

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

I disturbi d'ansia: nuovi approcci diagnostici per la
prevenzione e il trattamento

RELATORE: CHIAR.MA Prof.ssa Genny Orso

LAUREANDA: Anna Favaro

Matricola n. 1224621

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

SOMMARIO

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE AI DISTURBI D’ANSIA.....	1
1.1 Che cos’è l’ansia.....	1
1.2 Epidemiologia.....	2
1.3 Storia dei disturbi d’ansia.....	4
1.4 Classificazione dei disturbi d’ansia.....	5
1.4.1 <i>Disturbo d’ansia generalizzato (DAG)</i>	5
1.4.2 <i>Disturbo d’ansia sociale (SAD)</i>	5
1.4.4 <i>Disturbo d’ansia da separazione</i>	6
1.4.5 <i>Mutismo selettivo</i>	7
1.4.6 <i>Fobie specifiche</i>	7
1.4.7 <i>Agorafobia</i>	8
1.4.8 <i>Altri tipi di disturbi</i>	8
1.5 Aspetti clinici.....	9
1.6 Comorbidità.....	11
2.1 Epidemiologia durante la pandemia.....	14
2.2 Popolazione a rischio.....	15
2.3 Problematiche sociali.....	17
2.4 Potenziali meccanismi neuropsichiatrici correlati con Covid-19 e disturbi mentali....	17
2.4.1 <i>Meccanismi neuronali</i>	18
2.4.2 <i>Meccanismi neuroimmuni</i>	19
2.4.3 <i>Meccanismi intestinali microbiologici</i>	19
2.5 Utilizzo dei farmaci ansiolitici durante la pandemia.....	19
CAPITOLO 3. MECCANISMI PATOGENETICI DEI DISTURBI D’ANSIA	21
3.1 Eziologia dei disturbi d’ansia.....	21
3.2 Vulnerabilità e fattori di rischio.....	21
3.3.1 <i>Acido gamma-amminobutirrico (GABA)</i>	24
3.3.2 <i>Glutammato (Glu)</i>	28
3.3.3 <i>Dopamina</i>	30
3.3.4 <i>Noradrenalina</i>	32
3.3.5 <i>Serotonina</i>	34
3.4 Circuiti neuronali associati all’ansia.....	36
3.5 Assi di segnalazione.....	38

3.6 Microbiota intestinale	40
3.7 Neuropeptidi	41
3.7.1 <i>Neuropeptide Y</i>	42
3.7.2 <i>Colecistochinina</i>	42
3.7.3 <i>Neurochinine</i>	42
3.7.4 <i>Ossitocina</i>	43
3.8 Fattori neurotrofici.....	44
3.9 Disfunzioni immunitarie	44
3.10 Sistema endocannabinoide	45
3.11 Fattori genetici	46
CAPITOLO 4. TRATTAMENTO DEI DISTURBI D'ANSIA.....	49
4.1 Trattamenti attuali	49
4.2 Protocolli di trattamento	51
4.3 Trattamenti alternativi.....	54
CAPITOLO 5. DIAGNOSI DEI DISTURBI D'ANSIA	56
5.1 Criteri diagnostici secondo il DSM-V-TR	58
5.1.1 <i>Disturbo d'ansia da separazione (F93.0)</i>	58
5.2 Interviste cliniche strutturate e semi-strutturate	63
5.2.1 <i>Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders (SCID)</i>	63
5.2.2 <i>Composite International Diagnostic Interview (CIDI)</i>	65
5.2.3 <i>Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)</i>	66
5.3 Diagnosi nei bambini e adolescenti	67
5.3.1 <i>Kiddie-SADS</i>	68
5.3.2 <i>Screen for Child Anxiety and Related Emotional Disorders (SCARED)</i>	69
5.4 Scale di valutazione diagnostiche.....	69
5.4.1 <i>Spielberg-Hanin State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y)</i>	69
5.4.2 <i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i>	71
5.4.3 <i>Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7)</i>	73
5.4.4 <i>Panic and Agoraphobia Scale</i>	74
5.4.5 <i>Liebowitz Social Anxiety Scale</i>	75
CAPITOLO 6. NUOVI APPROCCI DIAGNOSTICI	76
6.1 Diagnosi Differenziale	77
6.1.1 <i>Diagnosi differenziale con altri disturbi mentali</i>	78
6.1.2 <i>Diagnosi differenziale con disturbi somatici</i>	78
6.2 Disturbi d'ansia e l'uso di biomarcatori.....	79
6.2.1 <i>Biomarcatori salivari</i>	81
6.2.2 <i>Biomarcatori del sangue periferico</i>	82

6.2.3 <i>Biomarcatori nel Liquido Cerebrospinale</i>	84
6.2.4 <i>Tecniche di neuroimaging</i>	85
6.2.5 <i>HRV (heart rate variability, variazione della frequenza cardiaca) come biomarcatore</i>	86
6.2.6 <i>Marcatori di stato e di tratto</i>	86
6.3 Biomarcatori per differenziare i tipi di disturbi d’ansia	87
6.3.1 <i>Biomarcatori diagnostici</i>	87
6.3.2 <i>Biomarcatori prognostici</i>	89
6.3.3 <i>Biomarcatori predittivi</i>	90
6.4 Oltre i marcatori biologici: il processo di stadiazione	92
6.4.1 <i>La scienza clinimetrica</i>	92
6.4.2 <i>La stadiazione dei disturbi d’ansia come marcatore clinico</i>	93
6.5 Interventi digitali nella diagnosi dei disturbi d’ansia	97
CONCLUSIONI	99
BIBLIOGRAFIA	103

INDICE DELLE FIGURE:

Figura 1: relazione tra i livelli di ansia e la performance. Fonte: creato con Biorender	2
Figura 2: sottotipi dei disturbi d'ansia, età d'insorgenza, lifetime prevalence (%) nei maschi e nelle femmine ⁸	3
Figura 3: classificazione dei disturbi d'ansia. Fonte: creato con Biorender.....	9
Figura 4: prevalenza globale del disturbo depressivo maggiore (A) e dei disturbi d'ansia (B) prima e dopo il COVID-19, aggiustata per età e sesso ⁶⁰	16
Figura 5: rappresentazione della sintesi, rilascio, trasporto e metabolismo del GABA e Glutammato ⁷⁴	25
Figura 6: rappresentazione dei recettori GABAergici e dei rispettivi modulatori ⁶	27
Figura 7: metabolismo del glutammato ⁸¹	28
Figura 8: sintesi della dopamina ⁸⁹	31
Figura 9: neuroni noradrenergici e i rispettivi sottotipi recettoriali ⁹⁵	33
Figura 10: rappresentazione di una sinapsi serotoninergica e sintesi, stoccaggio, rilascio e ricaptazione della serotonina ⁹⁹	35
Figura 11: CIRCUITO NEURONALE DELL'ANSIA; l'ansia è mediata da proiezioni neurali anomale tra più zone del cervello. Viene mostrato un cervello di mammifero schematico in cui la corteccia prefrontale (PFC) e la corteccia sensoriale interagiscono con i circuiti dell'ippocampo (HP), del nucleo del letto della stria terminale (BNST), dell'amigdala (AM) e dell'ipotalamo (HYP) per mediare le risposte allo stress, all'ansia e alla paura. ¹⁰⁵	37
Figura 12: espressione del riflesso della paura nei disturbi d'ansia. (CeA: amigdala centrale; LA: amigdala laterale) Fonte: creato con Biorender	38
Figura 13: asse intestino-cervello, asse HPA e asse HPG e le loro interazioni ¹¹⁰	40
Figura 14: rappresentazione schematica dei fattori di rischio e resilienza nei disturbi d'ansia ¹² ..	48
Figura 15: algoritmo di trattamento per i disturbi d'ansia (AD: antidepressivo; CBT: terapia cognitivo-comportamentale; rTMS: stimolazione transcranica magnetica ripetitiva ⁸⁷	52
Figura 16: disturbi diagnosticabili dal CIDI secondo il DSM-V ¹⁷¹	65
Figura 17: questionario di valutazione HAM-A ²⁰⁵	73
Figura 18: la scala di valutazione GAD-7 ¹⁴⁶	74
Figura 19: riassunto schematico degli approcci diagnostici usati in clinica e delle loro principali caratteristiche. Fonte creata con Biorender	75
Figura 20: principali aree alterate nei disturbi d'ansia ²⁵²	85
Figura 21: biomarcatori stadio-specifici per i disturbi d'ansia. Fonte: creato con Biorender.....	96

INDICE DELLE TABELLE:

Tabella 1: categorie di farmaci acquistati dalle farmacie pubbliche e private per acquisto privato, delta assoluto, delta relativo e p-value calcolato sul delta assoluto tra i consumi procapite die per 10.000 abitanti tra il periodo pre e post COVID-19 ⁶⁹	20
Tabella 2: riassunto dei trattamenti farmacologici raccomandati negli adulti nei disturbi d'ansia ¹⁴⁹	55
Tabella 3: sintesi delle Interviste Strutturate Diagnostiche ¹⁷⁴	67
Tabella 4: potenziali biomarcatori e le loro variabili;	86
Tabella 5: riepilogo dei potenziali biomarcatori dei disturbi d'ansia ²⁶⁶	91

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE AI DISTURBI D'ANSIA

1.1 Che cos'è l'ansia

La parola “ansia” deriva dal sostantivo latino *angor*, che corrisponde al verbo *ango* (costringere, stringere, soffocare).

Che cos'è l'ansia? L'ansia si definisce, secondo la definizione psicoanalitica, come uno stato di attesa e di agitazione per un oggetto non definito.

I disturbi d'ansia sono un gruppo eterogeneo di disturbi che comprende il disturbo d'ansia generalizzato (GAD), il disturbo d'ansia sociale (fobia sociale o SAD), gli attacchi di panico (PD), il disturbo d'ansia da separazione, il mutismo selettivo, specifiche fobie, agorafobia.¹

Questi disturbi differiscono tra loro per le tipologie di oggetti o situazioni che inducono paura, ansia o un comportamento evitante; quindi, possono essere esaminati nello specifico analizzando i tipi di situazioni temute ed evitate e i pensieri ad esse associati.

Possiamo distinguere, innanzitutto, la paura dall'ansia: nonostante le due, dal punto di vista fisico e psicologico condividano caratteristiche in comune, sono in realtà due entità diverse.

Da un punto di vista evolutivo la paura è un meccanismo di difesa, una risposta emotiva che viene generata da un pericolo imminente, che sia reale o percepito, e che si risolve gradualmente quando quest'ultimo non è più presente.

D'altro canto, l'ansia è l'anticipazione di un pericolo futuro, che però si genera da stimoli generali e non specifici.^{1,2}

Inoltre, l'ansia può manifestarsi come fisiologica o patologica; di per sé anche l'ansia è un'emozione comune nell'essere umano, in quanto serve dal punto di vista psicobiologico come una funziona adattativa. L'ansia patologica si differenzia dall'ansia fisiologica in quanto eccessiva e persistente durante lunghi periodi. Se l'ansia fisiologica potenzia le capacità di performance e operative di un soggetto, quella patologica porta ad una ricaduta a livello delle prestazioni. (Figura 1).^{3,4}

Fondamentale è anche la distinzione tra ansia di tratto e ansia di stato: secondo l'American Psychological Association (APA) l'ansia di stato è definita come uno stato emotivo spiacevole di fronte a richieste o pericoli minacciosi, mentre l'ansia di tratto fa parte della personalità, e riflette la tendenza di un individuo a rispondere con ansia nell'anticipazione di situazioni minacciose.^{5,6}

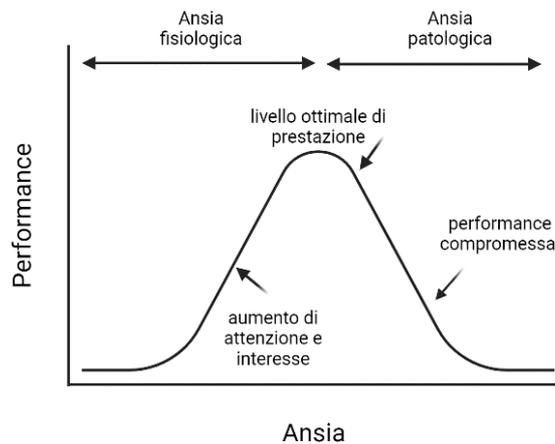


Figura 1: relazione tra i livelli di ansia e la performance. Fonte: creato con Biorender

1.2 Epidemiologia

I disturbi mentali ad oggi rappresentano la maggior causa di disabilità e la terza causa principale del carico complessivo di malattia, dopo le malattie cardiovascolari e i tumori.

Date le diverse metodologie impiegate, le stime della prevalenza dei disturbi d'ansia nella popolazione variano ampiamente tra gli studi su larga scala.

Secondo l'ultimo studio *Global Burden of Disease*, nel loro complesso, I disturbi mentali, neurologici e da uso di sostanze psicoattive sono responsabili di più del 14% dei DALYs (*Disability-adjusted life years*). (Ministero della Salute, 2024).

Tra questi sono la seconda condizione psichiatrica più ricorrente, preceduta solo dai disturbi depressivi, con una prevalenza una tantum della popolazione mondiale stimata attorno al 30%, e prevalenza a 12 mesi del 21%.⁷

Per quanto riguarda la prevalenza durante il corso della vita (lifetime prevalence) di ogni tipologia di disturbo d'ansia troviamo: 9,5% per il disturbo d'ansia sociale, 5,9 % per il disturbo d'ansia generalizzato, 5,6 % per i disturbi di panico, 2,4 % per l'agorafobia. (Figura 2)⁸

L'età di insorgenza varia in base alla tipologia di disturbo: la maggior parte dei disturbi d'ansia si sviluppa nell'infanzia con età media di insorgenza attorno agli 11 anni e tende a protrarsi nel tempo se non trattata. Questi continuano a diventare sempre più comuni nel corso della vita, coi livelli più alti stimati tra i 50 e 69 anni.⁹

In particolare, il disturbo d'ansia generalizzato aumenta nell'età avanzata (dai 30 anni in su) tra 2,8% e 3,1%, includendo anche individui di più di 75 anni, gli attacchi di panico e l'agorafobia e l'ansia sociale raggiungono il picco dopo l'età adulta (dai 20 anni in su). Queste tipologie tendono ad avere un decorso cronico, con sintomi che oscillano tra periodi di ricadute e di remissione.

Al contrario, le fobie, l'ansia da separazione e il mutismo selettivo si manifestano prevalentemente in età pediatrica e in adolescenza (a partire dai 7 anni), probabilmente perché la gravità diminuisce fino a raggiungere livelli subclinici.

È importante sottolineare che si manifestano significativamente più frequentemente nel genere femminile rispetto a quello maschile, con un rapporto di circa 2:1 che si accentua durante lo sviluppo e dopo l'adolescenza (40% vs 26%).¹⁰

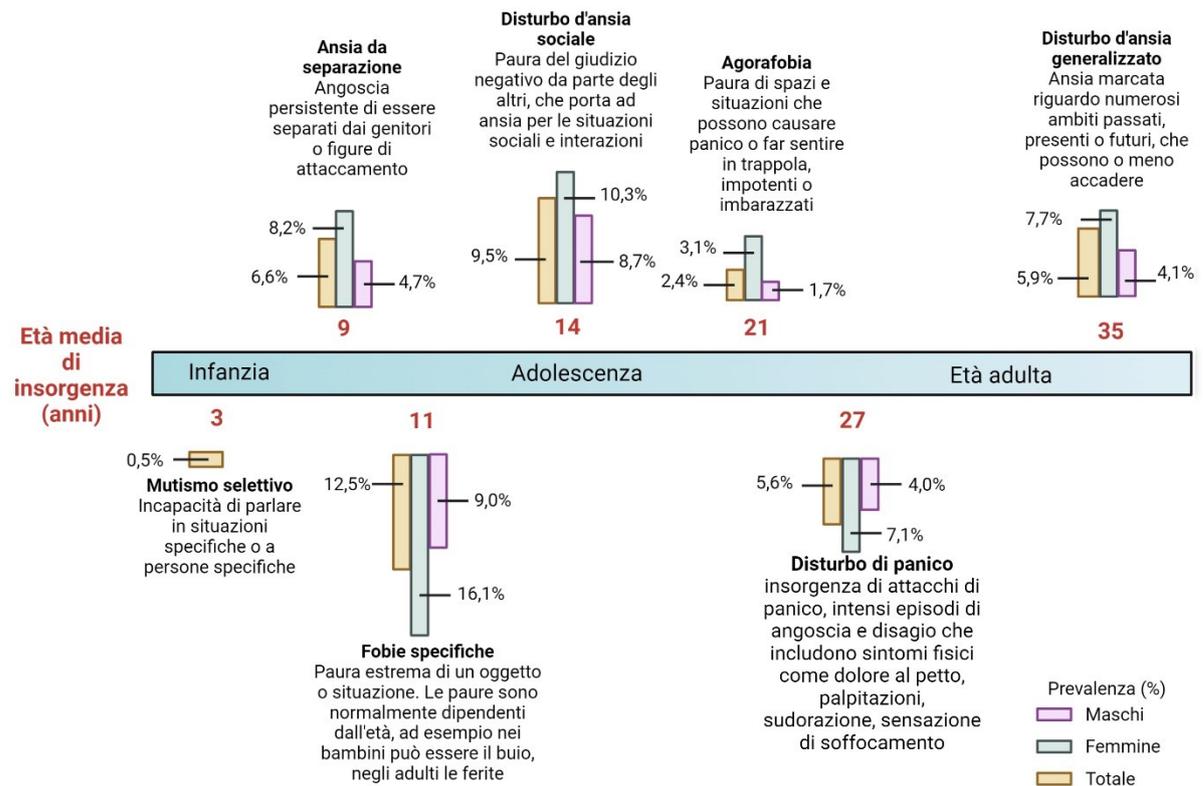


Figura 2: sottotipi dei disturbi d'ansia, età d'insorgenza, lifetime prevalence (%) nei maschi e nelle femmine

Nel World Mental Health Surveys, sondaggio condotto in larga scala su 27 paesi, la prevalenza di questi disturbi è risultata più alta nei paesi ad alto reddito, nelle persone non sposate, con bassa istruzione e disoccupate.¹

In Italia, uno studio condotto nel progetto 'European Study on the Epidemiology of Mental Disorders', realizzato nell'ambito della WHO World Mental Health (WMH) Survey Initiative, ha evidenziato che la prevalenza a 12 mesi dei disturbi d'ansia è complessivamente del 5,1%, mentre nel corso della vita è stimata essere dell'11,1%.¹¹

I disturbi d'ansia rappresentano una parte sostanziale dei costi generati dai disturbi mentali, con una stima di 74,38 miliardi di euro nel 2010, rappresentando circa il 9,3% dei costi totali, assieme ad altri disturbi psichiatrici.¹²

Di per sé i disturbi dell'ansia non sono costosi, ma il fatto che sono così diffusi li rende tra i maggiori contribuenti ai costi dei disturbi della salute mentale. Circa la metà di questi costi in realtà sono costi indiretti, come una produttività ridotta. Infatti, sono circa 26.000 i giorni vissuti con disabilità (YLD, years lived with disability), circa 389.7 DALY (disability adjusted life years) e 4,6 giorni di lavoro persi al mese, risultando in più di 4 miliardi di dollari in termini di costi nei posti di lavoro^{13,14}

1.3 Storia dei disturbi d'ansia

I disturbi d'ansia, come li conosciamo oggi, sono patologie diagnosticate relativamente di recente. Tuttavia, fonti storiche attestano che l'ansia era già definita come un affetto negativo e come un disturbo medico separato dai medici e filosofi Greco-Romani. Cicerone (106 A.C.-43 A.C.) parlava di afflizione (*molestia*), preoccupazione (*sollicitudo*) e ansia (*angor*), classificati come disturbi (*aegritudo*). I filosofi epicurei e stoici suggerivano tecniche per raggiungere uno stato mentale libero dall'ansia, chiamato "atarassia".

Nel XIX secolo, l'ansia venne inclusa nei nuovi costrutti di malattia come la neurastenia e la nevrosi. Freud definì la "nevrosi ansiosa" nel 1894, caratterizzata da "ansia fluttuante" e sintomi di attacchi di panico¹⁵. Lo psichiatra Emil Kraepelin incluse l'ansia nelle malattie maniaco-depressive, anticipando il "distress ansioso" nei disturbi bipolari del DSM-5.¹⁶

Nelle edizioni del DSM, l'ansia ha assunto varie definizioni: nella prima edizione (1952) era un segnale legato alla personalità nei "disturbi psiconeurotici"; nella seconda edizione era la caratteristica predominante della nevrosi. Nel DSM-III, il capitolo dei disturbi d'ansia iniziò a includere i disturbi di panico, le fobie, il disturbo d'ansia generalizzato e il disturbo da stress post traumatico. La classificazione del disturbo d'ansia generalizzato rimase insoddisfacente fino al DSM-IV (1994), ma oggi è accolta favorevolmente da epidemiologi e clinici psicofarmacologi per il suo progresso rispetto alle categorizzazioni precedenti, considerando il carico sociale, occupazionale ed economico associato e l'aumento della prevalenza.

La crescente conoscenza dei circuiti neuronali sottostanti l'ansia, stress, panico, ossessioni e compulsioni ha influenzato la classificazione attuale, raggruppando i disturbi in tre spettri: ansia, disturbi ossessivo-compulsivi e i disturbi correlati al trauma e allo stress.

Infine, il mutismo selettivo e i disturbi d'ansia da separazione, precedentemente inclusi coi disturbi dell'infanzia, sono stati inclusi tra gli altri disturbi d'ansia.¹⁷

1.4 Classificazione dei disturbi d'ansia

I principali sistemi di classificazione dei disturbi d'ansia sono quelli adottati dal DSM-5 TR (Manuale Statistico e Diagnostico dei Disturbi Mentali), uno dei testi cardine di riferimento per i disturbi mentali e psicopatologici e l'undicesima edizione dell'ICD (International Classification of Diseases), standard di classificazione delle malattie e dei problemi correlati stilata dall'OMS.

L'ansia viene definita sulla base di una serie di sintomi chiave, in particolare il DSM-5-TR li divide nelle seguenti categorie (Figura 3):¹

1.4.1 Disturbo d'ansia generalizzato (DAG)

È caratterizzato da ansia e apprensioni eccessive rispetto a numerosi aspetti della vita con durata superiore ai sei mesi. Il soggetto riporta delle difficoltà a controllare le sue preoccupazioni, a tal punto che queste interferiscono con l'attenzione delle attività che esso svolge.

Gli adulti con ansia generalizzata spesso si preoccupano delle circostanze quotidiane, come le responsabilità lavorative, la salute, le finanze, i familiari.

In aggiunta, chi ne soffre riporta anche sintomi fisici, tra cui irrequietezza, nervosismo, senso di affaticamento costante, difficoltà di concentrazione, irritabilità, tensione muscolare e disturbi del sonno.

È comune in questi individui anche lo sviluppo di sintomi somatici quali sudorazione, nausea, diarrea, mentre sintomi legati all'iperattivazione del sistema autonomo (ad esempio aumento della frequenza cardiaca, respiro affannoso) sono meno comuni rispetto a quanto non si manifestino in altri disturbi d'ansia.

