panico spontanei) e i costosi comportamenti disabilitanti (per es., frequenti accessi al Pronto Soccorso). Sebbene tali miglioramenti in seguito alla psicoeducazione non rappresentino la norma e la maggior parte dei pazienti continui ad avere la necessità di interventi terapeutici specifici, la fornitura di materiali informativi assicura che i pazienti siano meglio informati e più motivati.

Un altro aspetto critico nella prescrizione della farmacoterapia ai pazienti con disturbi d'ansia, è il consiglio dell'esposizione. Istruzioni per l'esposizione e la relativa messa in pratica sono un aspetto fondamentale della CBT ma possono essere a tutti gli effetti ricomprese nel trattamento farmacologico quotidiano dei disturbi d'ansia. I pazienti andrebbero informati che, mentre i farmaci per l'ansia sono volti a ridurre la loro ansia spontanea e anticipatoria, è importante che essi inizino a confrontarsi con le situazioni che ne hanno determinato il panico in passato per rendersi conto di non correre pericoli e per cominciare a convivere in modo efficace con esse. Alcuni pazienti accettano il consiglio e intraprendono il loro percorso di esposizione, mentre altri possono beneficiare di istruzioni e consigli più espliciti.

Molte classi di farmaci sono indicate dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense e da agenzie regolatrici analoghe di altri Paesi per il trattamento di specifici disturbi d'ansia. Sebbene l'adesione agli usi approvati dalla FDA garantisca che è stato raggiunto un certo livello di evidenza per raccomandarne l'uso, ogni medico abilitato e autorizzato a prescrivere farmaci può decidere di farlo "fuori indicazione" ("off-label"). Poiché le ditte farmaceutiche decidono, in gran parte sulla base di aspetti economici, quali farmaci sottoporre alla necessaria (e costosa) sperimentazione clinica per ottenere l'approvazione per una determinata indicazione, può accadere che alcuni farmaci efficaci contro l'ansia non ottengano mai l'approvazione della FDA. In questi casi, il clinico bene informato può decidere di usare qualunque farmaco in commercio per il quale siano state pubblicate e sottoposte a revisione critica solide evidenze scientifiche di efficacia e sicurezza di impiego.

Le classi di farmaci con la migliore evidenza scientifica di efficacia e (quando usati in modo appropriato) di sicurezza di impiego per i disturbi d'ansia (eccetto che per la fobia specifica, discussa nella sottosezione "Benzodiazepine" di questa sezione), sono gli antidepressivi e gli ansiolitici benzodiazepinici. Gli antidepressivi comprendono gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori della ricaptazione di serotonina-noradrenalina (SNRI), gli antidepressivi triciclici (TCA) e gli inibitori delle monoamino-ossidasi (MAOI). Vi è anche un certo ruolo degli ansiolitici non benzodiazepinici (per es., buspirone e pregabalin) ed eventualmente degli antipsicotici atipici (per l'ansia refrattaria). Gli agenti farmacoterapeutici sono discussi in maggiore dettaglio nel Capitolo 27 di questo volume, "Psicofarmacologia" di Ferrando et al., ma una visione di insieme della loro utilità è inclusa in questa sede.

SSRI e SNRI

Attualmente, negli Stati Uniti sono disponibili per l'uso clinico sei diversi SSRI: fluoxetina, sertralina, paroxetina (formulazioni a rilascio immediato e controllato), fluvoxamina, citalopram ed escitalopram. Sebbene i diversi SSRI abbiano differenti indicazioni approvate dalla FDA per particolari disturbi d'ansia, i medici tendono a utilizzarli come se avessero la stessa efficacia nell'ambito dell'intero gruppo, non essendovi evidenze del contrario. Come classe, gli SSRI sono considerati farmaci di prima linea per ciascuno dei disturbi d'ansia, grazie ai loro livelli complessivi di efficacia, sicurezza d'uso e tollerabilità.

Attualmente, negli Stati Uniti, sono disponibili per l'uso clinico quattro SNRI: venlafaxina ER, desvenlafaxina, duloxetina e milnacipran. Quasi tutta la ricerca volta a valutare gli SNRI per i disturbi d'ansia si basa su venlafaxina ER o duloxetina, ed entrambi i farmaci possono essere presi in considerazione come trattamento di prima o seconda linea per i disturbi d'ansia, anche se alcuni esperti li vorrebbero relegare a farmaci di seconda linea perché sono stati meno studiati nei disturbi d'ansia.