Altri sintomi che possono essere associate a questa condizione possono essere l'emicrania, piuttosto che la sindrome del colon irritabile.^{18,19}

1.4.2 Disturbo d'ansia sociale (SAD)

Descritto come paura persistente e irrazionale con desiderio di evitare tutte le situazioni che possono esporre al giudizio degli altri. Si ha la sensazione di essere costantemente giudicati negativamente degli altri, imbarazzati, umiliati, rifiutati. Gli eventi che possono scatenarlo riguardano principalmente interazioni sociali quali incontrare e parlare ad estranei, parlare al telefono, essere osservati mentre si mangia o beve, dover esporsi e performare davanti ad altre persone.

Gli individui che soffrono di ansia sociale possono essere poco assertivi ed eccessivamente sottomessi, oppure avere comportamenti di controllo nelle conversazioni. Alcuni tratti comuni sono la postura corporea rigida, evitare il contatto visivo e parlare a voce molto bassa; la risposta fisica più distintiva del disturbo è quella di arrossire. Spesso, gli individui che ne soffrono sono timidi e riservati, e questo ha risvolti nelle scelte di vita, ad esempio il lavoro. Negli anziani, in aggiunta,

l'ansia sociale può esacerbare i sintomi di alcune condizioni mediche, con peggioramento nei tremori o della tachicardia.^{20,21}

1.4.3 Disturbo di attacchi di panico (DAP)

Si manifesta come attacchi ripetuti e ricorrenti di panico, di conseguenza il soggetto presenta la costante preoccupazione che gli attacchi si ripresentino, e tende quindi a riadattare il suo comportamento in risposta a questi ultimi.

Gli attacchi di panico si definiscono come improvvisi e bruschi aumenti di paura e malessere che raggiungono il culmine in qualche minuto accompagnati da sintomi fisici e /o cognitivi, quali palpitazioni, tachicardia, sudorazione, dolori toracici, dolori addominali, nausea, brividi o vampate di calore, paura di morire.

Gli attacchi di panico possono essere attesi, in risposta a qualcosa che normalmente spaventa, oppure inattesi, quando accadono per nessuna ragione apparente.

In aggiunta, questi individui tendono ad avere preoccupazioni relative allo stato di salute, ma anche rispetto alla loro abilità di completare gli impegni quotidiani o a reggere lo stress quotidiano. Non è raro l'uso di sostanze stupefacenti per controllare gli attacchi, così come la messa in atto di comportamenti esagerati.

Gli attacchi di panico possono essere compresenti in contesti di altri disturbi quali disturbi d'ansia, disturbi depressivi, disturbi psicotici, disturbo da stress post-traumatico, e sono marker e fattori prognostici per valutare la severità della diagnosi e del corso della patologia.²²⁻²⁴

1.4.4 Disturbo d'ansia da separazione

Gli individui che ne soffrono sono ansiosi quando si tratta di separazione dalle figure di attaccamento e da luoghi familiari, fino ad arrivare ad un livello inappropriato ed eccessivo. C'è la costante paura che queste figure siano in pericolo o che si facciano del male, di eventi che portino alla perdita o alla separazione da queste persone e il rifiuto di distaccarsi da queste, fino allo sfociare in incubi e sintomi fisici di angoscia.

Nella maggior parte dei casi i sintomi si sviluppano nell'infanzia, anche se possono presentarsi durante l'età adulta e in assenza di storia clinica di ansia di separazione nell'infanzia.

Quando esposto a situazioni di distacco, chi ne soffre manifesta ritiro sociale, apatia, tristezza, difficoltà di concentrazione.

I bambini sviluppano diverse tipologie di paure, nostalgia di casa e malessere quando lontani da casa, isolamento da tutti gli ambiti sociali, rabbia e aggressività e vengono descritti come esigenti, invadenti, bisognosi di attenzioni costanti.

Per quanto riguarda gli adulti, invece, tendono a telefonare e mandare messaggi ripetutamente alle figure di attaccamento, a controllarne la posizione. Questo comportamento eccessivamente esigente nei confronti dei membri della famiglia porta spesso a conflitti all'interno del nucleo familiare.^{25,26}

1.4.5 Mutismo selettivo

È caratterizzato dall'incapacità di parlare e mutismo legato solo a specifiche situazioni, in particolare sono coinvolte le interazioni sociali in cui viene richiesto di parlare ed esporsi, anche se il soggetto non presenta problemi nel dialogo in altre situazioni. Chi ne soffre, in particolare i bambini, non ha nessun tipo di problema nel dialogo in ambienti familiari e coi membri della famiglia coi quali ha un rapporto più stretto, ma si rifiuta di parlare in altre situazioni, ad esempio a scuola o con persone meno conosciute. Questo mutismo può interferire con la quotidianità, in quanto compromette la comunicazione sociale. Questo può accadere anche con gli ambiti accademici ed occupazionali, anche se chi ne soffre a volte usa la comunicazione non verbale (scrivere, indicare).

Le manifestazioni associate a questo disturbo possono comprendere, oltre all'ansia, eccessiva timidezza, paura dell'imbarazzo sociale, isolamento sociale, eccessivo attaccamento alle figure di riferimento, tratti compulsivi, negativismo, rabbia e comportamento oppositivo.^{27,28}

1.4.6 Fobie specifiche

Gli individui che ne soffrono temono particolari oggetti o situazioni, fino ad avere un comportamento evitante. Paura, ansia ed evitamento sono quasi sempre legate ad una situazione "fobica", fino ad un livello persistente e smisurato rispetto all'effettivo rischio a cui si va incontro.

Spesso queste fobie si sviluppano in seguito ad un evento traumatico (ad esempio venire attaccati da un serpente, rimanere bloccati in ascensore), o per aver visto altre persone andare incontro all'evento traumatico (ad esempio vedere qualcuno annegare), in seguito ad improvvisi attacchi di panico nelle situazioni temute oppure come conseguenza ad un'eccessiva esposizione alle informazioni, ad esempio l'ampia copertura mediatica riguardo uno specifico argomento di cronaca.

Le persone con fobie specifiche tendono a sviluppare un aumento della stimolazione fisiologica in previsione o quando esposte alla condizione fobica, tuttavia, la risposta individuale varia.

In alcuni casi si manifesta come un aumento dell'attivazione del sistema nervoso simpatico, in altri una risposta sincopale vasovagale caratterizzata da un breve aumento della frequenza cardiaca accompagnato da un innalzamento della pressione sanguigna, seguito da una diminuzione di entrambe.

Tipi di fobie specifiche sono quella degli animali come ragni (aracnofobia), serpenti (ofidiofobia), riguardanti l'ambiente come l'altezza (acrofobia) o la paura dei piccoli spazi (claustrofobia), sangue (emofobia), vomito (emetofobia).^{29,30}

1.4.7 Agorafobia

Gli individui che ne soffrono sono ansiosi in diverse situazioni, ma per essere diagnosticata richiede la presenza dei sintomi in almeno due delle seguenti situazioni: l'uso dei trasporti pubblici, stare in spazi aperti, stare in spazi chiusi, stare in coda o in mezzo alla folla, stare da soli fuori casa in altre situazioni.

La paura di questi eventi è legata al fatto di sviluppare attacchi di panico o altri sintomi debilitanti ed imbarazzanti e, in relazione a questi, di non poter ricevere aiuto o fuggire. Di conseguenza si tende ad evitare queste situazioni o a richiedere la presenza di un accompagnatore, fino ad arrivare, nelle forme più severe a chiudersi in casa e a dipendere completamente dagli altri per soddisfare anche bisogni di base.

Si può tradurre anche in sintomi depressivi, demoralizzazione e può portare l'individuo a fare uso di alcol o di farmaci sedativi come forma inopportuna di auto-medicazione.^{22,23}

1.4.8 Altri tipi di disturbi

Anche se storicamente erano tutti considerati nella stessa categoria, secondo il DMS-V disturbi d'ansia si considerano separatamente dai disturbi ossessivo-compulsivi, dai disturbi post-traumatici³¹ o legati a situazioni stressanti (compreso lo stress post-traumatico), sebbene alcuni farmaci usati per i disturbi d'ansia e che abbiano come bersaglio il recettore GABA, siano comunque approvati per la terapia dei disturbi ossessivo-compulsivi.

Con DISTURBO OSSESSIVO-COMPULSIVO (DOC) si intende una condizione caratterizzata dalla presenza di ossessioni e/o compulsioni, dove, con ossessioni si intende la presenza di pensieri ricorrenti e fissi, con la sperimentazione di immagini e impulsi che vengono vissuti come intrusivi e indesiderati mentre le compulsioni sono comportamenti ripetitivi o atti mentali che l'individuo si sente obbligato a compiere in risposta a un'ossessione o secondo regole che devono essere applicate rigidamente. Queste azioni sono solitamente svolte in modo ripetuto e portano in qualche modo a ridurre l'ansia e le preoccupazioni legate all'ossessione.³²

Un'altra caratteristica legata a questi disturbi è il compimento di comportamenti ripetitivi legati al corpo umano, ad esempio tirarsi i capelli, lavarsi le mani, strapparsi la pelle, e, di conseguenza, da tentativi ripetuti per cercare di limitare o eliminare queste azioni.³³

Il DISTURBO DA STRESS POST-TRAUMATICO (PTSD) fa parte dei disturbi correlati allo stress e ad eventi traumatici, i quali, oltre a questo includono il disturbo reattivo dell'attaccamento, il disturbo dell'impegno sociale disinibito, il disturbo da stress acuto, i disturbi dell'adattamento e il disturbo da lutto prolungato.

Sono tutti legati ad una risposta ad un evento traumatico o stressante, anche se la risposta psicologica è variabile. Se in alcuni individui possiamo osservare una risposta ansiogena o comunque correlata alla paura, in molti altri si ha un fenotipo in cui le caratteristiche cliniche predominanti sono legate a sintomi disforici e anedonici, attraverso la manifestazione di rabbia e aggressività, fino ad arrivare a condotte di tipo dissociativo.³⁴

Succede spesso che nel soggetto il quadro clinico comprenda una combinazione dei sintomi sopra elencati, motivo per cui vengono trattati con gli stessi farmaci usati nel trattamento dei disturbi d'ansia.^{33,35}

Gli individui che soffrono d'ansia sono più soggetti a sperimentare pensieri suicidi, così come tentativi di suicidio e morte per suicidio dei soggetti che non ne soffrono. In particolare, i disturbi di panico, disturbi d'ansia generalizzati e le fobie specifiche sono stati identificati come i disturbi d'ansia maggiormente correlati con pensieri suicidi, fino ad arrivare a tentativi di suicidio.^{33,36}

Oltre a queste classi, possiamo considerare anche i disturbi d'ansia indotti da sostanze, i quali includono stati d'ansia legati all'assunzione di farmaci e sostanze, così come all'intossicazione o all'astinenza.

Se invece legati ad altre condizioni mediche, i sintomi di questi disturbi non sono altro che conseguenze fisiologiche della stessa condizione.

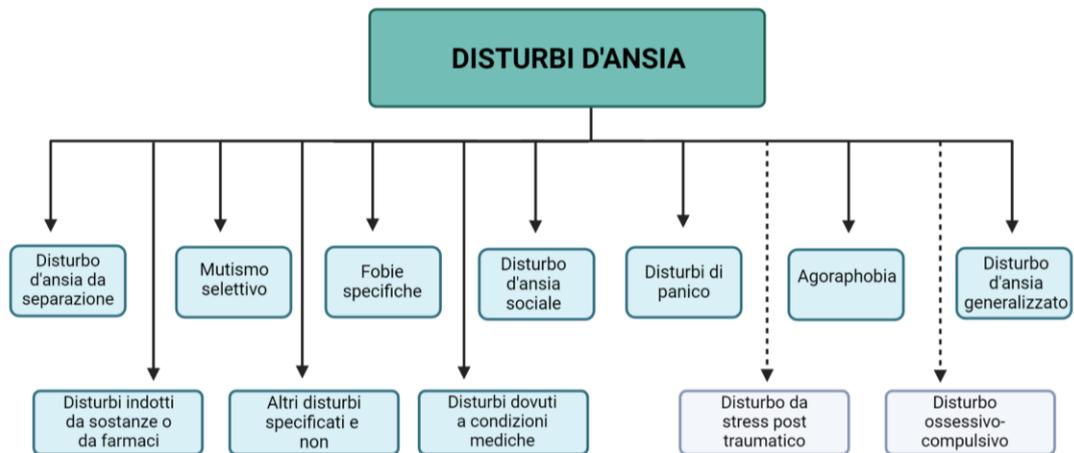


Figura 3: classificazione dei disturbi d'ansia. Fonte: creato con Biorender

1.5 Aspetti clinici

L'ansia è una sindrome caratterizzata da iperattività del sistema nervoso autonomo che determina effetti psicologici (sempre presenti) e somatici autonomici. Tali effetti, in questo caso interferiscono con la normale attività del soggetto.

Nello specifico, tra i sintomi a livello psicologico si possono manifestare:

- Umore ansioso, che comprende ansia e irritabilità, aspettative negative;
- Facile affaticabilità;
- Tensione muscolare con tremori, agitazione, irrequietezza, incapacità di rilassarsi, lacrimazione;
- Difficoltà a livello intellettuale (bassa concentrazione e memoria scarsa);
- Disturbi del sonno (insonnia, sonno intermittente, incubi, sensazione di non essere riposati al risveglio);
- Depersonalizzazione e derealizzazione;
- Paure e fobie.

Talvolta questi sintomi sono concomitanti con quelli dei disturbi depressivi, i quali si manifestano con umore depresso, anedonia, sbalzi d'umore frequenti, instabilità.

Gli effetti somatici ed autonomici, invece, comprendono:

- Aumento della pressione arteriosa;
- Disturbi cardiovascolari come tachicardia e dolore al petto;
- Respirazione irregolare, respiro corto, sensazione di soffocamento;
- Diminuzione del flusso salivare, difficoltà a deglutire, secchezza della gola e del naso;
- Disturbi gastroenterologici: dolore addominale, flatulenza, bruciore di stomaco, nausea, vomito, stipsi, diarrea;
- Aumento della sudorazione;
- Dolori muscolari somatici: spasmi, tensione, bruxismo, voce tremante, aumento del tono muscolare;
- Disturbi urogenitali: minzione frequente, amenorrea, frigidità, eiaculazione precoce, bassa libido, impotenza;
- Disturbi autonomici: vertigini, svenimento, sudorazione, vampate di calore e vampate fredde;
- Disturbi sensoriali somatici: tinnito, visione ridotta, rossore o pallore, cefalea tensiva.^{37,38}

Questi sintomi sono correlati ad una modificazione dei sistemi neurotrasmettitoriali del SNC. Le vie afferenti del circuito ansia-paura innescano una risposta autonoma, che coinvolge il sistema simpatico e parasimpatico.

L'attivazione simpatica, mediata dalla stimolazione dell'ipotalamo da parte dell'amigdala e del locus coeruleus, determina l'aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, sudorazione, piloerezione e dilatazione pupillare.

Al contrario, i sintomi viscerali quali disturbi gastro-intestinali e genito-urinari sono legati all'attivazione parasimpatica, le cui principali proiezioni sono rappresentate dal nervo vago e il nervo splancnico, mediata dal talamo, dall'ipotalamo, dal nucleo paraventricolare, amigdala e locus coeruleus.³⁹

1.6 Comorbidità

I sintomi dei disturbi d'ansia sono generalmente non caratteristici al punto da permettere diagnosi certa e la comorbidità è importante: tra il 48 e il 68% degli adulti con un disturbo d'ansia rientra nei criteri per esserne diagnosticati con un altro in concomitanza.⁴⁰

L'ansia patologica, inoltre si manifesta in molte malattie mentali e somatiche, oltre agli stessi disturbi d'ansia, motivo per cui per i pazienti che la presentano deve essere fatta una valutazione psichiatrica ma anche somatica per valutare se questi sintomi riflettono altre patologie piuttosto che gli effetti di uso di sostanze o di farmaci.

Anche se ansia e depressione sono considerate due entità distinte, la comorbidità è così importante da aver coniato il termine "depressione ansiosa"; la prevalenza nel corso della vita è tra il 20 e il 70%. Ansia e depressione condividono sintomi clinici e le cause a causa di pleiotropia genica, oltre a condividere meccanismi psicologici, sociali e neurobiologici. La comorbidità tra queste due patologie può aumentare la compromissione di chi ne soffre, con sintomi più gravi, maggior rischio di suicidio, maggiore disabilità, resistenza ai trattamenti e si riflette in problematiche fisiche e psicologiche, compromettendo il funzionamento sociale e lavorativo^{41,42}.

I disturbi indotti dall'alcol sono altresì coesistenti con l'ansia, anche se in minore entità rispetto alla depressione: la prevalenza di abuso di alcol o di sostanze è circa del 16,5% nel periodo di 12 mesi in pazienti che soffrono di almeno uno dei disturbi d'ansia.⁴³

Altre comorbidità evidenti sono quelle con il disturbo di personalità, il disturbo bipolare, il disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo da stress post traumatico e la psicosi.³⁶

Sono molteplici le condizioni mediche somatiche con alta associazione con l'ansia, in cui questa sembrerebbe esacerbare i sintomi già presenti; tra queste troviamo malattie cardiovascolari, neoplasie, malattie respiratorie, muscoloscheletriche e patologie del tratto gastrointestinale. La comorbidità compromette negativamente la qualità della vita, aderenza al trattamento, prognosi e i costi dei trattamenti.¹

I sintomi di ansia e depressione sono cardinali per gli individui con fibromialgia, una patologia neurologica cronica caratterizzata da dolore muscoloscheletrico e debolezza, con sintomi secondari quali stanchezza, compromissione della memoria e disturbi gastrointestinali, che vengono esacerbati dall'ansia. In particolare, il dolore viene percepito in maniera più severa, riducendo le attività quotidiane.⁴⁴

Ricerche epidemiologiche hanno dimostrato che l'ansia ha più del doppio di probabilità di svilupparsi in pazienti con epilessia, riducendo così la qualità della vita. In questa patologia sintomi dell'ansia si presentano come parte dell'aura o come inizio della crisi.⁴⁵

L'ansia clinica è stata diagnosticata in più del 40% dei pazienti diabetici, portando ad un peggioramento del controllo dei livelli glicemici, in quanto questo interferisce con l'aderenza al trattamento (ad esempio a causa della paura delle iniezioni). Inoltre, molto spesso i sintomi di ansia e diabete si sovrappongono e sono associati ad un malessere maggiore, peggioramento della patologia e dell'onere sull'assistenza sanitaria. Ad esempio, sensazioni di formicolio e intorpidimento alle estremità sono un sintomo comune ai disturbi di panico e al diabete, così come l'ipoglicemia può portare a tremori, sudorazione e battito cardiaco accelerato. I pazienti con comorbidità con le fobie hanno una maggiore probabilità di avere complicazioni cardiovascolari e di non rispettare la terapia con l'insulina, risultando in livelli di glicemia superiori alla dose raccomandata.^{46,47}

Disturbi gastrointestinali e dell'esofago sono comunemente riportati in pazienti che soffrono di ansia, soprattutto di DAG e attacchi di panico. Se storicamente i modelli medici e psicologici trattavano indipendentemente i sintomi gastrointestinali, studi recenti hanno trovato una spiegazione tramite l'asse intestino-cervello; i fattori di stress e l'ansia, infatti, sembrerebbero impattare negativamente il microbioma gastrointestinale ed accentuare vulnerabilità biologiche già esistenti.⁴⁸

Alcuni esempi sono la sindrome dell'intestino irritabile o la malattia da reflusso gastroesofageo, in cui è stato osservato che lo stress e la risposta endocrina al CRF (fattore di rilascio delle corticotropine) aumentano le secrezioni, l'ipersensibilità intestinale, ipervigilanza e infiammazione, la quale a sua volta riduce l'attivazione immunitaria e porta ad un'aumentata percezione del dolore.⁴⁹

Più dell'80% di chi soffre di attacchi di panico lamenta di sintomi fisici quali dolore al petto, tachicardia o dispnea.

L'interazione tra stress psicologico e attivazione del sistema cardiovascolare è stata oggetto di studio per molto tempo; disfunzioni del sistema nervoso autonomo e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene sono implementate sia nell'ansia che nella depressione, aumentando la vulnerabilità a

livello cardiovascolare ed eventi quali infarti, ipertensione e malattie coronariche. Studi condotti successivamente mostrano un'associazione bidirezionale delle patologie cardiovascolari aumentando la suscettibilità a futuri disturbi d'ansia e viceversa. Nelle malattie cardiache sintomi quali il dolore al petto e le palpitazioni sono sovrapponibili a sintomi presentati negli attacchi di panico.^{50,51}

Il dolore toracico non cardiaco (NCCP, non cardiac chest pain) è percepito come una sensazione di pressione, costrizione o bruciore sottosternale che si irradia alla colonna vertebrale, al collo, al braccio sinistro o alla mandibola, ed è difficile da distinguere da quello maligno. Ricerche hanno ipotizzato che nei pazienti che ne soffrono sia presente una sensibilità delle sensazioni corporee inaccurata o un'iper-vigilanza nei confronti delle sensazioni somatiche che giocano un ruolo importante nello sviluppo di ansia e che portano ad una preoccupazione eccessiva nei confronti dello stato di salute.⁵²

Il disturbo di panico, insieme al DAG e alle fobie, inoltre, è fortemente associato con l'asma, fenomeno dovuto alla natura preoccupante della condizione, che comporta dispnea estrema, senso di soffocamento e costrizione toracica, e porta quindi ad un'amplificazione dei sintomi. Inoltre, forti emozioni negative e lo stress contribuiscono alla broncocostrizione e infiammazione delle vie aeree, peggiorando la patologia asmatica.^{49,53,54}

È stata trovata comorbidità anche con alcune tipologie tumorali, tra cui il feocromocitoma, tumore della midollare del surrene, che si manifesta con sintomi sovrapponibili a quelli dei disturbi d'ansia, tra cui palpitazioni, cefalea, ipertensione, attacchi di panico e diaforesi.³¹ È stato osservato, in aggiunta, che in particolare per tumori come il coloretale, prostatico, pancreatico, esofageo e leucemia, i pazienti con alti punteggi di ansia e depressione hanno una prognosi peggiore e minore aspettativa di vita, indicando la necessità di un intervento psicologico.

Un'ulteriore questione è quella della cosiddetta "comorbidità sequenziale", termine che indica l'aumentato rischio, per i pazienti che già soffrono di un disturbo d'ansia, di svilupparne altri, o altri disturbi mentali col passare del tempo. Ad esempio, per i bambini che soffrono di ansia da separazione, la probabilità di sviluppare disturbi di panico nel corso della vita è tre volte tanto rispetto a bambini che non ne soffrono.^{49,55}

CAPITOLO 2. IMPATTO DEL COVID 19 SUI DISTURBI D'ANSIA

2.1 Epidemiologia durante la pandemia

Nella società moderna, i disturbi d'ansia rappresentano una sfida sempre più diffusa a cui vanno incontro professionisti sanitari e psicoterapeuti.