Gli esperti, in genere, raccomandano un tentativo iniziale con SSRI cominciando con la dose più bassa possibile, dal momento che i pazienti con disturbi d'ansia, specie quelli con disturbo di panico che stanno attenti e temono i sintomi organici, tendono a essere sensibili agli effetti collaterali

dei farmaci. La dose viene poi aumentata gradualmente, con incrementi settimanali o bisettimanali, fino al raggiungimento delle dosi terapeutiche. Il tempo necessario per la risposta è simile a quello necessario nella depressione maggiore, con un periodo di 4-6 settimane prima che si possa osservare una risposta clinicamente significativa (sebbene ciò possa avvenire prima) e di 12-16 settimane per l'ottenimento di una risposta ottimale. Vi è l'errata convinzione che i disturbi d'ansia rispondano a dosi di antidepressivi più basse di quelle necessarie per il trattamento della depressione. Ciò non è vero. Infatti, in media le dosi necessarie nei disturbi d'ansia sono alte quanto quelle utilizzate per il trattamento della depressione, se non di più. E di certo vi è anche la possibilità che molti pazienti con ansia soffrano anche di depressione maggiore, richiedendo l'impiego di dosi piene di antidepressivi. Ma i clinici possono impiegare una o due settimane in più per il raggiungimento di quelle dosi nei pazienti con disturbi d'ansia, associati o meno.

Non vi sono evidenze che i pazienti con disturbi d'ansia che non rispondono agli SSRI possano rispondere agli SNRI. Pertanto, il passo successivo è tentare con un altro SSRI o passare a un SNRI. I pazienti che rispondono parzialmente a SSRI o SNRI possono essere presi in considerazione per una terapia aggiuntiva con benzodiazepine o un altro farmaco per l'ansia.

TCA e MAOI

I TCA erano ampiamente utilizzati per il trattamento dei disturbi d'ansia prima dell'avvento degli SSRI. Siccome tendono a essere meno tollerati rispetto a SSRI e SNRI, attualmente vengono utilizzati meno nella terapia dei disturbi d'ansia. Lo stesso si può dire dei MAOI, la cui utilità è limitata dall'insieme degli effetti collaterali e dalla necessità di specifici accorgimenti nella dieta. Alcuni esperti ritengono tuttavia che i MAOI possano essere efficaci nei pazienti i cui sintomi non rispondono ad altri trattamenti e che possano essere particolarmente utili nel trattamento del disturbo d'ansia sociale.

Benzodiazepine

Le benzodiazepine sono, tra i farmaci per l'ansia, quelli meglio tollerati e più efficaci. Hanno un ampio spettro di efficacia nell'ambito dei disturbi

d'ansia, compresa la fobia specifica. Esse possono essere utilizzate come farmaci di prima linea per il trattamento dell'ansia. Comunque, le benzodiazepine possono anche comportare la tendenza all'abuso e pertanto vanno prescritte con cautela, e forse non vanno prescritte affatto (o quanto meno con grande attenzione e sotto un controllo molto attento) ai pazienti con una storia pregressa di abuso di alcol o di altre sostanze.

Le benzodiazepine rappresentano l'approccio farmacoterapico più consolidato per il trattamento dell'ansia prevedibile e limitata a situazioni particolari (per es., fobie specifiche come paura di volare; fobia sociale come parlare in pubblico o altre forme di ansia da prestazione), per cui possono essere prescritte "al bisogno" (el-Guebaly et al. 2010). La prescrizione di benzodiazepine al bisogno per l'ansia non prevedibile (per es., attacchi di panico) o per l'ansia cronica (per es., GAD) non è indicata. A parte l'impiego al bisogno per fobie specifiche occasionalmente ricorrenti, le benzodiazepine andrebbero in genere prescritte per l'ansia con una posologia regolare, da 1 a 4 volte al giorno, a seconda della farmacocinetica della particolare benzodiazepina.

Ansiolitici non benzodiazepinici

Il buspirone è un ansiolitico non benzodiazepinico con efficacia circoscritta al trattamento del GAD. Gabapentina e pregabalin hanno evidenze in qualche modo limitate di efficacia nel trattamento dei disturbi d'ansia, anche se talora sono utilizzati in alternativa alle benzodiazepine, spesso in aggiunta ad antidepressivi.

Antipsicotici atipici

Attualmente, vi è qualche evidenza molto limitata che gli antipsicotici atipici (per es., quetiapina e risperidone) possano essere efficaci, in monoterapia o in associazione agli antidepressivi, per il trattamento di disturbi d'ansia refrattari (Depping et al. 2010).