Di impatto fondamentale è stata in particolare la pandemia di Coronavirus (COVID-19): sintomi respiratori severi, l'alto tasso di mortalità e la trasmissibilità rapidissima sono stati fortemente associati ad un aumento di rischio di problemi fisici, neurologici e di salute mentale a livello mondiale. Questo malessere psicofisico, tuttavia, non si è risolto col rientrare dell'emergenza pandemica, ma ha influenzato e continua tutt'ora a farlo.

Una metanalisi suggerisce il fatto che, durante la pandemia di COVID-19, la prevalenza dei disturbi d'ansia sia notevolmente aumentata, con un circa 25% di adulti che hanno riportato sintomi dell'ansia tra il 2019 e l'inizio della pandemia. Se nel 2019 la prevalenza globale era di circa 300 milioni di persone (3.825 casi su 100.000), questi numeri sono aumentati significativamente nel 2020, fino ad arrivare a circa 374 milioni (4.802 su 100.000), raggiungendo una prevalenza del 47%.⁵⁶

Tra i pazienti a cui è stato diagnosticato il COVID-19, si stima che circa il 33% abbia manifestato disturbi neurologici e depressivi. In particolare, i pazienti ricoverati in terapia intensiva hanno avuto un rischio più elevato di sviluppare disturbi mentali, tra cui l'ansia nel 17% dei casi.³⁷

Osservando più nello specifico i dati pre e durante pandemia, in realtà le metanalisi e reviews suggeriscono che l'aumento così elevato dei casi è legato solo ai mesi successivi lo scoppio della pandemia. Se si osservano, infatti, i dati riguardanti l'intera durata della pandemia, l'aumento dei casi non è statisticamente significativo, con solo un piccolo aumento, ma eterogeneo, dei casi auto-riferiti dei sintomi dell'ansia, legato alla diminuzione dei tassi di infezione e alla riduzione delle restrizioni sociali. Nemmeno la prevalenza dell'ansia moderata e severa stratificata per età e sesso risulta avere delle differenze significative.⁵⁷

È possibile quindi che molti individui non siano stati interessati a lungo termine, e che l'iniziale aumento nei sintomi depressivi rifletta cambiamenti a breve termine e che abbiano sviluppato atteggiamenti di resilienza e di resistenza allo stress mentre la pandemia progrediva.

Un'ulteriore possibile spiegazione è che i livelli di ansia siano diminuiti in seguito all'approvazione dei piani vaccinali. È stato dimostrato infatti che le persone ansiose non presentavano riluttanza nei confronti della vaccinazione, ma anzi era vista come un modo per ridurre la paura di contagio e per proteggersi.^{58,59}

2.2 Popolazione a rischio

Il genere femminile ha avuto un incremento nella prevalenza molto maggiore rispetto a quello maschile, con una prevalenza di 1332 casi su 100.000, rispetto a 625 sui 100.000, così come lo ha avuto la popolazione più giovane rispetto a quella anziana. (Figura 4) ⁶⁰

L'aumento maggiore della prevalenza dei disturbi tra le donne rispetto agli uomini, che ha portato ad una differenza ancora più marcata rispetto alla situazione pre-pandemia, è legato ad una maggiore suscettibilità sociale ed economica. Questo si spiega con le responsabilità aggiuntive di cura e domestiche, conseguenti alle chiusure delle scuole, ma anche le responsabilità dei familiari malati che tendono a ricadere maggiormente sulle donne. Durante la pandemia, le donne erano più propense a subire penalizzazioni economiche a causa di salari più bassi, minori risparmi e posti di lavoro più precari rispetto ai colleghi maschi. Inoltre, è più probabile che siano vittime di violenza domestica.

L'aumento maggiore della prevalenza tra i giovani, si può allo stesso modo spiegare con la chiusura delle scuole e le più ampie restrizioni sociali in atto, che hanno ridotto la possibilità di aggregazione, compromettendo la capacità di apprendere e di interagire coi coetanei in un'età cruciale per lo sviluppo, in cui le interazioni sociali sono fondamentali. Un'ulteriore causa sembrerebbe essere una maggiore esposizione ai social media, la quale porta a disinformazione ed un'esposizione diretta ad un "trauma" di massa. Sia la difficoltà ad ottenere informazioni accurate, che il sovraccarico delle informazioni sui media possono portare a sovrastimare i pericoli. ^{60,61}

In altri studi, d'altro canto, le persone anziane (>50 anni) hanno dimostrato di essere maggiormente a rischio di sviluppare disagi mentali, possibilmente a causa della solitudine, mancanza di attività fisica e l'invecchiamento. Durante la pandemia, i problemi nella mobilità hanno impedito agli anziani di accedere a luoghi per loro fondamentali soprattutto per l'assistenza sanitaria. Inoltre, è risultato difficile accedere ai trattamenti necessari, ai farmaci e le cure mediche di routine. L'incongruità tra questi studi è legata a etnie e metodi di valutazione diversi. ⁶²

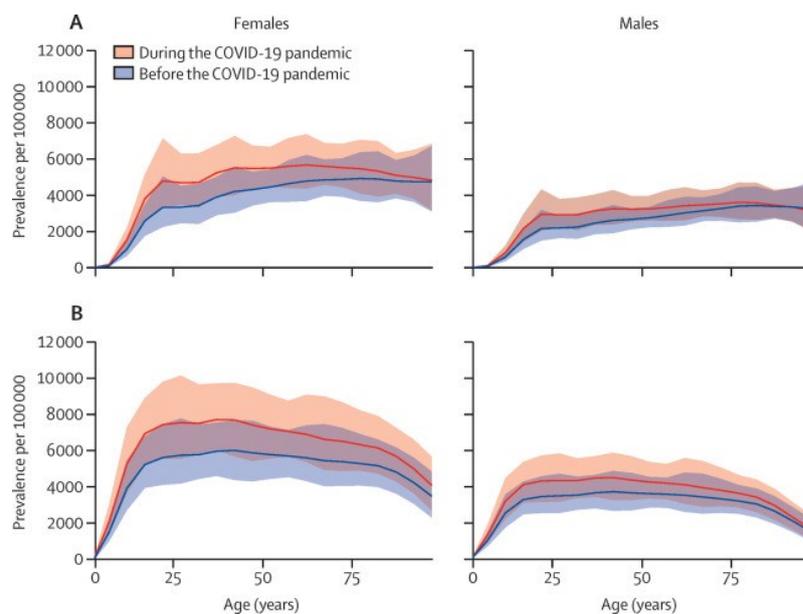


Figura 4: prevalenza globale del disturbo depressivo maggiore (A) e dei disturbi d'ansia (B) prima e dopo il COVID-19, aggiustata per età e sesso ⁶⁰

Persone con condizioni somatiche preesistenti rappresentano un altro gruppo vulnerabile all'impatto della pandemia; queste comprendono pazienti con epilessia, sclerosi multipla o patologie cardiometaboliche, così come quelli con comorbidità multiple. Allo stesso modo, individui con disturbi mentali preesistenti hanno un rischio aumentato di svilupparne altri in seguito allo stress della pandemia, dovuto a fattori di stress, vulnerabilità ambientali ma anche a discontinuità nell'assistenza sanitaria mentale. La paura di contrarre il virus e le paure ad essa correlate sono maggiormente percepite in individui suscettibili a sovrastimare le minacce, con un senso di responsabilità esagerato, intolleranze all'incertezza e con un'eccessiva rilevanza attribuita ai pensieri e al loro controllo.⁶¹

In aggiunta a fattori demografici, anche fattori socioeconomici influenzano la prevalenza dei disturbi d'ansia e depressione. Tra questi troviamo i livelli di educazione: livelli più alti hanno dimostrato essere protettivi contro i disturbi mentali. Un altro fattore è il luogo di residenza: i cittadini di zone rurali hanno livelli maggiori di ansia, conseguenti a maggiore esposizione ai social media, minori livelli di sicurezza economica e condizioni sanitarie più precarie. Ciononostante, anche i residenti urbani sono ad alto rischio di svilupparne i sintomi, ma questo sembra essere legato ad una maggior probabilità di contrarre il virus.

La prevalenza è altresì maggiore in alcune professioni, tra cui gli operatori sanitari in prima linea e i lavoratori a contatto col pubblico a causa di una maggiore esposizione a persone infette.

Oltre alla patologia in sé, la popolazione ha sperimentato disagi psicologici dovuti alle politiche di distanziamento sociale, lockdown obbligatorio con la chiusura di scuole ed attività lavorative,

diminuzione dell'attività economica, le priorità governative ed altri fattori psicosociali, i quali hanno contribuito ad un aumento significativo della prevalenza di depressione ed ansia.⁶³

2.3 Problematiche sociali

Se prima dell'avvento della pandemia di COVID-19, il disturbo depressivo maggiore e i disturbi d'ansia erano tra le principali cause di carico sanitario a livello globale, questa ha contribuito a peggiorare la situazione, con un sistema di salute mentale sottodimensionato e disorganizzato, oltre a condurre a conseguenze sociali ed economiche a lungo termine.

Le strategie per ridurre la diffusione del SARS-COV-2 hanno reso più difficile ottenere farmaci, frequentare strutture mediche e ricevere cure di persona, con servizi ambulatoriali e ospedalieri ridotti e risorse ridirette per trattare i pazienti affetti da COVID-19.

In altri contesti, le persone sono diventate meno propense a cercare cure per la salute mentale per paura di contrarre il virus.

Durante la pandemia si è sviluppato un aumento dell'uso dei servizi sanitari online e altre forme di assistenza sanitaria virtuale tra cui i servizi di psicologia, che ha facilitato l'accesso alle cure sanitarie per alcuni pazienti, mentre per altri che non avevano accesso a una tecnologia adeguata questo accesso è stato ridotto, portando ad ulteriore ansia e frustrazione

Per questo motivo è sorta una maggior urgenza per il governo di rafforzare i sistemi di salute mentale, con l'ulteriore priorità di integrare una risposta di salute mentale nel piano di recupero dal COVID-19.⁶⁴

2.4 Potenziali meccanismi neuropsichiatrici correlati con Covid-19 e disturbi mentali

Considerando l'alta prevalenza di questi disturbi durante la pandemia di COVID-19, le ricerche si sono focalizzate, oltre a considerare i fattori sociali, a identificare i meccanismi associati queste patologie, allo scopo di migliorare diagnosi e trattamento. Studi precedenti riguardanti infezioni virali, hanno evidenziato che la patologia può causare una seria sofferenza psicologica durante la fase acuta ma anche a lungo termine. Ad esempio, il 64% dei sopravvissuti ha continuato a manifestare disturbi psicologici anche un anno dopo l'infezione, con sintomi d'ansia presenti già nelle fasi iniziali della malattia.⁶⁵

La condizione di persistenza dei sintomi da COVID-19 anche dopo la fase acuta viene chiamata PACS (post-acute COVID syndrome) o long COVID ed include disturbi neuropsichiatrici, tra cui appunto sintomi d'ansia. Per essere definita tale i sintomi devono durare dalle 4 alle 12 settimane, o protrarsi per più di 12 settimane, senza essere spiegati da altre condizioni mediche.⁶⁶

L'impatto neuropsichiatrico dipende dalla gravità dell'infezione ed è molto eterogeneo. Varia da un'assenza di sintomi a sintomi psichiatrici più lievi come affaticamento, disturbi del sonno e

compromissione cognitiva. Questa consiste in persistenti deficit di memoria e disfunzioni esecutive, inclusi perdita di memoria a breve termine, problemi di concentrazione, difficoltà nel trovare le parole e difficoltà nella risoluzione dei problemi quotidiani, denominata “nebbia mentale”.

Un'altra possibile spiegazione per l'aumento dell'ansia potrebbe essere che molti sintomi del COVID-19 si sovrappongono ai sintomi somatici dell'ansia (cioè, mancanza di respiro, difficoltà respiratorie, mal di testa, costrizione toracica, tachicardia), portando a sentimenti di ansia e stress amplificati. Aumentati livelli, a loro volta sono associati ad ulteriori sintomi somatici come stanchezza, sintomi gastrointestinali e dimagrimento.⁶⁷

In particolare, l'ansia intensa e la paura di ammalarsi hanno portato ad una serie di sintomi di disagio mentale, tra cui mancanza di motivazione, anedonia e apatia, irritabilità ed aggressività.

2.4.1 Meccanismi neuronali

Sintomi neuropsichiatrici acuti tra i pazienti con COVID-19 sono stati correlati con alti livelli di marcatori infiammatori sierologici e coincidono con l'identificazione mediante tecniche di neuroimaging dell'attivazione immunitaria. Questi possono accompagnare l'infezione virale o seguire l'infezione dopo settimane e mesi in pazienti ricoverati.⁶⁸

Per capire il meccanismo neurale alla base è stata usata la risonanza magnetica funzionale (MRI), riscontrando che la funzione cerebrale e la struttura pre-pandemia sono fattori predittivi per la depressione e l'ansia. In particolare, sono state riscontrate strutture anomale della regione limbica: il ridotto spessore dell'insula prima della pandemia è predittivo di sintomi d'ansia più severi e le esperienze associate alla pandemia inducono cambiamenti volumetrici transienti nelle regioni cerebrali associate ad ansia e depressione. Basandosi su studi di neuroimaging funzionale (fMRI), è stata suggerita un'attivazione maggiore dell'insula anteriore in risposta a minacce imprevedibili e una maggiore intolleranza alle incertezze, predittori di un aumento degli effetti negativi legati alla pandemia e un metabolismo prefrontale, insulare e sottocorticale persistente in pazienti COVID-19 con sintomi ansioso-depressivi. Altri studi di neuroimaging hanno riportato anomalie nella microstruttura e alterazioni funzionali nello specifico nell'ippocampo, regione cruciale per la formazione della memoria e per la regolazione dell'ansia, umore e risposte allo stress.

Un altro possibile meccanismo neurale che potrebbe spiegare questi disturbi è il connettoma funzionale, ossia la rete di connessioni funzionali tra diverse aree del cervello per svolgere funzioni cognitive ed emotive. È stato riscontrato che una connettività più debole tra la rete di controllo esecutivo e quella della salienza pre-pandemia poteva prevedere un successivo sviluppo di sintomi ansiosi. Se queste due reti (le aree che gestiscono il controllo esecutivo e quelle che identificano le minacce) non comunicassero bene tra loro, le persone potrebbero avere più difficoltà a gestire le situazioni stressanti.

2.4.2 Meccanismi neuroimmuni

La letteratura attuale suggerisce un'interazione tra neurocircuiti e neuroinfiammazione. La neuroinfiammazione, la rottura della barriera ematoencefalica, l'invasione di cellule immunitarie periferiche nel sistema nervoso centrale, alterazione della neurotrasmissione e disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e l'attivazione delle microglia sono coinvolte nel processo neuro immune dello sviluppo di ansia e depressione.

Oltre all'infezione virale diretta, una risposta immunitaria indiretta all'infezione virale potrebbe aver un ruolo equivalente nello sviluppo dei sintomi mentali durante la pandemia, attraverso l'innescò di una tempesta di citochine che induce una serie di risposte immunitarie. La produzione di citochine, chemochine ed altri mediatori dell'infiammazione aumenta localmente ma anche sistematicamente e può essere misurata nel fluido cerebrospinale dei pazienti. Ad esempio, un aumento dell'IL-6, dell'IL-1 β , IL-10 e INF- γ è associato a malattie psichiatriche. I processi di infiammazione sistemica conseguenti al virus possono ridurre la permeabilità della BEE, con la propagazione dell'infiammazione e dei danni neuronali a causa di monociti infetti, portando a sintomi neuropsichiatrici. Questo è conseguente al rilascio di citochine e ad un'attivazione della glia.⁶⁸

2.4.3 Meccanismi intestinali microbiologici

Infine, è importante sottolineare l'associazione tra microbiota intestinale e disturbi dell'umore. Sebbene l'estensione e i meccanismi di infiltrazione dell'epitelio intestinale da parte di SARS-COV-2 siano attualmente sconosciuti il recettore ACE2 è espresso nell'intestino. È stato osservato, durante la pandemia, un aumento di sintomi gastrointestinali, i quali erano associati a disfunzioni dell'asse cervello-intestino e disbiosi. Questi a loro volta possono peggiorare i sintomi depressivi e ansiosi, in quanto un'alterata flora intestinale porta a impatti negativi, tra cui attivazione dell'asse HPA e di cortisolo, circuiti neuronali, alterazione di neurotrasmettitori, produzione di citochine-pro infiammatorie.^{56,68}

2.5 Utilizzo dei farmaci ansiolitici durante la pandemia

Visto l'aumento dei sintomi d'ansia, è stato preso in analisi anche l'utilizzo dei farmaci durante la pandemia, in particolare focalizzandosi su ansiolitici e benzodiazepine per uso orale.

Per farlo è stata osservata l'analisi dei rapporti OsMed, l'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali dell'AIFA durante il periodo l'epidemia COVID-19, in particolare la fornitura di farmaci nei primi 5 mesi del 2020. Durante la pandemia di COVID-19, gli ansiolitici e gli ipnoinduttori benzodiazepinici per uso orale hanno registrato un notevole incremento negli approvvigionamenti da parte delle farmacie, posizionandosi al secondo posto subito dopo i prodotti a base di acido ascorbico. Un picco significativo è stato osservato nel mese di marzo 2020, coincidente con l'inizio del lockdown, seguito da una riduzione nei mesi di aprile e maggio. Tuttavia, la media degli

approvvigionamenti ha mantenuto un valore elevato, indicando un incremento persistente (Figura 5).

Anche in questo caso un monitoraggio dei consumi a lungo termine potrà suggerire l'eventuale impatto psicologico che il periodo pandemico ha avuto sulla popolazione, anche se, secondo il rapporto OsMed 2022, nella spesa per i farmaci di fascia C le benzodiazepine si confermano una delle classi a maggior spesa.⁶⁹

Categoria	Periodo PRE COVID-19				Periodo POST COVID-19				Confronto		
	Confezioni x 10.000 ab die			media pre	Confezioni x 10.000 ab die			media post	delta assoluto pre-post (*)	delta relativo pre-post	p-value
	dic-19	gen-20	feb-20		mar-20	apr-20	mag-20				
Ansiolitici	19,74	25,81	24,10	23,22	27,50	23,06	21,75	24,11	0,89	3,83	0,000
Idrossicloro-china	0,60	0,72	0,72	0,68	1,42	1,78	1,12	1,44	0,76	111,84	0,000
Vitamina D e analoghi	13,04	17,41	17,68	16,05	18,27	16,02	15,26	16,51	0,47	2,91	0,003
Acido ascorbico	0,11	0,14	0,23	0,16	0,59	0,04	0,02	0,21	0,05	34,12	0,001
FANS e antipiretici	0,10	0,15	0,16	0,14	0,13	0,05	0,05	0,08	-0,06	-42,67	0,000
Inibitori della fosfodiesterasi	2,62	3,09	2,67	2,79	1,92	1,37	1,96	1,75	-1,04	-37,38	0,000
Antipiretici	26,17	37,12	44,84	36,04	59,40	20,10	15,31	31,61	-4,44	-12,31	0,000
FANS	27,28	36,86	40,04	34,72	35,43	25,89	23,67	28,33	-6,39	-18,41	0,000

(*) in ordine decrescente di delta assoluto

Tabella 1: categorie di farmaci acquistati dalle farmacie pubbliche e private per acquisto privato, delta assoluto, delta relativo e p-value calcolato sul delta assoluto tra i consumi procapite die per 10.000 abitanti tra il periodo pre e post COVID-19⁶⁹

L'aumento dei disturbi d'ansia e depressivi durante la pandemia di COVID-19 ha avuto un impatto profondo nella vita delle persone, di conseguenza questi studi direzionano l'attenzione verso lo sviluppo di nuovi interventi per prevenire e trattare. Gli studi patogenetici, in aggiunta, hanno identificato potenziali biomarcatori per l'identificazione e diagnosi dei disturbi mentali. Ciononostante, esiste un'elevata eterogeneità nell'impatto mentale del COVID-19 e per avere dei dati più attendibili servono studi a lungo termine, in quanto questi disturbi richiedono più tempo per svilupparsi.⁷⁰

Inoltre, è importante sottolineare l'eterogeneità di questi studi, in quanto vengono usate delle metodologie diverse per misurare i sintomi dei disturbi d'ansia: in alcuni casi i disturbi mentali sono auto-riferiti, mentre in altri sono misurati attraverso questionari clinici, di conseguenza c'è una discrepanza tra tutti i casi dichiarati e i casi effettivamente clinici.⁶⁴

CAPITOLO 3. MECCANISMI PATOGENETICI DEI DISTURBI D'ANSIA

3.1 Eziologia dei disturbi d'ansia

I disturbi d'ansia sono tra i più complessi da caratterizzare. L'attuale concettualizzazione dell'eziologia dei disturbi d'ansia include un'interazione tra fattori psicosociali, ad esempio avvenimenti nell'infanzia, stress o traumi, fattori ambientali e una vulnerabilità genetica, la quale si manifesta in disfunzioni neurobiologiche e neuropsicologiche.

Il plasma rappresenta una fonte razionale per le misurazioni proteomiche e metabolomiche, in quanto è facilmente accessibile e diverse molecole provenienti dal cervello vengono trasportate attraverso la barriera ematoencefalica, raggiungendo la circolazione periferica. Tuttavia, trarre risultati dalla composizione neurochimica del plasma riguardo alla situazione nelle cellule cerebrali si rivela complesso.

La puntura lombare risulta essere un metodo invasivo e non riflette con precisione la neurochimica delle cellule cerebrali attraverso la composizione del liquido cerebrospinale (CSF). Ciononostante, l'utilizzo di queste risorse come misure di biomarcatori è altamente prezioso, con numerosi esempi in letteratura che suggeriscono possibili collegamenti tra il sistema nervoso centrale (CNS) e la periferia.⁷¹

Dal punto di vista di neurotrasmettitori, si pensa che i disturbi d'ansia siano causati da uno squilibrio tra i livelli di acido γ -aminobutirrico (GABA), neurotrasmettitore inibitorio e glutammato (Glu), neurotrasmettitore eccitatorio a livello centrale. Inoltre, nella patogenesi sembra inclusa una carenza di monoamine come la serotonina (5-HT) e la noradrenalina (NE) nelle sinapsi.

Tuttavia, i disturbi d'ansia non sono semplicemente dovuti alla carenza di un trasmettitore piuttosto che un altro, in quanto i circuiti governati da questi hanno interrelazioni estese, multipli meccanismi di feedback e strutture recettoriali complesse. Questa complessità aiuta a spiegare l'imprevedibile e talvolta paradossale risposta ai trattamenti.

Anche se la patogenesi esatta è ancora sconosciuta, si crede che l'insorgenza dei disturbi d'ansia sia associata a disfunzione di neurotrasmettitori, disfunzioni neuroendocrine e attivazione immuno-infiammatoria.

3.2 Vulnerabilità e fattori di rischio

Sono molteplici i fattori di rischio che promuovono lo sviluppo dell'ansia patologica a partire da un'ansia normale. Tra questi, alcuni aumentano il rischio di sviluppare qualsiasi tipo di disturbo d'ansia, altri solo alcuni.

La correlazione tra influenze genetiche ed ambientali è stata affrontata nei cosiddetti approcci ambiente-gene (G x E, ossia gene-environment), dove sono state trovate associazioni tra varianti geniche e fattori ambientali coinvolti nello sviluppo di questo tipo di disturbi. Questo modello rappresenta un passo cruciale per dare una spiegazione ai fattori di rischio, come ad esempio l'influenza dei genitori o esperienze di vita negative, indicando una vulnerabilità condivisa che può essere mediata da fattori come bias cognitivi, interpretando gli eventi in modo eccessivo rispetto alla minaccia. Recentemente è stato implementato un nuovo approccio, noto come modello G x E x C, che tiene in considerazione anche le strategie di coping (C), intese come strategie per affrontare determinate situazioni, nello studio della vulnerabilità.

Nel complesso, i risultati di questi studi sottolineano la natura complessa di questi disturbi e dei tratti correlati, coinvolgendo contributi provenienti da più ambiti che, a seconda della specifica combinazione, possono aumentare o ridurre la predisposizione alla patologia.^{12,72}

I principali fattori includono il sesso femminile e una storia familiare di disturbi d'ansia o depressivi. Come già accennato precedentemente, il sesso femminile ha un rischio di quasi il doppio di sviluppare l'ansia, differenza che si manifesta più evidentemente a partire dall'adolescenza.

Anche se i fattori genetici danno un grande contributo alla patogenesi dei disturbi d'ansia, allo stesso tempo non bastano a spiegarne tutti i casi.

I figli di individui che soffrono di almeno un disturbo hanno un rischio dalle due alle quattro volte maggiore di ammalarsi, con un'insorgenza precoce rispetto ai figli di individui che non soffrono d'ansia. In particolare, in questi individui il rischio aumenta nei confronti del DAG e dei disturbi di panico, anche per i figli di genitori che soffrono di depressione.

Questo rischio familiare riflette parzialmente dei fattori ereditari, anche se i loci specifici devono ancora essere del tutto identificati.

Tra i fattori di rischio, sicuramente si annoverano gli effetti di eventi stressanti sui risvolti dello sviluppo.

Già a livello prenatale e neonatale, ma anche alti livelli di ansia o depressione durante la gravidanza portano ad aumentati livelli di vulnerabilità per lo sviluppo degli stati d'ansia.

L'infanzia costituisce una "finestra di vulnerabilità" per lo sviluppo cerebrale, poiché è maggiormente sensibile agli effetti di influenze esterne nei circuiti che regolano il funzionamento cognitivo, emotivo e comportamentale dell'adulto, motivo per cui eventi avversi possono avere ricadute gravi e a lungo termine nei processi di sviluppo. Questo è correlato all'insorgenza precoce di questi disturbi.

È stato osservato, inoltre, come eventi avversi in giovane età possano prognosticare lo sviluppo di disturbi d'ansia; nello specifico il PTSD e in maniera minore altri disturbi quali PD, SAD e GAD sono fortemente associati con abuso fisico e sessuale, separazione dei genitori e maltrattamento emotivo.

Le avversità nella prima infanzia sono state associate ad un'iperreattività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, legata a sua volta alla compromissione della maturazione e del funzionamento cerebrale, in particolare di aree riguardanti il 'circuito della paura', tra cui amigdala, ippocampo e corteccia prefrontale e di conseguenza disturbi comportamentali e una capacità ridotta di affrontare lo stress.

Altri fattori di rischio precoci includono vulnerabilità a livello di temperamento, rapporti mal funzionali coi genitori (genitorialità iperprotettiva o troppo rigida) e ridotte relazioni tra pari. Inoltre, episodi stressanti della vita, quali difficoltà finanziarie, malattie croniche, traumi, lutti possono predire nei giovani sintomi d'ansia negli anni successivi.

Nonostante una storia di eventi traumatici, alcuni individui non sviluppano questi disturbi, e questo è associato a una serie di fattori correlati alla resilienza, che possono contrastare l'impatto degli stressori. Tra questi troviamo il supporto sociale, ad esempio, attenuando i sintomi dell'ansia, l'uso di strategie di coping ma anche tratti della personalità come l'estroversione, qualità delle relazioni, stile di attaccamento sicuro o alti livelli di autoefficacia percepita.

Tuttavia, è importante sottolineare che gli effetti protettivi contro lo sviluppo di disturbi d'ansia sono anche piccole esposizioni ad esperienze avverse, che a seconda di qualità, specificità, intensità e durata possono conferire resilienza, promuovendo un funzionamento adattativo quando sopraggiungono stressori successivi.

In particolare, i tratti di personalità sono importanti per spiegare la variabilità individuale nella risposta allo stress e la suscettibilità a sviluppare patologie da esso indotte. I tratti di personalità sono predisposizioni comportamentali che riflettono le risposte di un determinato individuo rispetto alle circostanze. Tra questi, quello che racchiude la maggior parte del rischio genetico per ansia e depressione è il fattore "neuroticismo", cioè la vulnerabilità ad emozioni spiacevoli.⁷³

Notevoli evidenze hanno dimostrato come i disturbi d'ansia siano un potente fattore di rischio per lo sviluppo di disturbi depressivi e di abuso di sostanze. In questo caso, però, il fumo e l'abuso di alcol e di sostanze sembrano avere un'associazione bidirezionale con l'ansia.^{12,31}

3.3 Neurotrasmettitori coinvolti nella modulazione dei disturbi d'ansia

3.3.1 Acido gamma-amminobutirrico (GABA)

L'acido γ -amminobutirrico (GABA) è il principale neurotrasmettitore inibitorio del SNC e un neurotrasmettitore di rilievo anche a livello midollare, circa un terzo di tutte le sinapsi del SNC usano questa molecola per la comunicazione intracellulare.

Svolge la sua azione principale nella fessura sinaptica, dove si lega a recettori GABAergici e porta ad iperpolarizzazione con inibizione dell'azione del potenziale d'azione.⁶

La biosintesi del GABA richiede la presenza di tre enzimi specifici: la GABA transaminasi (GABA-T), glutammato decarbossilasi (GAD) e succinato semialdeide deidrogenasi (SSADH). La maggior parte del GABA e del glutammato derivano dalle riserve di glutammina presenti nelle cellule gliali e la principale fonte di glutammina ed acido glutammico è il glucosio, acquisito tramite il ciclo di Kreb's.

Il GABA viene sintetizzato per decarbossilazione del glutammato ad opera dell'enzima citoplasmatico glutammato decarbossilasi (GAD), largamente presente a livello degli interneuroni ma anche in tessuti non-neuronali.

Conseguentemente viene sequestrato all'interno di vescicole, per poi migrare nei terminali presinaptici, passaggio facilitato dai complessi SNARE. Dopo depolarizzazione del terminale sinaptico il GABA viene rilasciato e si diffonde al neurone postsinaptico, dove si lega selettivamente ai corrispondenti recettori.

Le molecole che non sono oggetto di interazione recettoriale subiscono un processo di reuptake, facilitato dal trasportatore GAT, per poi venire degradato ad opera dell'enzima GABA transaminasi (GABA-T) a semialdeide succinica, che lo trasforma in succinato.

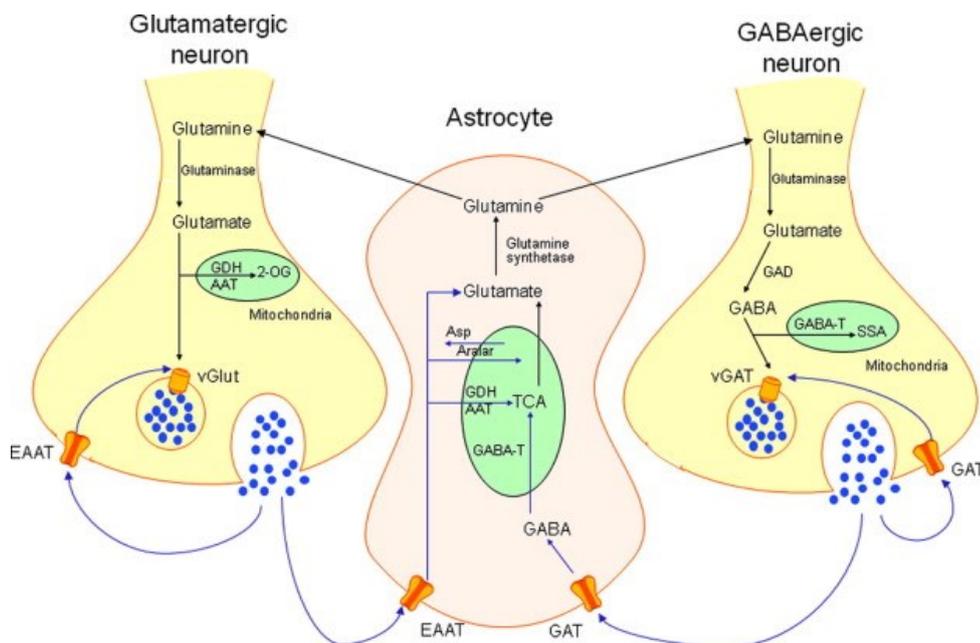


Figura 5: rappresentazione della sintesi, rilascio, trasporto e metabolismo del GABA e Glutammato⁷⁴

I recettori per il GABA sono un complesso proteico transmembrana che lega il GABA ed altri modulatori endogeni ed esogeni ed è localizzato soprattutto nel SNC a livello post e presinaptico.

75

Le due classi principali di recettori GABAergici sono i recettori GABA ionotropici (GABA_A e GABA_C) e i GABA_B metabotropici.

Il recettore GABA_A è il più rilevante a livello clinico ed appartiene alla superfamiglia genica dei canali ligando-dipendenti, conduce ioni cloruro diretti verso l'ambiente esterno e determina iperpolarizzazione del neurone post-sinaptico, riducendo così la probabilità di attivazione del neurone.

Finora nell'uomo sono state isolate 19 subunità del GABA_A geneticamente distinte, le quali possono combinarsi tra loro in diverse maniere e sono comuni anche isoforme dovute a splicing alternativo, di conseguenza è possibile ottenere molti sottotipi recettoriali diversi.

La maggior parte dei recettori GABA_A include le subunità α , β e γ , in particolare l'isoforma recettoriale principale del GABA_A nel cervello della persona adulta è quella $\alpha 1\beta 2\gamma 2$.

Il recettore GABA_A contiene molti siti di legame e tra questi il sito di legame ortosterico per il GABA e i siti di legame per sostanze attive nel SNC, tra cui benzodiazepine, barbiturici, picrotossina, etanolo e neurosteroidi (siti allosterici). Gli agonisti ortosterici, sollecitano l'attivazione recettoriale portando ad aumentata conduttanza degli ioni cloro. Al contrario, gli antagonisti ortostatici come la bicucullina competono col GABA, limitando l'impatto e riducendo la conduttanza degli ioni cloro.

Viceversa, i modulatori allosterici interagiscono col recettore in un sito diverso, inducendo modificazione conformazionale dello stesso; l'effetto può essere una modulazione positiva come accade per sostanze come le benzodiazepine, barbiturici e Z-drugs, ma anche negativa, come il pregnenolone solfato.⁷⁶

Il sito di legame ortosterico del GABA si trova all'interfaccia tra le subunità α e β , mentre il sito di legame allosterico per le benzodiazepine si trova tra le subunità α e γ .

I recettori GABA_C sono fisicamente diversi dai GABA_A per la presenza della subunità ρ , ma come quest'ultimi, se attivati determinano un aumento del flusso in entrata del cloro e tra i due sono quelli che presentano un'affinità maggiore per il GABA.

Sono formati da 5 proteine omopentameriche, con le quali interagiscono i barbiturici, l'etanolo e gli anestetici (in particolare con la subunità α).

Sono stati scoperti essere presenti a livello del midollo spinale, retina e ipofisi.

Questi recettori presentano elevata sensibilità per particolari agonisti ed antagonisti che interagiscono con la subunità ρ , ma sono insensibili all'azione dei classici modulatori allosterici del GABA_A.

Al contrario, i recettori GABA_B sono recettori metabotropici, presenti a livello delle membrane pre e post-sinaptiche. Si trovano in densità maggiore a livello del SNC nella corteccia cerebrale, nuclei talamici, cervelletto e amigdala.

Appartengono alla classe C dei recettori GPCR accoppiati alla proteina effettrice adenilato ciclasi (via G α i/0), cioè la classe dei canali per il K⁺ di rettificazione entrante attivati dalle proteine GIRK e del Ca²⁺ neuronali dipendenti dalle proteine G. Gli effetti neurofisiologici del segnale dei GABA_B comprendono l'iperpolarizzazione e l'inibizione del rilascio del neurotrasmettitore: a livello presinaptico diminuisce l'influsso in entrata di calcio con una diminuzione nel rilascio di GABA, mentre a livello postsinaptico aumenta il flusso in uscita di potassio, portano ad iperpolarizzazione del neurone e inibendo l'adenilato ciclasi.⁷⁷

Sebbene sia stato riportato che questi recettori hanno un ruolo importante nella patofisiologia e nella farmacologia di vari disordini e malattie del SNC, tra cui malattia di Alzheimer, dipendenza, ansia, depressione e disturbi connessi con la spasticità muscolare, l'unico farmaco in uso clinico è il Baclofene, che agisce inibendo i riflessi monosinaptici e polis sinaptici attraverso l'apertura dei canali neuronali del K⁺ mediata da GABAB, nel midollo spinale, provocando iperpolarizzazione dei terminali delle fibre afferenti primarie.⁷⁸

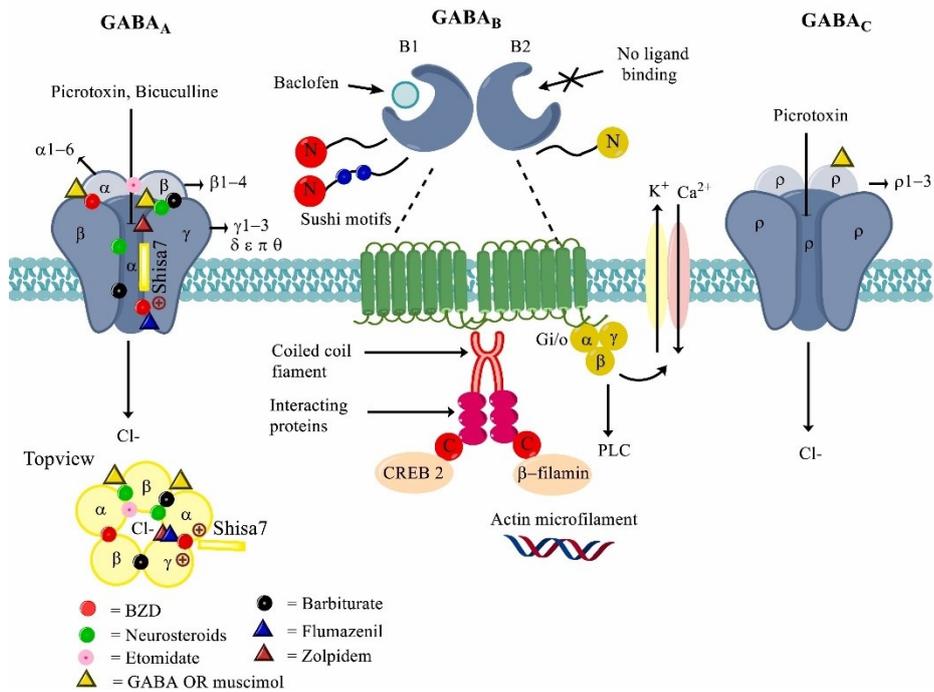


Figura 6: rappresentazione dei recettori GABAergici e dei rispettivi modulatori⁶

Il sistema GABAergico gioca un ruolo fondamentale nella regolazione dell'eccitabilità neuronale del SNC e un'azione inibitoria molto vasta, modulando il rilascio di diversi mediatori ansiogenici, come il glutammato, noradrenalina e dopamina, corticotropina (CRF) e colecistochina (CCK).

Un'alterazione nella trasmissione GABAergica è stata suggerita in una vasta gamma di sindromi mentali e neurologiche, e di conseguenza la manipolazione della segnalazione del GABA costituisce la base per diversi interventi farmacologici. C'è infatti ampia evidenza che la patogenesi dei disturbi d'ansia sia in parte legata ad una disfunzione dei meccanismi di inibizione centrali.⁷⁹

La funzione del GABA è cruciale per l'equilibrio tra eccitazione e inibizione nel sistema nervoso centrale. Una ridotta attività GABAergica aumenta l'attività eccitatoria dell'acido glutammico, mentre un incremento della funzione GABAergica provoca l'inibizione dello stimolo nervoso e induce sedazione.

Il GABA esercita un effetto inibitorio sia sui corpi cellulari sia a livello sinaptico, in particolare sulle proiezioni noradrenergiche e serotonergiche del sistema corticolimbico, la cui iperattivazione è collegata agli stati d'ansia. L'azione ansiolitica del GABA si manifesta anche tramite l'inibizione postsinaptica delle vie noradrenergiche e serotonergiche nell'ippocampo e in altre strutture limbiche, aree fondamentali per la regolazione delle emozioni e della risposta ansiosa.⁸⁰

3.3.2 Glutammato (Glu)

Il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio del sistema nervoso centrale dei mammiferi e svolge un ruolo prioritario nella risposta cognitiva ed emozionale agli stimoli ansiogeni, interagendo coi sistemi GABAergico e monoaminergico.

Le sue proiezioni prendono parte in tutti i circuiti neuronali, collegando i sistemi corticali e subcorticali, e gioca un ruolo importante in una serie di attività cellulari sia nei neuroni che nella glia.

La glutammina sintetizza il glutammato a partire da una serie di reazioni ad opera della glutammina sintetasi e viene decarbossilata ad opera della glutammato decarbossilasi a sintetizzare il GABA, formando il ciclo glutammina-Glu-GABA. Quando ci sono disfunzioni a livello di questo ciclo, l'equilibrio tra Glutammato e GABA si rompe, portando all'insorgenza di ansia. A sostenere questa tesi, studi hanno trovato livelli significativamente più alti di glutammato e glutammina in pazienti con SAD, rispetto a quelli di GABA, mentre in studi preclinici su modelli animali è stato visto che il rapporto Glu/GABA è direttamente proporzionale al livello d'ansia sviluppato.

Più nello specifico, il glutammato viene sintetizzato e confezionato in vescicole nei terminali presinaptici dei neuroni glutamatergici, tramite i trasportatori vescicolari del glutammato (vGluT). All'arrivo di un potenziale d'azione, le vescicole si fondono con la membrana presinaptica e rilasciano il glutammato nella fessura sinaptica. Una volta rilasciato, il glutammato si lega sia ai recettori postsinaptici, che trasmettono il segnale al neurone successivo, sia ai recettori presinaptici, che impediscono un ulteriore rilascio di glutammato, risultando in un feedback negativo.

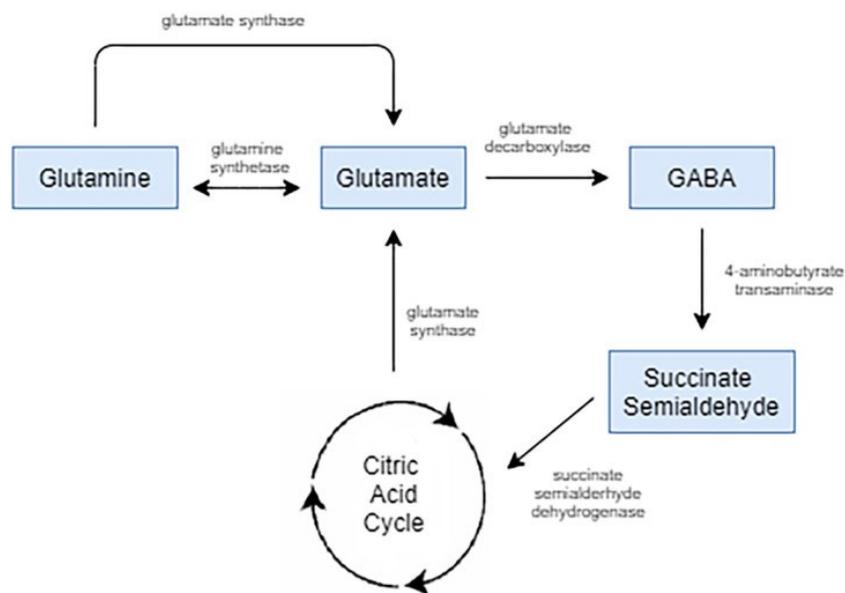


Figura 7: metabolismo del glutammato⁸¹

I recettori del glutammato possono essere recettori ionotropici, che sono canali cationici attivati da ligandi, o recettori metabotropici, che sono proteine transmembrana accoppiate a proteine G. I recettori ionotropici sono di tre tipi: recettori N-metil-D-aspartato (NMDA), recettori α -amino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolo propionico (AMPA) e recettori kainato.

La rete glutamatergica, ampiamente diffusa nelle regioni corticolimbiche, sostiene le funzioni associative della corteccia e dell'ippocampo, le funzioni di analisi del pericolo dell'amigdala e i sistemi motivazionali del proencefalo basale. Inoltre, la neurotrasmissione glutamatergica esplica un'importante funzione nei meccanismi di plasticità centrale⁸²

L'esposizione a stress psicosociali e stimoli avversi si correla ad un aumento delle concentrazioni extracellulari di glutammato, così come ad un'alterazione della trasmissione glutamatergica sembra implicata anche nella manifestazione di sintomi emozionali in diverse patologie psichiatriche, tra cui i disturbi d'ansia.⁸³

Il glutammato extracellulare viene rapidamente captato da almeno cinque classi di trasportatori, che svolgono un ruolo determinante nel complesso meccanismo di comunicazione tra terminali glutamatergici e astrociti.

Inoltre, l'ipotesi che il glutammato sia coinvolto nel controllo dell'ansia è supportata da diversi fattori: l'elevata densità dei recettori ionotropici NMDA del glutammato e della glicina nelle strutture corticolimbiche, il fatto che sia coinvolto nei processi cognitivi legati alla paura condizionata a livello dell'amigdala, il suo ruolo modulatorio sui sistemi monoaminergici, influenzando il rilascio di noradrenalina e serotonina.⁸⁴⁻⁸⁶

Il recettore NMDA potrebbe essere particolarmente importante nei disturbi d'ansia, poiché si ritiene che media l'apprendimento e la memoria. L'attivazione del recettore NMDA innesca la sintesi proteica, che sembra rafforzare la connessione tra i neuroni quando essi si attivano contemporaneamente. Pertanto, è probabile che le vie glutamatergiche siano coinvolte sia nel condizionamento che nell'estinzione, i processi associati rispettivamente allo sviluppo e al trattamento dei disturbi d'ansia.⁸⁷

Dal punto di vista recettoriale vi è evidenza che gli antagonisti dei recettori glutamatergici mostrano effetti simili a quelli degli agonisti GABAergici, indicando una possibile interazione funzionale, mentre vi è un'evidenza di interazione reciproca tra benzodiazepine e recettori NMDA nella modulazione degli stati d'ansia.