Associazione di CBT e farmacoterapia

Sebbene le evidenze siano limitate, molti studi suggeriscono che l'associazione di CBT e farmacoterapia per i disturbi d'ansia sia superiore

a ciascuna di esse impiegata da sola (Blanco et al. 2010), soprattutto nei bambini (Walkup et al. 2008). Tuttavia, l'efficacia della CBT o della farmacoterapia è sufficientemente elevata perché i clinici scelgono di iniziare con l'una o l'altra sulla base, essenzialmente, delle preferenze del paziente. Nei pazienti in cui non si ha risposta a un adeguato programma terapeutico, l'altro approccio può essere aggiunto in un secondo tempo.

Conclusioni

I disturbi d'ansia sono condizioni a prevalenza elevata, spesso disabilitanti, che sovente esordiscono nell'infanzia e persistono in età adulta. Essi, in genere, sono molto rispondenti alle terapie farmacologiche e/o cognitivo-comportamentali.

Punti clinici chiave

- I disturbi d'ansia sono estremamente diffusi.
 - I disturbi d'ansia si associano frequentemente a depressione maggiore, specie in determinati contesti clinici.
 - I disturbi d'ansia si associano a maggiore rischio di suicidio; non si deve trascurare di indagare circa le tendenze suicide in pazienti visitati per disturbi d'ansia.
 - Gli antidepressivi rappresentano il trattamento farmacologico di scelta per la maggior parte dei disturbi d'ansia. Le benzodiazepine hanno un ruolo secondario e, sebbene siano spesso sicure ed efficaci, i rischi connessi vanno presi in considerazione caso per caso.
 - Esistono efficaci terapie cognitivo-comportamentali (CBT) per ciascun disturbo d'ansia, e vi sono anche alcune forme più moderne di CBT che possono essere applicate a molteplici disturbi d'ansia.
-

Bibliografia

- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1980 (trad. it. Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 3a ed. Milano, Masson, 1983)
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994 (trad. it. Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 4a ed. Milano, Masson, 1995)
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013
- Andreescu C, Lenze EJ, Dew MA, et al: Effect of comorbid anxiety on treatment response and relapse risk in late-life depression: controlled study. *Br J Psychiatry* 190:344-349, 2007
- Andrews G, Hobbs MJ, Borkovec TD, et al: Generalized worry disorder: a review of DSM-IV generalized anxiety disorder and options for DSM-V. *Depress Anxiety* 27:134-147, 2010
- Bergman RL, Piacentini J, McCracken JT: Prevalence and description of selective mutism in a school-based sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41:938-946, 2002
- Bienvu OJ, Onyike CU, Stein MB, et al: Agoraphobia in adults: incidence and longitudinal relationship with panic. *Br J Psychiatry* 188:432-438, 2006
- Bienvu OJ, Wuyek LA, Stein MB, et al: Anxiety disorders diagnosis: some history and controversies. *Curr Top Behav Neurosci* 2:3-19, 2010
- Blanco C, Heimberg RG, Schneier FR, et al: A placebo-controlled trial of phenelzine, cognitive behavioral group therapy, and their combination for social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 67:286-295, 2010