A livello di metabolismo, il trasportatore EAAT2, responsabile per la maggior parte del trasporto e uptake del glutammato, se disfunzionale porta a concentrazioni più elevate di glutammato a livello sinaptico, compromettendo l'insorgenza e lo sviluppo dell'ansia.

3.3.3 Dopamina

La dopamina è la principale catecolamina presente nel SNC ed è implicata nel comportamento motivato dalla ricompensa e nel controllo motorio, anche se la relazione tra trasmissione dopaminergica e disturbi d'ansia appare complessa e scarsamente conosciuta.

La dopamina viene sintetizzata a partire dalla tirosina, che viene convertita in L-DOPA ad opera della tirosina idrossilasi. A questo punto la L-DOPA viene convertita in dopamina grazie all'enzima DOPA decarbossilasi. Alternativamente, la L-fenilalanina può essere convertita in tirosina da questo enzima, contribuendo indirettamente alla sintesi della dopamina.

Dopodiché, la dopamina è trasportata nelle vescicole sinaptiche dal trasportatore vescicolare delle monoamine 2 (VMAT2), dove l'ambiente acido la stabilizza e ne previene l'ossidazione.⁸⁸

A questo punto avviene la conversione in noradrenalina e adrenalina (nelle cellule noradrenergiche e adrenergiche) ad opera, rispettivamente, della Dopamina β -idrossilasi e della Feniletanolamina N-metiltransferasi.

Il metabolismo della dopamina avviene grazie a tre enzimi:

- Monoamino ossidasi B (MAO-B): Converte la dopamina in 3,4-diidrossifenilacetaldeide (DOPAL).
- Aldeide deidrogenasi (ALDH): Converte il DOPAL in acido 3,4-diidrossifenilacetico (DOPAC).
- Catecolo-O-metiltransferasi (COMT): Degrada ulteriormente il DOPAC in acido omovanillico (HVA) e può anche convertire direttamente la dopamina in 3-metossitiramina.⁸⁹

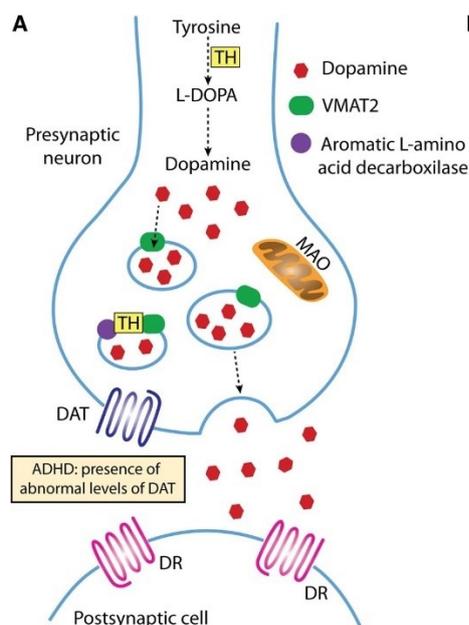


Figura 8: sintesi della dopamina⁸⁹

I recettori dopaminergici appartengono alla famiglia dei recettori G accoppiati a proteine G a sette domini transmembrana e sono classificati in due tipologie D1 e D2. La famiglia dei recettori D1 è composta da due sottotipi, i D1 e i D5, mentre la famiglia dei D2 comprende i recettori D2, D3 e D4.⁹⁰

Il ruolo della dopamina nell'ansia normale e patologica è complesso e i pathways dopaminergici possono interferire con l'ansia in diverse maniere.

È noto che il blocco dei recettori D2 dopaminergici, meccanismo d'azione caratteristico degli antipsicotici, medi anche un effetto ansiolitico.

In uno studio condotto sia nel disturbo di panico che nel SAD sono stati riscontrati bassi livelli di acido omovanillico (HVA), il principale metabolita della dopamina, nel liquido cerebrospinale. Un altro approccio per i pazienti con SAD è stato quello di testare con agenti dopaminergici quali la sulpiride (antagonista dei recettori D2) e il pramipexolo (agonista dopaminergico), andando a vedere che la risposta era quella di un aumento dell'ansia per entrambi i farmaci, ma che l'effetto veniva attenuato dagli SSRI, suggerendo un certo grado di desensibilizzazione del recettore D3.

Alcuni studi hanno mostrato che soggetti con elevata ansia, particolarmente predisposti a sviluppare attacchi di panico, sembrano mostrare un aumento nell'attività centrale delle vie dopaminergiche, indicando un sovra-regolazione della dopamina negli stati d'ansia. Inoltre, sembra che la paura

condizionata, l'ansia ed altri stressori possano attivare le vie dopaminergiche dirette verso l'amigdala, il nucleo accumbens e la corteccia frontale.^{91,92}

Per quanto riguarda il GAD, studi clinici hanno mostrato che la sovraregolazione dei recettori dopaminergici D2 e D3 nel pallido ventrale bilaterale sono stati associati a punteggi significativamente più alti nei questionari dei pazienti con sintomi più marcati.

Il risultato di questa complessità è una variabilità della risposta ai farmaci che aumentano la dopamina: alcuni pazienti rispondono bene, altri tendono ad aumentare i sintomi.⁸⁷

3.3.4 Noradrenalina

La noradrenalina è una catecolamina prodotta principalmente a livello del locus coeruleus del ponte; i neuroni noradrenergici sono distribuiti più centralmente nel cervello, con la maggior parte situata nella formazione reticolare del mesencefalo, nel locus ceruleus del ponte e nella porzione ventro-laterale del bulbo o midollo allungato.

In entrambi i neuroni noradrenergici periferici e centrali, la noradrenalina viene sintetizzata dall'aminoacido L-tirosina, che viene ossidata in diidrossifenilalanina (L-DOPA) ad opera della tirosina idrossilasi, per poi esser decarbossilata a dopamina dalla DOPA decarbossilasi. Infine, la dopamina viene idrossilata a noradrenalina dall'enzima dopamina β -idrossilasi e viene immagazzinata nelle vescicole sinaptiche nel terminale nervoso tramite il trasportatore VMAT2. Il funzionamento di distinti trasportatori proteici nelle membrane vescicolari e cellulari fornisce il meccanismo per l'accumulo e la conservazione del neurotrasmettitore all'interno delle vescicole sinaptiche e dei terminali nervosi.

I recettori adrenergici appartengono alla superfamiglia delle GPCR e si dividono in $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 3$. La noradrenalina stimola entrambi i recettori α e i $\beta 1$, mentre l'adrenalina stimola tutti i sottotipi. I recettori postsinaptici si localizzano sia a livello periferico, sulle cellule muscolari lisce o ghiandolari, che nel SNC ed appartengono a qualsiasi sottoclasse. Gli autorecettori, invece, sono della sottoclasse $\alpha 2$ ed hanno azione inibitoria inibendo il rilascio di noradrenalina. Questa inibizione, assieme alla ricaptazione e l'immagazzinamento autoregolano l'attività neuronale.^{93,94}

NORADRENERGIC NEURONE:

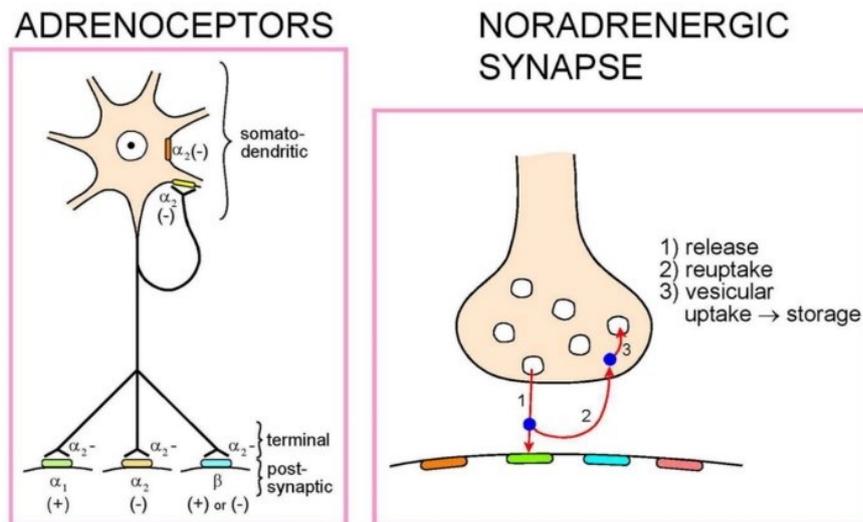


Figura 9: neuroni noradrenergici e i rispettivi sottotipi recettoriali ⁹⁵

Come per la dopamina, la noradrenalina è una catecolamina upregolata negli stati d'ansia, ma con un ruolo complesso e potenzialmente bidirezionale nel mediare l'ansia patologica e fisiologica.

L'esposizione a vari stimoli stressogeni determina un aumento dell'attività del sistema noradrenergico, con aumento del turnover della noradrenalina nel locus coeruleus, ipotalamo, ippocampo, amigdala e corteccia cerebrale, anche in soggetti sani.⁸⁰

Nei disturbi d'ansia gioca un ruolo importante come neurotrasmettitore del sistema nervoso autonomo, dove è stata vista un'iperfunzione, legata ad un'eccessiva reattività ed un cronico incremento del tono simpatico. Infatti, molti dei sintomi fisiologici dell'ansia sono mediati dalla noradrenalina e gli antagonisti di vari recettori noradrenergici sono usati per combattere particolari stati d'ansia.^{80,96}

Studi hanno dimostrato maggiore concentrazione plasmatica di noradrenalina in pazienti con GAD e disturbi di panico.

Per quanto riguarda i disturbi di panico la stimolazione del sistema noradrenergico produce cambiamenti enormi a livello di ansia, sintomi somatici, pressione sanguigna, metaboliti plasmatici e livelli di cortisolo nei pazienti che ne soffrono; infatti, è stato visto che durante situazioni stressanti, in neuroni del locus coeruleus (LC) sono attivati per promuovere il rilascio di noradrenalina e normalizzare la trasmissione dei segnali. Inversamente, dopo l'esperienza stressante, la frequenza di scarica neuronale nel locus coeruleus aumenta, con un aumento di concentrazioni noradrenergiche nel plasma, e un sovradosaggio di espressione di tirosina idrossilasi e dopamina β -idrossilasi nel tessuto nervoso centrale, risultando in ansia.

Esistono molteplici evidenze a supporto del coinvolgimento della norepinefrina nell'ansia. Ad esempio, l'ansia può essere indotta utilizzando attivatori neuronali di NE come il piperossano o la yohimbina.

Per quanto riguarda i recettori adrenergici, questi pazienti sembrerebbero avere una densità più elevata di recettori α_2 . In studi in cui sono state usate la clonidina e yohimbina, è stato osservato che il legame recettoriale della clonidina (agonista dei recettori α_2 adrenergici) risultava diminuito, portando a sintomi quali aumento della frequenza cardiaca a riposo e dei livelli plasmatici di NE.⁹⁷

La stimolazione del locus coeruleus, che contiene la maggior parte dei corpi cellulari noradrenergici del SNC, ha dimostrato indurre ansia ed aumentare la concentrazione del principale metabolita centrale della NE, il 3-metossi-4-idrossifenilglicole (MHPG) nei pazienti con attacchi di panico, mentre una diminuzione è stata associata alla risposta dei pazienti ai trattamenti.⁹⁸

Il ruolo della noradrenalina nei disturbi d'ansia si spiega anche con l'effetto su alcuni sintomi dell'ansia di alcuni farmaci che agiscono sui recettori noradrenergici; ad esempio, il propranololo, antagonista dei recettori β_2 riduce la tachicardia legata all'ansia e i tremori, la prazosina, antagonista dei recettori α_1 riduce l'intensità e frequenza degli incubi legati al PTSD, mentre è noto l'effetto ansiolitico di alcuni SNRI.⁸⁷

3.3.5 Serotonina

La serotonina (5-HT) è una monoammina presente a livello del SNC, delle piastrine e del tratto gastrointestinale nelle cellule enterocromaffini.

Nel sistema nervoso centrale i neuroni e recettori serotoninergici sono localizzati principalmente nel sistema limbico, ippocampo, nucleo settale, che sono coinvolti nella regolazione dell'umore.

La serotonina è prodotta in due step: il triptofano, amminoacido essenziale viene idrossilato a 5-idrossitriptofano (5-HTP) ad opera dell'enzima triptofano-idrolasi. In un secondo passaggio il 5-HTP viene decarbossilato a formare la serotonina (5-idrossitriptamina).

Una volta sintetizzata, la serotonina viene immagazzinata in vescicole sinaptiche all'interno del terminale presinaptico del neurone serotoninergico, successivamente, in risposta ad un impulso nervoso, le vescicole sinaptiche si fondono con la membrana presinaptica, rilasciando la serotonina nella fessura sinaptica. A questo punto la serotonina può legarsi ai recettori postsinaptici, e in seguito viene ricaptata nel terminale presinaptico tramite il trasportatore SERT.

Il metabolismo della 5-HT avviene ad opera dell'enzima monoamino ossidasi (MAO), in particolare la MAO-A, che la converte in 5-idrossiindolacetaldeide e successivamente viene ossidata ad acido 5-idrossinolacetico (5-HIAA).

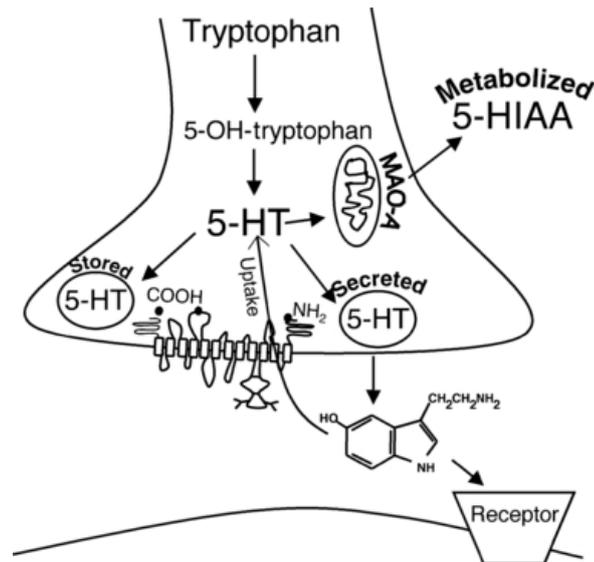


Figura 10: rappresentazione di una sinapsi serotoninergica e sintesi, stoccaggio, rilascio e ricaptazione della serotonina⁹⁹

Esistono sette tipologie di recettori per la serotonina (5-HT 1-7) in grado di mediare vari effetti fisiologici, di cui sei sono accoppiati a proteine G, mentre il tipo 5-HT₃ coinvolge un canale ionico Na⁺/K⁺ regolato da ligando. Tra questi, non tutti mediano effetti ansiolitici⁹⁹

In particolare, i recettori 5-HT_{1A} sono presenti in densità elevata a livello cerebrale e hanno un ruolo cruciale nei disturbi depressivi e ansiosi e l'attivazione porta ad un effetto ansiolitico. Al contrario, i recettori 5HT_{2C}, se attivati in alcune zone cerebrali evocano risposte comportamentali simili all'ansia. Di conseguenza, la distribuzione differenziale dei recettori 5-HT_{1A} ad alta affinità e dei recettori 5-HT_{2C} a bassa affinità influisce sul rilascio finale di 5-HT nelle regioni cerebrali⁹⁷

Livelli aumentati del tono serotoninergico, intesi come maggiore disponibilità e maggiore effetto della serotonina a causa di un maggiore turnover e aumento dell'attivazione dei neuroni serotoninergici, sembrano essere correlati con una riduzione dell'ansia. Anche se il meccanismo alla base non è ancora conosciuto, questa teoria viene sostenuta dal fatto che l'uso di SSRI, farmaci che inibiscono il reuptake della serotonina, aumentando la trasmissione serotoninergica, risulti in una riduzione dei sintomi d'ansia in molti pazienti.⁸⁷

È noto come il sistema serotoninergico e quello noradrenergico siano strettamente connessi, e che i neuroni serotoninergici esercitano un controllo tonico inibitorio sui neuroni del locus coeruleus, meccanismo che potrebbe essere alla base del controllo dei sintomi dell'ansia da parte di farmaci ad azione serotoninergica (SSRI).^{97,100}

Il ruolo della serotonina sembra essere duplice: da un lato può inibire le risposte di lotta/fuga mediate dalla sostanza grigia periacqueduttale in risposta a minacce, dall'altra può facilitare le risposte di ansia mediate dall'amigdala.

Pertanto, la reazione alla minaccia, mediata dalla sostanza grigia periacqueduttale è associata alla paura e quindi correlata a sindromi quali le fobie, disturbo di panico e d'ansia sociale. Al contrario, le minacce mediate dall'amigdala sembrano essere collegate all'ansia, come nel caso del GAD.

A livello dell'amigdala, si è osservato che l'ansia acuta è associata a un aumento del tono noradrenergico e serotonergico, mentre in situazioni di ansia cronica questi neurotrasmettitori si riducono. Lo stress acuto causa un'iperattivazione neuronale che, nel tempo, porta all'esaurimento funzionale del neurone. In acuto, questo può causare una down-regolazione dei recettori postsinaptici. A lungo termine, si traduce in una riduzione della disponibilità di neurotrasmettitori a livello sinaptico e una conseguente sensibilizzazione della membrana postsinaptica. Il coinvolgimento della serotonina sembra anche essere confermato da un maggiore turnover del neurotrasmettitore in pazienti con disturbi dell'ansia rispetto a controlli sani.¹⁰¹

3.4 Circuiti neuronali associati all'ansia

Diverse aree cerebrali correlate alla regolazione delle emozioni sono interconnesse per formare molteplici circuiti neuronali che mediano l'ansia: tra queste troviamo l'amigdala, le cui fibre afferenti trasmettono all'ipotalamo, la corteccia prefrontale mediale (mPFC), l'ippocampo ventrale (vHPC), il nucleo striato terminale (BNST).

L'amigdala è la regione centrale del sistema limbico, il quale ha un'azione importante nella regolazione dell'ansia, dei comportamenti legati alla paura ma anche delle attività fisiologiche e dei livelli ormonali. È formata da tredici diversi nuclei, di cui tre costituiscono i principali nuclei coinvolti nei pattern di risposta dell'ansia e paura, il nucleo basolaterale dell'amigdala (BLA) e il nucleo centrale dell'amigdala (CeA). Il BLA riceve input di informazioni esterne, mentre il CeA è responsabile dell'output delle informazioni. Le connessioni tra i nuclei dell'amigdala e le varie proiezioni afferenti ed efferenti hanno funzioni distinte nel processo di sviluppo dell'ansia.^{102,103}

Gli input ricevuti dal talamo sensoriale vengono trasmessi prima all'amigdala laterale e poi al nucleo centrale. A questo punto vengono attivati due canali diversi: il talamo sensoriale realizza una connessione fra i sistemi esterocettivi e le aree sensoriali primarie della corteccia, trasmettendo gli stimoli al nucleo amigdaloidale laterale e poi a quello centrale.¹⁰⁴

L'amigdala estesa risponde agli input afferenti dall'amigdala basolaterale (BLA) e da regioni corticali come la corteccia insulare, ed entra in gioco il secondo canale, che riguarda la corteccia sensoriale e prefrontale. Le divisioni della corteccia prefrontale (PFC) - la PFC mediale (mPFC) e la PFC infralimbica (iPFC) - sono siti cruciali per la consolidazione e l'estinzione della paura, involte nella regolazione delle emozioni e del comportamento. Queste mandano il segnale al tronco centrale e all'ipotalamo, il quale ha il ruolo di regolare le risposte fisiologiche e i livelli ormonali. L'ippocampo ventrale (vHPC) contribuisce alla formazione dei ricordi e della risposta emotiva,

mentre il BNST, una componente dell'amigdala estesa, è implicato nella modulazione dei circuiti neurali legati all'ansia che controllano le risposte comportamentali difensive e prolungate.^{105,106}

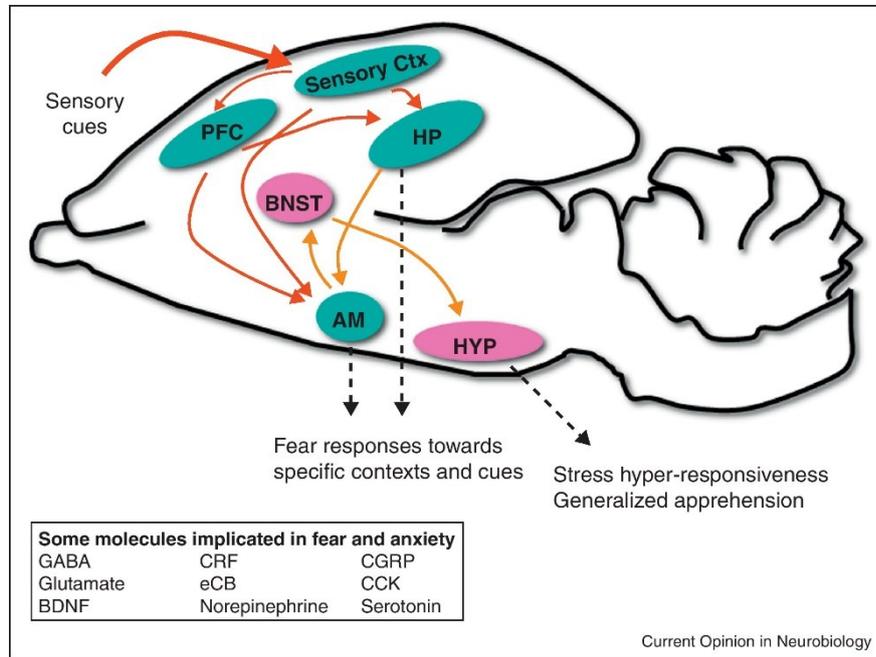


Figura 11: CIRCUITO NEURONALE DELL'ANSIA; l'ansia è mediata da proiezioni neurali anomale tra più zone del cervello. Viene mostrato un cervello di mammifero schematico in cui la corteccia prefrontale (PFC) e la corteccia sensoriale interagiscono con i circuiti dell'ippocampo (HP), del nucleo del letto della stria terminale (BNST), dell'amigdala (AM) e dell'ipotalamo (HYP) per mediare le risposte allo stress, all'ansia e alla paura.¹⁰⁵

Una delle osservazioni principali nella comprensione della traduzione della paura nei mammiferi ai disturbi legati all'ansia e alla paura negli esseri umani è la conservazione condivisa del "riflesso di paura" in tutti i mammiferi, in cui il Fattore di Rilascio della Corticotropina (CRF) al vertice dell'asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene svolgono un ruolo fondamentale. La connettività neurale tra gli output dell'Amigdala Centrale (CeA) verso il tronco encefalico e altre aree subcorticali attiva una serie di vie note e sempre meglio comprese che mediano i diversi schemi di riflesso di paura che vengono vissuti come paura o attacco di panico negli esseri umani.

Questo si traduce nell'espressione della paura coi sintomi caratteristici, tra cui aumento del battito cardiaco e della pressione arteriosa, bradicardia, ulcere, respiro affannoso, eccitamento, attenzione, aumento del riflesso di trasalimento (startle), freezing e rilascio di corticosteroidi.⁹⁷

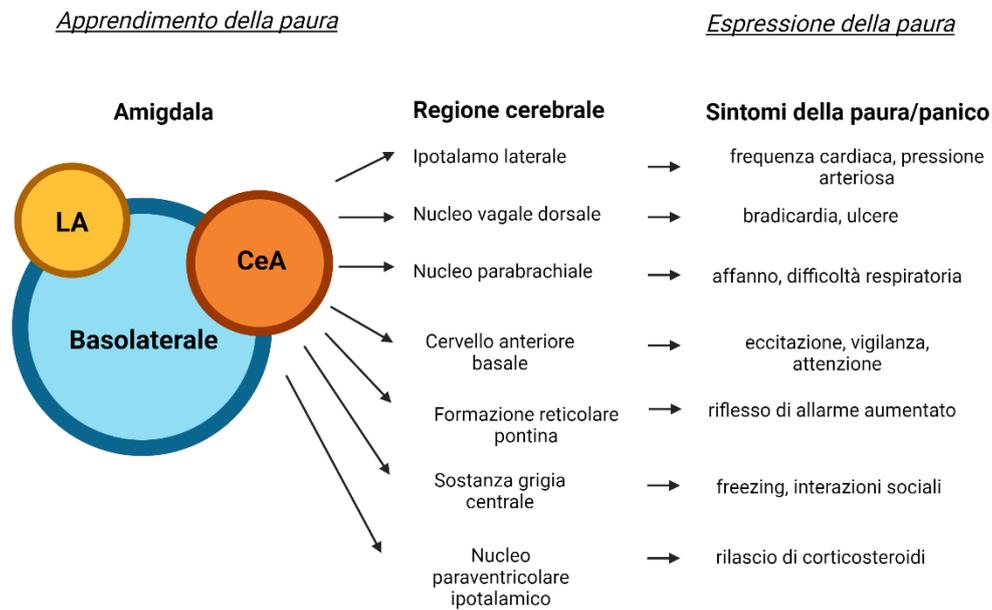


Figura 12: espressione del riflesso della paura nei disturbi d'ansia. (CeA: amigdala centrale; LA: amigdala laterale) Fonte: creato con Biorender

3.5 Assi di segnalazione

Assi di segnalazione che sono stati studiati in relazione ai disturbi d'ansia sono l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG) e quello cervello-intestino (GBA). Quest'ultimo è di recente interesse, infatti è stata scoperta una correlazione tra microbioma e ormoni intestinali nell'eziologia dell'ansia.¹⁰⁷

L'esposizione cronica allo stress è seguita da una serie di risposte adattative che comprendono, oltre all'attivazione del sistema nervoso autonomo, quella dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.¹⁰⁸

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è un complesso sistema di feedback che coinvolge l'ipotalamo, la ghiandola pituitaria e le ghiandole surrenali. Questo asse è fondamentale nel sistema neuroendocrino per la regolazione della risposta allo stress e per il mantenimento dell'omeostasi nel corpo.

Considerando che l'innesco dei comportamenti ansiosi e di paura sono stimoli percepiti come stressanti e minacciosi, non sorprende che il fattore di rilascio della corticotropina (CRF), al vertice dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, svolga un ruolo cruciale nella manifestazione di questi stati, motivo per cui ne è stata ipotizzata una disregolazione.²

Il fattore di rilascio della corticotropina è un peptide che si trova in particolare nell'ipotalamo, ma anche in aree cerebrali extraipotalamiche, oltre che numerosi siti periferici.

L'attivazione del nucleo paraventricolare dell'ipotalamo (NPV) in risposta a stress, mediata dai circuiti limbici e dall'amigdala, induce un aumento del CRH. Il CRH, insieme alla vasopressina (AVP), stimola la secrezione dei peptidi derivati dalla pro-opiomelanocortina (POMC), come encefaline, endorfine e ACTH (ormone adrenocorticotropo). L'ACTH, a sua volta, aumenta la produzione di glucocorticoidi (ormoni dello stress) nella corticale del surrene. Questi glucocorticoidi promuovono risposte metaboliche per mobilizzare risorse energetiche e adattarsi allo stress. Inoltre, la sensibilità della corticale surrenale all'ACTH può essere influenzata dall'innervazione simpatica della ghiandola.¹⁰⁹

Numerose ricerche hanno dimostrato che i pazienti affetti di disturbi d'ansia hanno livelli più alti di ormone adrenocorticotropo (ACTH) e glucocorticoidi (GC) e nel complesso un asse HTA iperattivato.

In condizioni fisiologiche, gli ormoni corticotropi secreti dalle ghiandole surrenali portano a una regolazione a feedback negativo dell'ipofisi e dell'ipotalamo. Sotto condizioni stressanti, lo stress altera questo meccanismo a feedback negativo, portando ad un'iperattivazione dell'asse e continua produzione di glucocorticoidi e quindi ad effetti ansiogeni.⁹⁷

In particolare, durante lo stress cronico, questo meccanismo a feedback negativo può essere bloccato, risultando in un'attivazione persistente dell'asse HPA. Inoltre, può portare ad un'espressione ridotta di BDNF nell'ippocampo, riducendo la capacità di inibire l'asse HPA, portando di conseguenza ad un maggior rischio di sviluppo di disturbi d'ansia e depressivi, in cui l'iperattivazione di questo asse e il conseguente ipercortisolismo (sindrome di Cushing) sono una delle cause biologiche.

Si è visto inoltre come i circuiti neuronali del CRH interagiscono col sistema serotonergico e noradrenergico, fondamentali in questo tipo di disturbi.¹⁰⁸

Sono stati condotti numerosi studi per capire la funzione dell'asse HPA nella patofisiologia dei disturbi d'ansia, principalmente tramite l'utilizzo di plasma, urina, o livelli salivari di cortisolo in condizioni basali o in seguito a trattamenti (vedi capitolo 6).¹¹⁰

L'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi è rappresentato dai neuroni dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH), che stimola la sintesi e secrezione dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolo-stimolante (FSH), con un ruolo fondamentale nella fertilità e riproduzione. Il GnRH è inibito dall'ormone inibitore delle gonadotropine (GnIH), che appartiene alla famiglia degli RFRP (peptidi correlati all'RF-amide), che regolano l'asse e sono associati al comportamento.

L'asse HPG è influenzato dallo stress attraverso l'aumento di glucocorticoidi surrenali, che aumentano a loro volta gli RFRP, contribuendo alla soppressione della funzione riproduttiva tramite

l'asse HPG. Questo è correlato a comportamenti aggressivi e sessuali, riportando un'importanza anche nella risposta allo stress.¹¹⁰

Questo asse risulta essere particolarmente importante per il genere femminile, dove molti studi riportano evidenze di fluttuazioni dei sintomi dell'ansia legate al ciclo mestruale; un'esacerbazione è stata evidenziata soprattutto nella settimana precedente le mestruazioni e nella prima settimana del ciclo, che corrisponde rispettivamente ad elevati ma decrescenti livelli di estradiolo e progesterone e bassi livelli di ormoni ovarici e neurosteroidi.¹¹¹

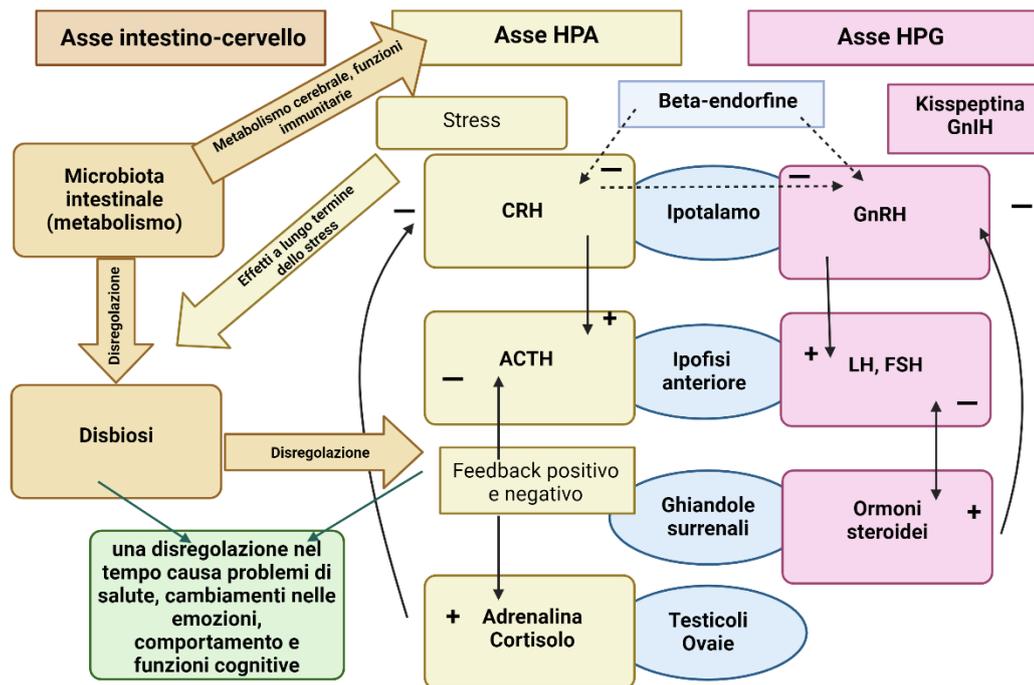


Figura 13: asse intestino-cervello, asse HPA e asse HPG e le loro interazioni¹¹⁰

3.6 Microbiota intestinale

Un crescente corpo di evidenze supporta l'importante ruolo del microbiota intestinale e delle molecole derivate da esso nella regolazione dei comportamenti associati ai disturbi psichiatrici, con una relazione bidirezionale col SNC.

Questo pathway biochimico, noto come asse intestino-cervello, si pensa influenzi il funzionamento cognitivo e l'umore attraverso meccanismi neurali, metabolici, ormonali e mediati dal sistema immunitario.

Nello specifico, il microbiota intestinale può influenzare la sintesi e il metabolismo dei neurotrasmettitori (ad esempio triptofano, serotonina, GABA, glutammato), che a loro volta

agiscono sul sistema nervoso enterico per inviare segnali al cervello tramite il nervo vago, influenzando così la modulazione dell'umore.

I peptidi intestinali sono regolatori essenziali della segnalazione microbiota-intestino-cervello nei disturbi psichiatrici correlati alla salute e allo stress, in particolare il glucagone-like peptide, il peptide YY, la colecistochinina, il fattore di rilascio della corticotropina, l'ossitocina e la grelina. La segnalazione di questi peptidi intestinali influisce sulla regolazione dell'ansia.

Il microbiota è altrettanto coinvolto nello sviluppo e funzionamento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che, se sregolato è associato ad aumento di ansia in quanto porta a maggiori livelli di cortisolo e stati pro-infiammatori.^{112,113}

Cambiamenti nell'equilibrio della flora batterica intestinale sono stati osservati in pazienti con COVID-19, in cui è incrementata la prevalenza di sintomi gastrointestinali. Si è riscontrato che l'insorgenza di questi sintomi era associata a una disfunzione dell'asse intestino-cervello, causando così cambiamenti nei sistemi neuroimmunitario ed endocrino e promuovendo lo sviluppo di depressione e ansia. L'impatto negativo si traduce in una attivazione eccessiva dell'asse HPA, di circuiti neurali, livelli di neurotrasmettitori come la serotonina e la dopamina e produzione di citochine pro-infiammatorie.⁵⁶

Se da un lato il microbiota intestinale contribuisce ad aumentare il cortisolo e l'infiammazione, stati pro-infiammatori possono portare ad alterazioni del microbiota con effetti deleteri per la salute gastrointestinale, aumentando la permeabilità intestinale, permettendo così ai batteri Gram negativi di traslocare nel circolo sanguigno, promuovendo infiammazione cronica del SNC.

Nonostante oggi non sia ancora chiaro se esista una differenza significativa del microbiota rispetto ai controlli sani, è stato osservato che l'infiammazione mediata da microbiota a livello intestinale può essere peggiorata da una perdita nelle specie che secernono prodotti antinfiammatori, tra cui SCFA (acidi grassi a corta catena) e i metaboliti da essi derivati.^{107,112}

3.7 Neuropeptidi

I neuropeptidi sono piccole molecole peptidiche con una sequenza che si estende approssimativamente da 3 a 100 aminoacidi che vengono secrete da neuroni e che agiscono su un substrato neurale. La localizzazione della secrezione e l'area in cui agiscono sono dipendenti dai recettori associati a queste molecole, i quali determinano inoltre le corrispettive funzioni e pathways associati. I neuropeptidi non sono solo un target per capire i meccanismi patofisiologici, ma anche per i trattamenti e la diagnosi dei disturbi d'ansia.¹¹⁰

Una vasta letteratura ha dimostrato che vari neuropeptidi, tra cui il fattore di rilascio della corticotropina (CRF), la colecistochinina (CCK), l'arginina vasopressina (AVP), l'ossitocina, l'orexina, il neuropeptide Y (NPY), il neuropeptide S (NPS), la galanina e le neurochinine, come la sostanza P, influenzano i comportamenti correlati all'ansia.¹¹⁴

In questo capitolo verranno approfonditi solamente alcuni dei neuropeptidi sopra-elencati.

3.7.1 Neuropeptide Y

Il neuropeptide Y (NPY), un peptide formato da 36 aminoacidi, è il neuropeptide più ampiamente distribuito nel sistema nervoso centrale e periferico e fa parte dell'asse intestino-cervello, con connessioni col sistema melanocortinico.

In passato, livelli di questo peptide sono stati associati a disturbi affettivi, mentre sono stati trovati livelli plasmatici bassi in pazienti con ansia e depressione. Dopo numerosi studi in modelli preclinici è emerso che i recettori NPY Y1 e Y2 hanno un ruolo importante nella regolazione dell'umore, nelle risposte emotive e nello stress.¹¹⁵

Molti studi hanno supportato la tesi che l'attivazione di recettori Y1 abbia effetti anti-ansia, mentre l'attivazione degli Y2 abbia effetti ansiogeni.^{97,110}

3.7.2 Colecistochinina

La colecistochinina (CCK), oltre ad essere un ormone digestivo a livello intestinale, è uno dei più abbondanti neurotrasmettitori peptidici a livello centrale ed è stato dimostrato che induce eccitazione dei neuroni centrali, così come effetti inibitori post-sinaptici. I recettori CCK-1 e CCK-2, accoppiati a proteine G, sono largamente distribuiti nel SNC. Un alto livello di evidenze suggerisce che questo neuropeptide sia un importante modulatore del network neuronale coinvolto nell'ansia, in particolare nei disturbi di panico.

Il ruolo della colecistochinina come sostanza ansiogena è stato osservato sia in studi animali che umani, osservando che la somministrazione portava a sperimentare attacchi di panico. Inoltre, è stato dimostrato che una correlazione inversa tra livelli di CCK a livello di liquido cerebrospinale e una predisposizione a sviluppare ansia, depressione e comportamenti suicidari.¹¹⁰

3.7.3 Neurochinine

Le neurochinine centrali (tachichinine) giocano un ruolo importante nella modulazione dei comportamenti correlati allo stress e dell'ansia.

Ne esistono diverse forme, ossia la neurochinina 1, 2, 3. La sostanza P, un ligando al recettore della neurochinina 1 è rilasciato in risposta allo stress, ansia e dolore.

La sostanza P è un neuropeptide di undici aminoacidi e si è visto interagire con il sistema serotonergico, noradrenergico, dopaminergico, che lo connettono con vari processi biologici, tra cui la regolazione dello stress, nocicezione e processi infiammatori. In aggiunta, sembra avere un ruolo potenziale come co-fattore e biomarker nei disturbi depressivi e dell'ansia.

Infatti, sembra essere coinvolto nell'attivazione del sistema simpatico e all'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in risposta allo stress. Questa teoria è supportata dall'osservazione che la somministrazione centrale di sostanza P e NK-1 (neurokinin type 1 receptor) porta a comportamenti ansiogeni in animali, mentre la somministrazione di antagonisti di NK-R1 porta ad effetti ansiolitici, in particolare nei nuclei centrale e mediale dell'amigdala.^{110,115}

3.7.4 Ossitocina

L'ossitocina è un neuropeptide formato da nove aminoacidi ed è sintetizzato nei nuclei ipotalamici e secreto dalla neuroipofisi. È implicato in una serie di ruoli, tra cui l'allattamento, il parto e il comportamento materno, ma anche nell'ansia, umore e comportamento sociale.¹¹⁶

L'ossitocina interagisce con vari neurotrasmettitori e sistemi neuroendocrini, tra cui i salienti sono il sistema GABA-ergico e l'asse HPA.

In risposta allo stress acuto, l'ossitocina viene rilasciata dal nucleo centrale dell'amigdala, portando ad un'attivazione locale degli interneuroni GABAergici, mentre la stria terminale è coinvolta maggiormente nell'ansia cronica.

Negli animali, la somministrazione di ossitocina riduce i comportamenti ansiogeni e riduce i livelli plasmatici di cortisolo.

La relazione tra ossitocina e disturbi d'ansia, però, non è così diretta come sembra e in letteratura ci sono risultati contraddittori al riguardo; in studi su umani, la relazione tra livelli di ossitocina plasmatica e nel liquido cerebrospinale e severità dei sintomi di ansia e depressione sembra essere inversa. Tuttavia, alcuni studi mostrano livelli più alti in pazienti che soffrono d'ansia, in particolare in quelli che presentano livelli maggiori di ansia.¹¹⁷

Questo però può essere il paradosso dell'ossitocina, che è stato descritto come un circuito di retroazione dipendente dalla segnalazione dell'ossitocina in determinati ambienti sociopsicologici, che può portare a conseguenze psicologiche positive o avverse.¹¹⁰

Nell'uomo la modulazione dell'ansia da parte dell'ossitocina è stata dimostrata riducendo le risposte dell'amigdala a stimoli avversi. Inoltre, la somministrazione di ossitocina intranasale promuove la fiducia e riduce i livelli di ansia probabilmente a livello di amigdala.⁹⁷

3.8 Fattori neurotrofici

Le neurotrofine sono fattori coinvolti nella neurogenesi, processo grazie al quale alcune zone del cervello hanno l'abilità di formare nuovi neuroni a partire da cellule staminali.

Le neurotrofine includono il nerve growth factor (NGF), BDNF, neurotrofina-3, neurotrofina-4 e artemina.

NGF è un neuropeptide coinvolto nella regolazione della crescita neuronale: potrebbe essere coinvolto nel meccanismo di allerta associato ad adattamenti omeostatici e potrebbe modulare i neuroni simpatici, occupando quindi una posizione chiave nel controllo della reattività delle cellule immunocompetenti. Inoltre, tramite l'ipotalamo può attivare l'asse HPA e svolgere un ruolo nelle risposte adattative. Ancora più importante, potrebbe essere un fattore autocrino e paracrino per lo sviluppo e regolazione delle cellule immunitarie.

Un'associazione tra tratti di ansia e variazione genetica di NGF è infatti stata osservata in volontari sani.

Il BDNF è una proteina che svolge il suo ruolo nei neuroni centrali e periferici, coinvolta nella neurogenesi e nella formazione di nuove sinapsi. È stato visto che questo fattore è implicato nell'eziologia della depressione e dell'ansia, ad esempio con livelli sierici significativamente inferiori in pazienti con disturbo di panico, ma i risultati richiedono ulteriori accertamenti.

Probabilmente i fattori neurotrofici svolgono ruoli differenti nei disturbi ansiosi rispetto a quelli dell'umore, in quanto, se nei secondi è stata osservata una riduzione dei fattori di crescita e atrofia, nei secondi è stato visto un aumento nel volume di determinate aree cerebrali quale il midollo dorsale.^{71,118}

3.9 Disfunzioni immunitarie

Ricerche neurobiologiche sui disturbi d'ansia hanno rivelato la possibile associazione tra neuroplasticità e processi di infiammazione nella patofisiologia di questi disturbi. L'alto livello di comorbidità tra l'ansia e diverse condizioni mediche infiammatorie è stata interpretata come il risultato di specifici pathway infiammatori.¹¹⁹

Questo sembra essere correlato ad un aumento di CRF, che in seguito a stimoli stressogeni determina una maggiore secrezione di ACTH e quindi di ipercortisolismo, che determina un'alterazione della risposta immunitaria.

C'è inoltre evidenza di cambiamenti nella segnalazione e marcatori infiammatori e nel sistema immunitario: Nei pazienti con disturbi di panico sono stati trovati livelli marcatamente più elevati di proteine di fase acuta e citochine pro-infiammatorie come la proteina C-reattiva, IL-6 interferone gamma (IFN- γ) e fattore di necrosi tumorale-alpha (TNF- α). Uno studio ha inoltre mostrato livelli

aumentati di 18 citochine in pazienti con questo disturbo, portando ad ipotizzare che uno stato infiammatorio generale sia sottostante in questi disturbi.⁵⁶

Un'analisi statistica ha rivelato che lo stato d'ansia è positivamente correlato col rapporto IFN- γ /IL-4 (citochina antinfiammatoria).

Le microglia, cellule immunitarie del sistema nervoso, reclutano monociti nel cervello durante lo stress, i quali aumentano a loro volta l'espressione dell'interleuchina 1- β , citochina pro-infiammatoria e dell'espressione del recettore 1 per l'interleuchina-1 nelle cellule endoteliali cerebrali per promuovere l'ansia. L'espressione di citochine pro-infiammatorie a livello del cervello dopo una risposta infiammatoria può stimolare l'asse HPA, portando a livelli elevati di ACTH e di conseguenza scatenando uno stato ansioso.⁹⁷

Elevati livelli di citochine pro-infiammatorie, quindi, possono essere considerati biomarcatori dei disturbi d'ansia, considerando che stimolano l'attivazione sia dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che del sistema nervoso simpatico, il che può prolungare lo stato infiammatorio. In aggiunta, gli effetti di queste citochine sono sinergici quando prodotte in combinazione.

Le citochine, inoltre, sembrano possedere un effetto sulla modulazione dell'attività neuronale, potenziando le vie monoaminergiche e del CRF, oltre ad interagire coi neuroni GABAergici.¹²⁰

3.10 Sistema endocannabinoide

Il sistema endocannabinoide è uno dei sistemi regolatori cruciali nel sistema nervoso centrale, in quanto modula la risposta neuro infiammatoria, l'omeostasi immunitaria ed è coinvolto nella regolazione di varie funzioni fisiologiche come lo stress, l'apprendimento, la memoria, il dolore e l'umore.

I principali endocannabinoidi sono due: N-arachidoniletanolamina (AEA) e 2-arachidonoilglicerolo (2-AG), entrambi sintetizzati e rilasciati dai terminali postsinaptici, trasmettendo segnali retrogradi con soppressione del rilascio di neurotrasmettitori. Le idrolasi delle amidi degli acidi grassi (FAAH) e la monoacilglicerol lipasi (MAGL) sono le idrolasi corrispondenti. Gli endocannabinoidi agiscono principalmente attraverso due classi di recettori, ossia CBR1 e CBR2, il primo coinvolto nella neuromodulazione e predominante a livello di SNC, il secondo nell'immunomodulazione, presente principalmente a livello periferico.