- Bögels SM, Alden L, Beidel DC, et al: Social anxiety disorder: questions and answers for the DSM-V. *Depress Anxiety* 27:168-189, 2010
- Bouton ME, Mineka S, Barlow DH: A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder. *Psychol Rev* 108:4-32, 2001
- Busch FN, Milrod B: Psychodynamic treatment of panic disorder: clinical and research assessment, in *Handbook of Evidence Based Psychodynamic Psychotherapy*. Edited by Levy RA, Ablon JS. New York, Humana Press, 2009, pp. 29-44
- Campbell-Sills L, Norman SB, Craske MG, et al: Validation of a brief measure of anxiety-related severity and impairment: the Overall Anxiety Severity and Impairment Scale (OASIS). *J Affect Disord* 112:92-101, 2009
- Carbone D, Schmidt LA, Cunningham CC, et al: Behavioral and socio-emotional functioning in children with selective mutism: a comparison with anxious and typically developing children across multiple informants. *J Abnorm Child Psychol* 38:1057-1067, 2010
- Chavira DA, Shipon-Blum E, Hitchcock C, et al: Selective mutism and social anxiety disorder: all in the family? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:1464-1472, 2007
- Cohan SL, Price JM, Stein MB: Suffering in silence: why a developmental psychopathology perspective on selective mutism is needed. *J Dev Behav Pediatr* 27:341-355, 2006
- Cohan SL, Chavira DA, Shipon-Blum E, et al: Refining the classification of children with selective mutism: a latent profile analysis. *J Clin Child Adolesc Psychol* 37:770-784, 2008
- Cosci F, Knuts IJ, Abrams K, et al: Cigarette smoking and panic: a critical review of the literature. *J Clin Psychiatry* 71:606-615, 2010
- Craske MG, Rauch SL, Ursano R, et al: What is an anxiety disorder? *Depress Anxiety* 26:1066-1085, 2009
- Craske MG, Stein MB, Sullivan G, et al: Disorder-specific impact of coordinated anxiety learning and management treatment for anxiety disorders in primary care. *Arch Gen Psychiatry* 68:378-388, 2011
- Depping AM, Komossa K, Kissling W, et al: Second-generation antipsychotics for anxiety disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12:CD008120, 2010
- el-Guebaly N, Sareen J, Stein MB: Are there guidelines for the responsible prescription of benzodiazepines? *Can J Psychiatry* 55:709-714, 2010
- El-Gabalawy R, Tsai J, Harpaz-Rotem I, et al: Prevalent typologies of psychopathology in the United States: a latent class analysis. *J Psychiatr Res* 47:1649-1657, 2013
- Elizur Y, Perednik R: Prevalence and description of selective mutism in immigrant and native families: a controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42:1451-1459, 2003
- Etkin A, Wager TD: Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* 164:1476-1488, 2007
- Etkin A, Prater KE, Schatzberg AF, et al: Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 66:1361-1372, 2009
- Fava M, Rush AJ, Alpert JE, et al: Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 165:342-351, 2008
- Gelernter J, Stein MB: Heritability and genetics of anxiety disorders, in *Handbook of Anxiety Disorders*. Edited by Antony MM, Stein MB. New York, Oxford University Press, 2009, pp. 87-96
- Hakamata Y, Lissek S, Bar-Haim Y, et al: Attention bias modification treatment: a meta-analysis toward the establishment of novel treatment for anxiety. *Biol Psychiatry* 68:982-990, 2010
- Hettema JM, Prescott CA, Kendler KS: Genetic and environmental sources of covariation between generalized anxiety disorder and neuroticism. *Am J Psychiatry* 161:1581-1587, 2004
- Hettema JM, An SS, Bukszar J, et al: Catechol-O-methyltransferase contributes to genetic susceptibility shared among anxiety spectrum phenotypes. *Biol Psychiatry* 64:302-310, 2008
- Hirshfeld-Becker DR, Micco J, Henin A, et al: Behavioral inhibition. *Depress Anxiety* 25:357-367, 2008
- Hofmann SG, Smits JA: Cognitive-behavioral therapy for adult anxiety disorders: a meta-analysis of randomized placebocontrolled trials. *J Clin Psychiatry* 69:621-632, 2008
- Hofmann SG, Alpers GW, Pauli P: Phenomenology of panic and phobic disorders, in *Handbook of Anxiety and Related Disorders*. Edited by Antony MM, Stein MB. New York, Oxford University Press, 2009, pp. 34-46
- Hohoff C, Mullings EL, Heatherley SV, et al: Adenosine A(2A) receptor gene: evidence for association of risk variants with panic disorder and anxious personality. *J Psychiatr Res* 44:930-937, 2010