Studi hanno dimostrato che l'attivazione appropriata di CBR1 riduce i comportamenti simili all'ansia, mentre antagonizzandoli si produce una risposta ansiogena. Questi effetti ansiolitici sembrano dipendere dall'attivazione dei recettori in strutture chiave implicate nelle risposte della paura, in particolare il circuito corticolimbico.

Viceversa, un'attivazione di CB2R previene l'aumento di fattori infiammatori indotti dallo stress.

Per quanto riguarda gli endocannabinoidi invece è stato scoperto che un aumento di FAAH e una riduzione della segnalazione dell'AEA aumentano i comportamenti simili all'ansia, così come in seguito ad una deplezione acuta di 2-AG.^{97,121}

3.11 Fattori genetici

Studi sui gemelli e su famiglie hanno indicato che i disturbi d'ansia presentano una moderata ereditabilità, che è stimata essere tra il 30% e il 50%.

A differenza delle patologie monogeniche, che sono causate dalla mutazione di un singolo gene, i disturbi d'ansia non seguono un'ereditarietà Mendeliana, ma piuttosto un modello di ereditarietà generica più complessa, che comprende un'interazione di più geni, oltre alle influenze ambientali.

Inoltre, i disturbi d'ansia sono considerati altamente poligenici, con il grado di espressione genica strettamente correlato alla gravità del disturbo, in particolare per quanto riguarda i geni coinvolti nella neurotrasmissione monoaminergica, neuropeptidi e nella funzione dell'asse dello stress (HPA).

La probabilità di sviluppare disturbi comuni e complessi è probabilmente dovuta all'influenza combinata di molte variazioni geniche, ognuna delle quali ha individualmente un impatto moderato o minimo; la fonte di variazione genica più studiata in questo ambito sono i polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs).

Studi di associazione si sono focalizzati di (SNPs) come geni candidati, provando l'evidenza dell'associazione tra varianti nella monoaminossidasi A (*MAOA*), catecol-O-metiltransferasi (*COMT*), recettore della serotonina 1A (*5-HT1A*), il gene per il recettore dell'adenosina (*ADORA2A*), per il recettore del neuropeptide S (*NPSRI*) o il gene del fattore di rilascio della corticotropina (*CRHRI*), anche se non hanno ancora incluso abbastanza soggetti per trarre conclusioni definitive.^{1,12,72}

Recentemente, studi di associazione genome-wide (GWAS), un tipo di ricerca che va a confrontare il genoma di individui sani con quello di individui malati allo scopo di identificare variazioni geniche associate, hanno fornito prove per nuovi geni candidati che contribuiscono alla patogenesi dei disturbi d'ansia, come ad esempio varianti nei geni che codificano per la proteina transmembrana 132D (*TMEM132D*) o per la subunità beta del recettore della glicina (*GLBRB*). Ciononostante, sono stati identificati solo una frazione di geni, ma i risultati non sono stati replicati inequivocabilmente.^{8,12}

Un numero crescente di studi evidenzia che l'ansia deriva da complesse interazioni gene-ambiente. Gli individui con alta suscettibilità genetica tendono a manifestare comportamenti più ansiosi in

condizioni di stress, e coloro che sono frequentemente esposti a situazioni stressanti mostrano una maggiore variazione nei geni correlati all'ansia. I processi epigenetici possono quindi svolgere un ruolo chiave nell'equilibrare i fattori di rischio e la resilienza, portando ad esiti adattativi o mal adattativi, determinando se un disturbo d'ansia si svilupperà o meno.¹²²

La variante genetica più ampiamente esaminata in questo ambito è il polimorfismo 5-HTTLPR del gene *SLC6A4*, che codifica per il trasportatore della serotonina, marker funzionale con due varianti associate a diversi livelli di trascrizione della serotonina. Questo polimorfismo è associato a tratti legati all'ansia ed interagisce con eventi stressanti, aumentando la sensibilità ai disturbi d'ansia.¹²³

Il ruolo dei meccanismi epigenetici nella causa dei disturbi d'ansia sta attirando sempre più l'attenzione: meccanismi come la metilazione del DNA, la modificazione degli istoni e la regolazione degli RNA non codificanti come ad esempio i microRNA rivestono un ruolo cruciale nella patogenesi dei disturbi d'ansia. A differenza delle variazioni nella sequenza del DNA, i processi epigenetici che regolano la trascrizione e l'espressione genica sono reversibili, in quanto agiscono sulla struttura ed espressione del DNA senza modificarne la sequenza stessa.²

Studi sulla metilazione del DNA, ad esempio, si sono focalizzati in geni candidati che sono implicati nella risposta allo stress, neurotrasmissione e neuroplasticità.

Le modificazioni epigenetiche possono essere durature, ma anche temporanee ed altamente dinamiche, che rispondono a fattori ambientali e alterano l'espressione e regolazione genica; pertanto, costituiscono il 'collegamento mancante' per spiegare l'ereditabilità ed espressione dei disturbi d'ansia. Alcuni studi hanno in aggiunta suggerito una correlazione con la risposta positiva o meno alla terapia farmacologica ma anche alla psicoterapia in questi soggetti.

Studi pilota iniziali su piccoli gruppi di pazienti con disturbi d'ansia hanno rivelato modelli alterati di metilazione del DNA nei geni di rischio per questi disturbi, e sembra che ci sia una correlazione con la risposta positiva o meno alla psicoterapia o una farmacoterapia in questi modelli epigenetici alterati. Gli inibitori delle deacetilasi degli istoni (HDACi) hanno mostrato effetti positivi sia in studi preclinici che clinici, aprendo nuove prospettive per la farmacoterapia epigenetica dei disturbi d'ansia.

Questi risultati sottolineano l'importanza di considerare sia i fattori genetici che ambientali nella comprensione e nel trattamento dei disturbi d'ansia, offrendo nuove direzioni per la ricerca e lo sviluppo di terapie mirate.⁹⁷

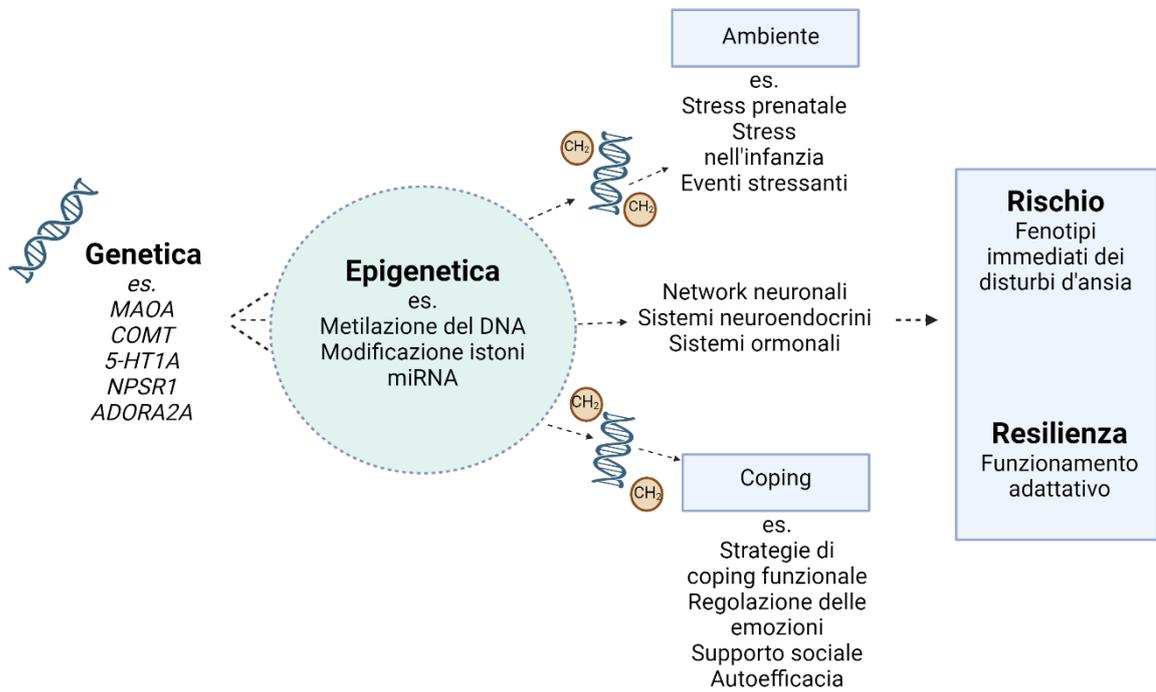


Figura 14: rappresentazione schematica dei fattori di rischio e resilienza nei disturbi d'ansia¹²

CAPITOLO 4. TRATTAMENTO DEI DISTURBI D'ANSIA

Numerosi neurotrasmettitori giocano un ruolo importante nell'ansia patologica, motivo per cui ognuno di questi è un potenziale target per interventi farmacologici. Ciononostante, relativamente poche classi di farmaci sono ad oggi usate nella pratica clinica per il trattamento dell'ansia.

4.1 Trattamenti attuali

Esistono due tipi di farmaci principalmente usati per trattare i disturbi d'ansia: le benzodiazepine e gli antidepressivi. Ad oggi, è stato dimostrato che questi siano più efficaci nel trattamento rispetto al placebo.

Gli SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) ed SNRI (inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina e serotonina), solitamente indicati nel trattamento della depressione, sono considerati il trattamento di prima linea per i disturbi d'ansia sia negli adulti che in bambini e negli adolescenti. In particolare, sono stati approvati dall'FDA per il trattamento di prima linea del GAD¹²⁴, SAD¹²⁵, disturbo di panico e PTSD e OCD.^{126,127}

Infatti, nonostante le benzodiazepine siano state largamente usate in passato per trattare questi disturbi e ancora ad oggi vengono usate nei trattamenti a breve termine, non sono più usate in cronico. Queste sono molto efficaci nella riduzione degli stati acuti d'ansia, ma sono associate ad effetti avversi quando usate per lunghi periodi, tra cui:

- Dipendenza fisiologica e psicologica e tolleranza;¹²⁸
- Sindrome di astinenza con esiti potenzialmente fatali;
- Compromissione delle capacità cognitive e psicomotorie;
- Sedazione residua diurna (hangover);
- Overdose potenzialmente letale quando assunte in concomitanza di alcol ed oppioidi;
- Depressione centrale con conseguenti sedazione, sonnolenza, vertigini, debolezza, respiro rallentato;
- Inibizione della codifica della memoria con amnesia anterograda, che può interferire con l'efficacia della psicoterapia praticata in concomitanza.¹²⁹

Inoltre, l'effetto terapeutico di solito non va oltre il sollievo dei sintomi, incidendo solo in parte sugli aspetti psicopatologici.

Per questi motivi, l'uso delle benzodiazepine è spesso limitato a trattamenti a breve termine dell'ansia acuta o ad una terapia per l'ansia refrattaria in seguito al trattamento con altri farmaci.¹³⁰ Questi farmaci devono il loro effetto al legame col recettore GABA_A potenziando l'azione inibitoria dell'acido γ -aminobutirrico. Attualmente rappresentano l'approccio più consolidato per il trattamento dell'ansia prevedibile e limitata a determinate situazioni. In particolare, trovano

impiego nelle fobie specifiche, per cui possono essere prescritte al bisogno, mentre non sono indicate per ansia cronica o per l'ansia non prevedibile.^{127,131}

In questi casi viene considerato l'uso di farmaci come l'alprazolam, il clonazepam, il lorazepam, il diazepam e l'oxazepam che vengono prescritti per 3-4 settimane in caso di ansia marcata, in particolare nei disturbi di panico e nel GAD, ma anche nell'ansia situazionale. In ogni caso però le benzodiazepine non devono essere continuate per più di 4-6 settimane per evitare di causare dipendenza.

Solo in alcuni casi gli attacchi di panico richiedono l'uso immediato di benzodiazepine: in questo caso viene somministrato lorazepam da 1 a 2,5 mg al bisogno, fino ad una dose massima di 7,5 mg al giorno.¹³²

Benzodiazepine specifiche vengono scelte basandosi sull'evidenza dei loro effetti, tempo di emivita, potenza e lipofila; ad esempio, quelle con tempo di emivita lungo come il clonazepam, che richiedono quindi meno somministrazioni giornaliere, sono usate per i disturbi di panico.¹³

La classe degli SSRI include la fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina e vilazodone.

La caratteristica essenziale dei farmaci di questa classe è che inibiscono il trasportatore della serotonina 5-HT, causando desensibilizzazione dei recettori postsinaptici della serotonina e normalizzando l'attività delle vie serotoninergiche. Questo meccanismo si è visto portare alla riduzione dei sintomi dell'ansia.¹³³

La classe degli SNRI comprende la venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetina. Solitamente questi vengono usati dopo fallimento o inadeguata risposta agli SSRI, al posto di aggiungerli alla terapia, perché in combinazione possono causare la sindrome serotoninergica. In particolare, la duloxetina è indicata nel trattamento del GAD, mentre la venlafaxina per il trattamento a lungo termine dell'ansia.

La risposta dei pazienti può variare, ma per i pazienti che ne beneficiano l'efficacia ansiolitica è legata ad un aumento del tono noradrenergico. Il meccanismo d'azione è infatti quello di legarsi ai trasportatori serotoninergici 5-HT e quelli noradrenergici.¹³⁴

Oltre alla terapia farmacologica anche la terapia psicologica ha dimostrato efficacia nel trattamento dei disturbi d'ansia, in particolare la terapia cognitivo-comportamentale (CBT). Alcuni studi hanno infatti dimostrato come questi due trattamenti producano effetti comparabili quando usati come trattamento di prima linea, con particolare efficacia nel GAD^{1,135}.

La terapia cognitivo-comportamentale combina la terapia cognitiva, che consiste nel riuscire a modificare il modo di pensare del paziente, con quella comportamentale, che prevede un

cambiamento del suo comportamento. Si tratta di una forma di psicoterapia breve, direttiva e collaborativa in cui il terapeuta usa tecniche basate sull'evidenza tramite un programma di psicoeducazione in cui il paziente deve essere consapevolizzato della natura normale e anormale dell'ansia, dei pensieri disfunzionali e irrazionali associati (credenze) e deve imparare a cambiarli, anche tramite esposizione della situazione che provocano ansia evocando le sensazioni percepite (eccitazione o allarme), per prevenire l'evitamento. (meccanismo di coping).^{130,136}

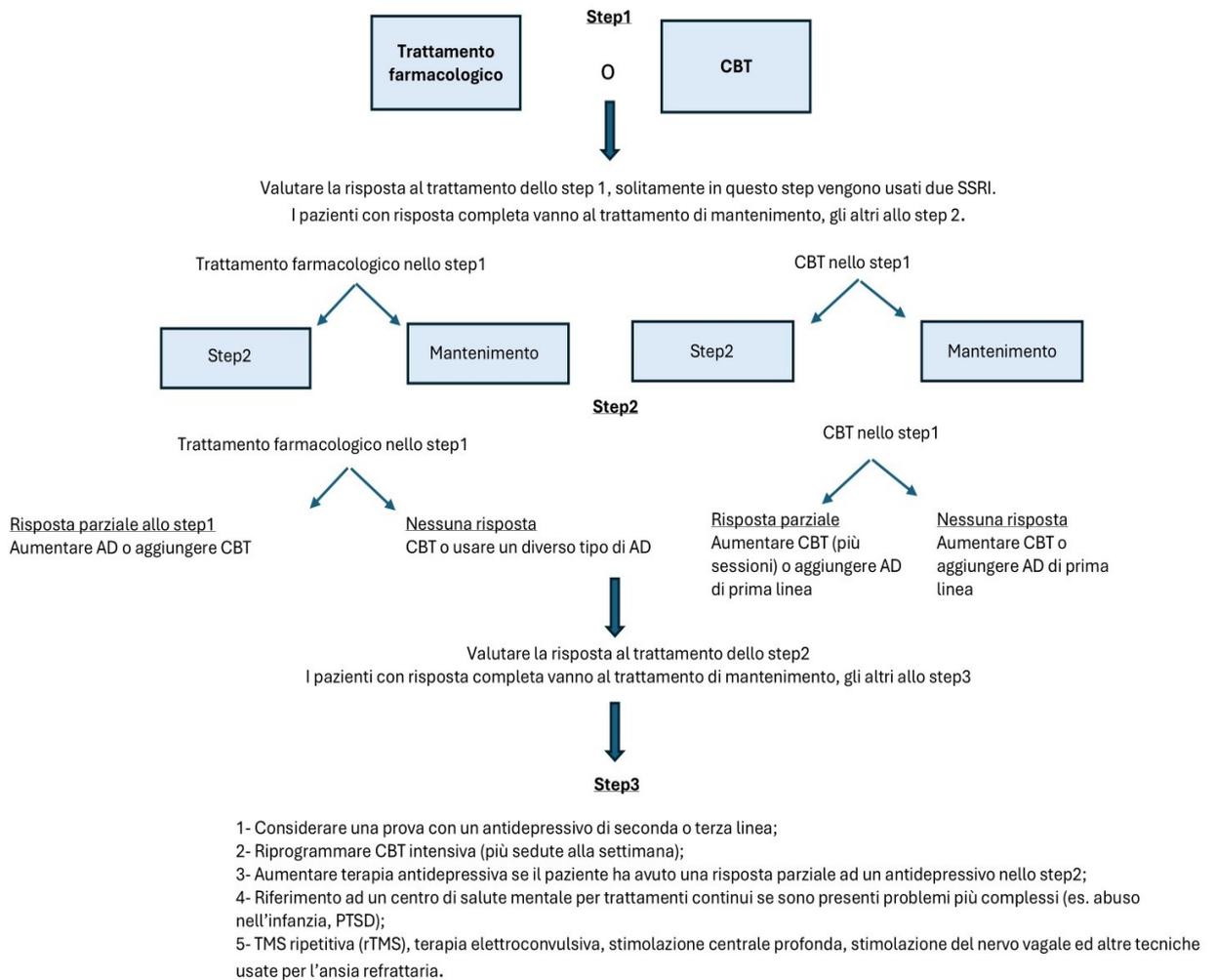
4.2 Protocolli di trattamento

Negli anni '90 sono stati sviluppati protocolli psicologici e farmacologici standardizzati per i disturbi d'ansia, portando ad un algoritmo che è simile per tutti i principali disturbi di questa classe.

In genere, per decidere il tipo di trattamento più appropriato ci si basa sulla severità della condizione (quanto è difficile per il paziente controllare i sintomi), impatto dei sintomi ansiosi sulle funzioni, sofferenza, presenza di comorbidità, preferenze del paziente e storia precedente del trattamento.¹³⁷

L'algoritmo si articola in più step: in generale, nel primo step in clinica viene scelto tra la terapia psicologica cognitiva-comportamentale (CBT)^{138,139} e gli SSRI, procedendo nello step 2 con la prescrizione di un altro SSRI nel caso in cui il primo non funzioni, oppure non venga tollerato.¹⁴⁰

Se il paziente mostra una risposta parziale si può procedere aumentando la dose di antidepressivo o aggiungendo la terapia CBT se prima non era stata presa in considerazione. Se invece il paziente mostra una risposta completa al trattamento, si passa alla fase di mantenimento. A questo punto, si valuta la risposta al secondo step, in cui i pazienti che rispondono bene alla terapia vengono mandati al trattamento di mantenimento o allo step numero 3. Questo consiste nel considerare un trial con un secondo o terzo tipo di antidepressivo (ad esempio SNRI o TCA¹²⁶), programmare una CBT più intensiva e ravvicinata, potenziare la terapia farmacologica nel caso in cui il paziente abbia avuto una risposta parziale a un antidepressivo, fare riferimento a cure specialistiche di salute mentale se sono presenti problemi più complessi come PTSD ed infine utilizzare tecniche come la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS), la terapia elettroconvulsiva, la stimolazione profonda del cervello, stimolazione del nervo vago e altre tecniche per l'ansia refrattaria.¹³²



87

Figura 15: algoritmo di trattamento per i disturbi d'ansia (AD: antidepressivo; CBT: terapia cognitivo-comportamentale; rTMS: stimolazione transcranica magnetica ripetitiva 87

Nessuno degli SSRI ha mostrato superiorità rispetto agli altri, di conseguenza la scelta del farmaco è normalmente basata sugli effetti collaterali, profilo farmacocinetico e farmacodinamico e potenziali interazioni con altri farmaci con cui il paziente è in terapia. In particolare, il rapporto rischio-beneficio sembra migliore per la sertralina, escitalopram e venlafaxina.¹

La scelta tra CBT e farmaci, invece, si basa su più variabili, inclusa la disponibilità di un terapeuta, l'accessibilità alla terapia, che costa più del trattamento farmacologico e la preferenza del paziente.

Nonostante SSRI e SNRI risultino sicuri anche nei bambini e negli adolescenti, questi possono essere prescritti nei casi più gravi e solo dopo un'attenta valutazione del paziente dopo che questo non ha tratto beneficio da altri tipi di terapie, e comunque sempre associati a terapie non farmacologiche.

Il principio generale per questa classe di farmaci è il “start low and go slow”, che consiste nell’iniziare la terapia prescrivendo circa metà della dose usata per il trattamento della depressione e aumentando poi lentamente la dose, con un cambiamento di dosaggio non più frequente di una volta alla settimana, monitorando la risposta nell’arco di 4-6 settimane. Solitamente si inizia da 25 mg e se non si osserva risposta questa può essere aumentata di 25 mg ogni settimana, fino ad un massimo di 200 mg al dì.

La paroxetina in un range da 12,5 mg a 25 mg è consigliata particolarmente per il disturbo di panico.

Nei pazienti che non rispondono sono stati provati anche antidepressivi con altri meccanismi d’azione, ad esempio la venlafaxina e la clomipramina. La venlafaxina viene prescritta ad una dose di 37,5 mg fino ad un massimo di 225 mg al giorno, in base alla risposta.¹³⁷

Considerando che SSRI e SNRI richiedono dalle 2 alle 4 settimane per fare effetto e che in questo arco temporale il paziente può sperimentare gli effetti collaterali ed aumentare i livelli di ansia, solitamente vengono prescritte in concomitanza le benzodiazepine per minimizzare questi effetti.¹³⁰

Infatti, l’effetto ansiolitico si manifesta immediatamente e non portano ad un iniziale amplificazione dei sintomi dell’ansia.¹³²

Negli anziani e negli individui con problemi medici associati gli SSRI sono sicuri a dosi più basse (sertralina a 25 mg, escitalopram a 10 mg), mentre le benzodiazepine sono da evitare in quanto possono causare agitazione paradossale. Oltretutto, essendo la polifarmacoterapia molto comune, principalmente negli anziani, è fondamentale essere consapevoli delle potenziali interazioni da farmaci, soprattutto nei casi di ansia complessa e resistente ai trattamenti.

Per quanto riguarda la terapia di mantenimento, basandosi sull’esperienza clinica è prassi proseguire il trattamento fino a che il paziente non raggiunge una riduzione dei sintomi per almeno sei mesi. Se si ottiene una risposta, è consigliato di mantenere la stessa dose per almeno 12 mesi, per poi diminuirla progressivamente nel giro di qualche settimana. In caso di ricaduta, proseguire il trattamento e mantenerlo per anni.