- Kessler RC, Ustün TB: The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 13:93-121, 2004
- Kessler RC, Ruscio AM, Shear K, et al: Epidemiology of anxiety disorders. *Curr Top Behav Neurosci* 2:21-35, 2010
- Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, et al: Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res* 21:169-184, 2012
- Kim S, Wollburg E, Roth RT: Opposing breathing therapies for panic disorder: a randomized controlled trial of lowering vs. raising end-tidal P(CO₂). *J Clin Psychiatry* 73:931-939, 2012
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, et al: Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med* 146:317-325, 2007
- LeBeau RT, Glenn D, Liao B, et al: Specific phobia: a review of DSM-IV specific phobia and preliminary recommendations for DSM-V. *Depress Anxiety* 27:148-167, 2010
- Logue MW, Bauver SR, Knowles JA, et al: Multivariate analysis of anxiety disorders yields further evidence of linkage to chromosomes 4q21 and 7p in panic disorder families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 159B:274-280, 2012
- Löwe B, Spitzer RL, Williams JB, et al: Depression, anxiety and somatization in primary care: syndrome overlap and functional impairment. *Gen Hosp Psychiatry* 30:191-199, 2008
- Manassis K, Tannock R, Garland EJ, et al: The sounds of silence: language, cognition, and anxiety in selective mutism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:1187-1195, 2007
- Manicavasagar V, Marnane C, Pini S, et al: Adult separation anxiety disorder: a disorder comes of age. *Curr Psychiatry Rep* 12:290-297, 2010
- Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al: Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 461:747-753, 2009
- McInnes A, Fung D, Manassis K, et al: Narrative skills in children with selective mutism: an exploratory study. *Am J Speech Lang Pathol* 13:304-315, 2004
- Meuret AE, Wolitzky-Taylor KB, Twohig MP, et al: Coping skills and exposure therapy in panic disorder and agoraphobia: latest advances and future directions. *Behav Ther* 43:271-284, 2012
- Milrod B, Leon AC, Busch F, et al: A randomized controlled clinical trial of psychoanalytic psychotherapy for panic disorder. *Am J Psychiatry* 164:265-272, 2007
- Ouimet AJ, Gawronski B, Dozois DJ: Cognitive vulnerability to anxiety: a review and an integrative model. *Clin Psychol Rev* 29:459-470, 2009
- Paulus MP, Stein MB: Interoception in anxiety and depression. *Brain Struct Funct* 214:451-463, 2010
- Pitts FN Jr, McClure JN Jr: Lactate metabolism in anxiety neurosis. *N Engl J Med* 277:1329-1336, 1967
- Porensky EK, Dew MA, Karp JF, et al: The burden of late-life generalized anxiety disorder: effects on disability, health-related quality of life, and healthcare utilization. *Am J Geriatr Psychiatry* 17:473-482, 2009
- Ravindran LN, Stein MB: The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. *J Clin Psychiatry* 71:839-854, 2010
- Reger MA, Gahm GA: A meta-analysis of the effects of internet and computer-based cognitive-behavioral treatments for anxiety. *J Clin Psychol* 65:53-75, 2009
- Roberson-Nay R, Eaves LJ, Hetttema JM, et al: Childhood separation anxiety disorder and adult onset panic attacks share a common genetic diathesis. *Depress Anxiety* 29:320-327, 2012
- Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB: Panic disorder. *Lancet* 368:1023-1032, 2006
- Roy-Byrne P, Craske MG, Sullivan G, et al: Delivery of evidence-based treatment for multiple anxiety disorders in primary care: a randomized controlled trial. *JAMA* 303:1921-1928, 2010
- Sareen J: Anxiety disorders and risk for suicide: why such controversy? *Depress Anxiety* 28:941-945, 2011
- Sareen J, Cox BJ, Afifi TO, et al: Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population-based longitudinal study of adults. *Arch Gen Psychiatry* 62:1249-1257, 2005
- Sareen J, Jacobi F, Cox BJ, et al: Disability and poor quality of life associated with comorbid anxiety disorders and physical conditions. *Arch Intern Med* 166:2109-2116, 2006 17060541
- Schumacher J, Kristensen AS, Wendland JR, et al: The genetics of panic disorder. *J Med Genet* 48:361-368, 2011
- Smoller JW, Block SR, Young MM: Genetics of anxiety disorders: the complex road from DSM to DNA. *Depress Anxiety* 26:965-975, 2009
- Stein MB, Stein DJ: Social anxiety disorder. *Lancet* 371:1115-1125, 2008

Stein MB, Walker JR, Anderson G, et al: Childhood physical and sexual abuse in patients with anxiety disorders and in a community sample. *Am J Psychiatry* 153:275-277, 1996

Stein MB, Simmons AN, Feinstein JS, et al: Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *Am J Psychiatry* 164:318-327, 2007

Stein MB, Roy-Byrne PP, Craske MG, et al: Quality of and patient satisfaction with primary health care for anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 72:970-976, 2011a

Stein MB, Yang BZ, Chavira DA, et al: A common genetic variant in the neurexin superfamily member CNTNAP2 is associated with increased risk for selective mutism and social anxiety-related traits. *Biol Psychiatry* 69:825-831, 2011b

Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, et al: Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination

in childhood anxiety. *N Engl J Med* 359:2753-2766, 2008

Wheeler EO, White PD, et al: Neurocirculatory asthenia, anxiety neurosis, effort syndrome, neurasthenia: a 20 year follow-up study of 173 patients. *J Am Med Assoc* 142:878-889, 1950

Risorse online

Anxiety and Depression Association of America (www.adaa.org)

National Institute of Mental Health (www.nimh.gov)

UpToDate (www.uptodate.com; available by individual or institutional subscription to providers; grants free access to medical information in materials written expressly for consumers)