Questi farmaci vengono usati anche grazie al loro profilo efficacia-sicurezza favorevole, anche se tra gli effetti collaterali possiamo trovare aumento di peso, sintomi gastrointestinali, disfunzioni sessuali e problemi genitourinari, epatotossicità, aumento del rischio di suicidio in alcuni pazienti, disturbi cardiovascolari. Sebbene rare, la sindrome serotoninergica e la sindrome neurolettica maligna devono essere tenute in considerazione. La sindrome d’astinenza da interruzione brusca di SSRI, inoltre, può causare parestesie, vertigini, nausea, diaforesi e ansia da rimbalzo.¹⁴¹

Per questo motivo la sospensione della terapia farmacologica dovrebbe avvenire tramite una riduzione graduale della dose e possibilmente parallelamente alla terapia cognitivo-comportamentale.

Attualmente la terapia dell'ansia inizia già nel settore di cure primarie, dove le prescrizioni di SSRI sono in aumento. Questa può essere un'arma a doppio taglio, in quanto gli SSRI sono spesso prescritti in modo affrettato in risposta ad una sofferenza emozionale senza prima accertarsi che si tratti effettivamente di un disturbo d'ansia, la dose e durata della terapia possono essere inadeguate, gli effetti avversi non possono essere gestiti da altre alternative se non quella di interrompere il trattamento.^{87,142-145}

4.3 Trattamenti alternativi

In casi specifici, per il trattamento dei disturbi d'ansia vengono usati altri farmaci, soprattutto se i trattamenti di prima linea non sono efficaci.

Gli azaspironi, agonisti serotoninergici del recettore 5 HT_{1A}, tra cui il buspirone vengono prescritti per il disturbo d'ansia generalizzato (GAD) per il trattamento in cronico.¹⁴⁶

Terapie di seconda linea includono il pregabalin, la quetiapina e l'idrossizina; il pregabalin, anticonvulsivante che blocca i canali del calcio voltaggio dipendenti, è efficace nel trattamento dei disturbi d'ansia generalizzata riducendo il rilascio di neurotrasmettitori eccitatori. La quetiapina, antipsicotico, sembra allo stesso modo essere efficace nel trattamento del GAD. L'idrossizina, antistaminico anticolinergico anti H₁, ha effetti ansiolitici modesti e sedativi a breve termine e viene utilizzato nei pazienti che non possono usare ansiolitici come le benzodiazepine.¹⁴⁰

La moclobemide, facente parte dei RIMA (inibitori selettivi e reversibili della MAO_A) è stata unicamente approvata per il trattamento di seconda linea del SAD.¹¹⁴

Altri inibitori delle MAO vengono ad oggi usati come trattamento di terza linea, solo se trattamenti precedenti non risultano efficaci a causa degli effetti collaterali più severi associati. Tra questi possiamo trovare la fenelzina, inibitore irreversibile.

Gli antagonisti dei recettori β -adrenergici, come il propranololo, vengono usati negli stage iniziali per controllare sintomi come tremori o tachicardia nell'ansia da performance e che risultano essere invalidanti in alcune situazioni.^{20,147,148}

Medications						
	Drug	Efficacy shown in RCTs for			Daily dose	Adverse effects
		PDA	GAD	SAD		
SSRIs	Citalopram ¹	x		x	20–40 mg	Jitteriness, nausea, restlessness, headache, fatigue, increased or decreased appetite, weight gain, weight loss, tremor, sweating, QT _c prolongation, sexual dysfunction, diarrhea, constipation, and other side effects
	Escitalopram ²	x	x	x	10–20 mg	
	Fluoxetine	x				
	Fluvoxamine	x		x		
	Paroxetine	x	x	x	20–50 mg	
	Sertraline	x	x	x	50–150 mg	
SNRIs	Duloxetine		x		60–120 mg	Jitteriness, nausea, restlessness, headache, fatigue, increased or decreased appetite, weight gain, weight loss, tremor, sweating, sexual dysfunction, diarrhea, constipation, urination problems, and other side effects
	Venlafaxine	x	x	x	75–225 mg	
Tricyclic anti-depressant	Clomipramine	x			75–250 mg	Anticholinergic effects, somnolence, dizziness, cardiovascular side effects, weight gain, nausea, headache, sexual dysfunction, and other side effects
Calcium modulator	Pregabalin		x	x	150–600 mg	Dizziness, somnolence, dry mouth, edema, blurred vision, weight gain, constipation, euphoric mood, balance disorder, increased appetite, difficulty with concentration/attention, withdrawal symptoms after abrupt discontinuation, and other side effects
Azapirone	Buspirone		x		15–60 mg	Dizziness, nausea, headache, nervousness, light-headedness, excitement, insomnia, and other side effects
RIMA	Moclobemide			x	300–600 mg	Restlessness, insomnia, dry mouth, headache, dizziness, gastrointestinal symptoms, nausea, and other side effects

PDA, panic disorder/agoraphobia; GAD, generalized anxiety disorder; SAD, social anxiety disorder (also known as social phobia); RIMA, reversible monoamine oxidase A inhibitor; RCT, randomized controlled study; SNRI, selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitors; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors.

¹Do not exceed recommended dose (possible QT_c interval prolongation). Maximal dose with diminished hepatic function, 30 mg/d; for older patients, 20 mg/d.

²Do not exceed recommended dose (possible QT_c interval prolongation). Maximal dose for persons over age 65, 10 mg/d.

Tabella 2: riassunto dei trattamenti farmacologici raccomandati negli adulti nei disturbi d'ansia¹⁴⁹

CAPITOLO 5. DIAGNOSI DEI DISTURBI D'ANSIA

Una buona anamnesi e una visita medica sono essenziali per la diagnosi iniziale di qualsiasi disturbo d'ansia. Infatti, altre cause possono dare origine ad una sintomatologia simile ai disturbi d'ansia, come ad esempio ipertiroidismo, abuso o astinenza da alcune sostanze psicotrope, patologie metaboliche, carenze nutritive o effetti collaterali di alcuni farmaci.

La diagnosi avviene comunemente attraverso un colloquio con uno specialista (psicologo o psichiatra) che, ponendo domande specifiche ed ascoltando i sintomi riferiti del paziente, diagnostica il disturbo, somministrando talvolta test specifici. Oltre agli specialisti, questi pazienti si presentano in misura sempre maggiore presso l'assistenza primaria, motivo per cui anche in questi ambiti è di fondamentale importanza conoscere i criteri diagnostici per iniziare un trattamento adeguato o riferire ad uno specialista, se necessario.¹

In realtà la forma più comune di ansia che viene vista dai medici di medicina generale è chiamata "disturbo situazionale acuto", termine che non viene considerato a tutti gli effetti un disturbo d'ansia. La Classificazione Internazionale delle Cure Primarie (ICPC) definisce il disturbo situazionale acuto come ansia derivante dai problemi di vita, inclusa quella da lutto o l'ansia causata da problemi relazionali coi coniugi, figli, amici, parenti.¹⁵⁰

La diagnosi, ad oggi, viene eseguita nel corso di una valutazione psicodiagnostica tramite interviste cliniche validate, strutturate o semi-strutturate; tra le metodologie diagnostiche valide possiamo annoverare l'Intervista Clinica Strutturata basata sul DSM-5-TR (SCID-5), sull'Intervista Internazionale Composita della World Health Organization basata sull'ICD-11¹⁵¹ (CIDI) o su questionari appositamente strutturati, tra cui la MINI International Interview.^{1,31}

Nei bambini, interviste come il Kiddie-SADS o lo SCARED richiedono una valutazione aggiuntiva da parte dei genitori o dei caregivers.

Per determinare la gravità dei disturbi e monitorare il trattamento, scale di valutazione continue includono, ad esempio, la Hamilton Anxiety Scale e la State Trait Anxiety Inventory (STAI-Y).

Esistono scale di autovalutazione validate per gli aspetti dimensionali rilevanti dei disturbi d'ansia, tra cui possiamo menzionare:

- Beck Anxiety Inventory (BAI), una misura sintetica che si focalizza sui sintomi dell'ansia, per discriminare tra ansia e depressione;¹⁵²
- Fear Questionnaire per quantificare i sintomi delle fobie;¹⁵³
- Penn State Worry Questionnaire per i sintomi del disturbo d'ansia generalizzata, in particolare permette di misurare la tendenza di un soggetto a preoccuparsi;¹⁵⁴

- Anxiety Sensitivity Index per misurare le sensazioni di paura generale e di eccitazione, così come di sintomi specifici dell'ansia;¹⁵⁵
- Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) che valuta sia la paura che l'evitamento nell'ambito del disturbo d'ansia sociale.¹⁵⁶
- Panic ad Agoraphobia Scale (PAS) sviluppata per misurare la gravità della patologia in pazienti con disturbi di panico ed agorafobia ;¹⁵⁷
- Severity Measure for Panic Disorder per I disturbi di panico, scala che permette di integrare la valutazione clinica dei pazienti con PD.¹⁴⁶

Gli strumenti di screening composti da pochi elementi, come la scala Generalised Anxiety Disorder-7 (GAD-7) hanno una sensibilità e specificità adeguate a rilevare il disturbo d'ansia generalizzato, ma anche altri disturbi d'ansia.¹⁵⁸

Lo spettro dei disturbi è segnato da presentazioni cliniche diverse, ciò significa che i criteri diagnostici possono variare e sono specifici per ognuno di essi

In linea generale, tutti i criteri diagnostici tengono in considerazione i seguenti parametri:

- Intensità e livello di compromissione: questa deve essere tale da intaccare le normali attività quotidiane e da non riuscire a gestire i sintomi;
- Frequenza: è importante valutare ogni quanto si presentano i sintomi per differenziare episodi di ansia transiente;
- Durata: il periodo d'ansia risulta essere prolungato, generalmente superiore ai sei mesi;
- Severità: I disturbi d'ansia possono essere concettualizzati in modo dimensionale, variando da lievi a gravi.

Oltre a ciò, la diagnosi richiede anche che i sintomi mentali di ansia e paura, assieme a quelli fisici siano eccessivi e persistenti, tali da compromettere ambiti importanti della vita quali le relazioni sociali e le attività occupazionali, situazioni che l'individuo trova difficile controllare.¹⁷

Per essere considerati nei criteri del DSM-5 i sintomi ansiosi non devono essere provocati da fattori esogeni o da patologie (come l'ipertiroidismo), effetti fisiologici di una sostanza (caffaina,) o di farmaci e non devono essere meglio spiegati da altri disturbi mentali.³³

Ciononostante, questi criteri diagnostici sono raramente usati nella pratica clinica, il che viene attribuito ad una carenza di addestramento clinico, tempi limitati e dal fatto che si pone sempre enfasi negli aspetti fisici e meno a quelli psicologici. Questo fattore contribuisce sicuramente ad un'incidenza maggiore di casi non o mal diagnosticati (tra il 71 e il 97,8%), e di non trattati, che rappresentano circa il 41%.¹³

Usare questi metodi di diagnosi può aiutare per differenziare i disturbi d'ansia nell'assistenza primaria; se i risultati dei questionari dei pazienti incontrano i criteri per diagnosticare uno dei disturbi d'ansia, per avere una diagnosi definitiva sono necessarie ulteriori indagini riguardanti la persistenza dei sintomi nel tempo, severità, frequenza dell'insorgenza e grado di malessere e compromissione delle funzionalità.

L'importanza di determinare diagnosi specifiche di disturbi d'ansia sta nel selezionare successivamente il trattamento più appropriato basato sulle evidenze, ma anche nel fornire al paziente informazioni accurate sul disturbo diagnosticato, che è il primo passo nelle cure. ¹³

5.1 Criteri diagnostici secondo il DSM-V-TR

5.1.1 Disturbo d'ansia da separazione (F93.0)

A. Paura o ansia eccessiva e inappropriata rispetto allo sviluppo riguardante la separazione dalle figure di attaccamento dell'individuo (genitori, caregiver e altri membri della famiglia), con la presenza di almeno tre dei seguenti criteri:

1. Angoscia ricorrente ed eccessiva quando si anticipa o si vive la separazione dalla casa o dalle principali figure di attaccamento.
2. Preoccupazione persistente ed eccessiva riguardo alla perdita delle principali figure di attaccamento o a possibili danni a loro carico, come malattia, infortuni, disastri o morte.
3. Preoccupazione persistente ed eccessiva riguardo al vivere un evento spiacevole (ad esempio, perdersi, essere rapiti, avere un incidente, ammalarsi) che causi la separazione da una figura di attaccamento principale.
4. Riluttanza persistente o rifiuto di uscire, allontanarsi da casa, andare a scuola, al lavoro o altrove a causa della paura della separazione.
5. Paura persistente ed eccessiva o riluttanza a stare da soli o senza le principali figure di attaccamento a casa o in altri ambienti.
6. Riluttanza persistente o rifiuto di dormire fuori casa o di andare a dormire senza essere vicini a una figura di attaccamento principale.
7. Incubi ripetuti che coinvolgono il tema della separazione.
8. Lamentele ricorrenti di sintomi fisici (ad esempio, mal di testa, mal di stomaco, nausea, vomito) quando si verifica o si anticipa la separazione dalle principali figure di attaccamento.

B. La paura, l'ansia o l'evitamento sono persistenti, durando almeno 4 settimane nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni e tipicamente 6 mesi o più negli adulti. I sintomi solitamente si sviluppano durante l'infanzia, ma in alcuni casi anche nell'età adulta.

C. Il disturbo causa disagio clinicamente significativo o compromissione nel funzionamento sociale, accademico, lavorativo o in altre aree importanti del funzionamento.

D. Il disturbo non è meglio spiegato da un altro disturbo mentale, come il rifiuto di lasciare la casa a causa della resistenza eccessiva al cambiamento nel disturbo dello spettro autistico; deliri o allucinazioni riguardanti la separazione nei disturbi psicotici; rifiuto di uscire senza un accompagnatore di fiducia nell'agorafobia; preoccupazioni riguardo alla cattiva salute o ad altri danni che possono colpire persone significative nel disturbo d'ansia generalizzata; o preoccupazioni riguardo ad avere una malattia nel disturbo d'ansia di malattia.^{33,159}

5.1.2 Mutismo selettivo (F94.0)

A. Incapacità di parlare costante in specifiche situazioni sociali in cui è previsto che si parli (ad esempio, a scuola), nonostante il problema non si ponga in altre situazioni.

B. Il disturbo interferisce con il rendimento scolastico o lavorativo o con la comunicazione sociale.

C. La durata della condizione è di almeno 1 mese (non limitata al primo mese di scuola).

D. L'incapacità di parlare non è attribuibile a una mancanza di conoscenza della lingua parlata richiesta nella situazione sociale, né a una mancanza di familiarità con essa.

E. Il disturbo non è meglio spiegato da un disturbo della comunicazione e non si manifesta esclusivamente durante il corso di un disturbo dello spettro autistico, schizofrenia o un altro disturbo psicotico.^{33,160}

5.1.3 Fobie specifiche

A. Paura o ansia intensa o severa riguardo a un oggetto o una situazione specifica (ad esempio, volare, altezze, animali, ricevere un'iniezione, vedere il sangue). Nota: Nei bambini, la paura o l'ansia può essere espressa con pianti, capricci, immobilizzazione o aggrappamento.

B. L'oggetto o la situazione fobica provoca quasi sempre una paura o ansia immediata, quando se ne viene in contatto.

C. L'oggetto o la situazione fobica viene attivamente evitato o sopportato con intensa paura o ansia, portando ad un evitamento attivo.

D. La paura o l'ansia è sproporzionata rispetto al reale pericolo posto dall'oggetto o dalla situazione specifica e al contesto socioculturale.

E. La paura, l'ansia o l'evitamento sono persistenti, tipicamente durano 6 mesi o più, criterio che aiuta a differenziarla da una paura transitoria, come nei bambini.

F. La paura, l'ansia o l'evitamento causano un disagio clinicamente significativo o una compromissione nel funzionamento sociale, lavorativo o in altre aree importanti del funzionamento.

G. Il disturbo non è meglio spiegato dai sintomi di un altro disturbo mentale, inclusi paura, ansia ed evitamento di situazioni associate a sintomi di tipo panico o altri sintomi debilitanti (come nell'agorafobia); oggetti o situazioni correlati 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).

Ogni fobia viene codificata in base allo stimolo che la genera.^{30,33}

5.1.4 Disturbo d'ansia sociale (F40.10)

A. Paura o ansia marcata riguardo a una o più situazioni sociali in cui l'individuo è esposto alla possibile osservazione da parte degli altri. Nota: Nei bambini, l'ansia deve verificarsi in contesti tra pari e non solo durante le interazioni con gli adulti.

B. L'individuo teme di agire in un modo o di mostrare sintomi di ansia che saranno giudicati e valutati negativamente

C. Le situazioni sociali provocano quasi sempre paura o ansia.

D. Le situazioni sociali sono evitate o sopportate con intensa paura o ansia.

E. La paura o l'ansia è sproporzionata rispetto alla reale minaccia posta dalla situazione sociale e al contesto socioculturale.

F. La paura, l'ansia o l'evitamento sono persistenti, tipicamente durano sei mesi o più.

G. La paura, l'ansia o l'evitamento causano un disagio clinicamente significativo o una compromissione nel funzionamento sociale, lavorativo o in altre aree importanti del funzionamento.

H. La paura, l'ansia o l'evitamento non sono attribuibili agli effetti fisiologici di una sostanza (ad esempio, una droga di abuso, un farmaco) o di un'altra condizione medica.

I. La paura, l'ansia o l'evitamento non sono meglio spiegati dai sintomi di un altro disturbo mentale, come il disturbo di panico, il disturbo dismorfico corporeo o il disturbo dello spettro autistico.

J. Se è presente un'altra condizione medica (ad esempio, malattia di Parkinson, obesità, sfiguramento da ustioni o infortuni), la paura, l'ansia o l'evitamento è chiaramente non correlata o è eccessiva.^{33,161}

5.1.5 Disturbo di panico e attacchi di panico (F41.0)

- A. Attacchi di panico ricorrenti e inaspettati intesi come un'improvvisa ondata di intensa paura o intenso disagio che raggiunge il picco entro pochi minuti, durante la quale si verificano quattro (o più) dei seguenti tredici sintomi: Palpitazioni, battito cardiaco accelerato o tachicardia, sudorazione, tremori, dispnea o soffocamento, dolore toracico, nausea o dolori addominali, vertigini, stordimento, sensazioni di svenimento, brividi, parestesie, derealizzazione o depersonalizzazione, paura di perdere il controllo, paura di morire.
- B. Almeno uno degli attacchi è seguito da un mese (o più) di uno o entrambi dei seguenti sintomi: preoccupazione persistente riguardo gli attacchi di panico e/o cambiamento significativo e mal adattativo nel comportamento correlato agli attacchi.
- C. Il disturbo non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (ad esempio, una droga di abuso, un farmaco) o di un'altra condizione medica (ad esempio, ipertiroidismo, disturbi cardiopolmonari).
- D. Il disturbo non è meglio spiegato da un altro disturbo mentale (ad esempio, gli attacchi di panico non si verificano solo in risposta a situazioni sociali temute, come nel disturbo d'ansia sociale; in risposta a oggetti o situazioni fobiche circoscritte, come nella fobia specifica; in risposta a ossessioni, come nel disturbo ossessivo-compulsivo; in risposta a ricordi di eventi traumatici, come nel disturbo da stress post-traumatico; o in risposta alla separazione dalle figure di attaccamento, come nel disturbo d'ansia da separazione).^{33,162}

5.1.6 Agoraphobia (F40.00)

- A. Paura o ansia marcata riguardo a due (o più) delle seguenti cinque situazioni: utilizzare i mezzi di trasporto pubblici, trovarsi in spazi aperti, trovarsi in luoghi chiusi, stare in fila o trovarsi in mezzo alla folla, essere fuori casa da soli.
- B. L'individuo teme o evita queste situazioni a causa di pensieri che l'uscita potrebbe essere difficile o che l'aiuto potrebbe non essere disponibile in caso di sviluppo di sintomi di tipo panico o altri sintomi invalidanti o imbarazzanti (ad esempio, paura di cadere negli anziani; paura dell'incontinenza).
- C. Le situazioni agorafobiche provocano quasi sempre paura o ansia.
- D. Le situazioni agorafobiche sono attivamente evitate, richiedono la presenza di un accompagnatore o sono sopportate con intensa paura o ansia.

E. La paura o l'ansia è sproporzionata rispetto al reale pericolo posto dalle situazioni agorafobiche e al contesto socioculturale.

F. La paura, l'ansia o l'evitamento sono persistenti, tipicamente durano sei mesi o più.

G. La paura, l'ansia o l'evitamento causano un disagio clinicamente significativo o una compromissione nel funzionamento sociale, lavorativo o in altre aree importanti del funzionamento.

H. Se è presente un'altra condizione medica (ad esempio, malattia infiammatoria intestinale, malattia di Parkinson), la paura, l'ansia o l'evitamento è chiaramente eccessiva. La paura, l'ansia o l'evitamento non è meglio spiegato dai sintomi di un altro disturbo mentale; ad esempio, i sintomi non sono confinati a una fobia specifica, tipo situazionale; non coinvolgono solo situazioni sociali (come nel disturbo d'ansia sociale); e non sono esclusivamente correlati a ossessioni (come nel disturbo ossessivo-compulsivo), difetti o imperfezioni percepiti nell'aspetto fisico (come nel disturbo dismorfico corporeo), ricordi di eventi traumatici (come nel disturbo da stress post-traumatico) o paura della separazione (come nel disturbo d'ansia da separazione).^{33,163}

5.1.7 Disturbo d'ansia generalizzato (F41.1)

A. Ansia e preoccupazione eccessive, presenti per la maggior parte dei giorni per almeno sei mesi, riguardo a una serie di eventi o attività (come la performance lavorativa o scolastica).

B. L'individuo trova difficile controllare la preoccupazione.

C. L'ansia e la preoccupazione sono associate a tre (o più) dei seguenti sei sintomi (con almeno alcuni sintomi presenti per la maggior parte dei giorni negli ultimi sei mesi): irrequietezza o sentirsi tesi, affaticamento, irritabilità, tensione muscolare, disturbi del sonno. Nota: Nei bambini è richiesto solo un sintomo.

D. L'ansia, la preoccupazione o i sintomi fisici causano un disagio clinicamente significativo o una compromissione nel funzionamento sociale, lavorativo o in altre aree importanti del funzionamento.

E. Il disturbo non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza (ad esempio, una droga di abuso, un farmaco) o di un'altra condizione medica (ad esempio, ipertiroidismo).

F. Il disturbo non è meglio spiegato da un altro disturbo mentale (ad esempio, ansia o preoccupazione riguardo agli attacchi di panico nel disturbo di panico, valutazione negativa nel disturbo d'ansia sociale, contaminazione o altre ossessioni nel disturbo ossessivo-compulsivo, separazione dalle figure di attaccamento nel disturbo d'ansia da separazione, ricordi di eventi traumatici nel disturbo da stress post-traumatico, aumento di peso nell'anoressia nervosa, lamentele

fisiche nel disturbo da sintomi somatici, difetti percepiti nell'aspetto fisico nel disturbo dismorfico corporeo, avere una malattia grave nel disturbo d'ansia da malattia o il contenuto delle credenze deliranti nella schizofrenia o nel disturbo delirante).^{33,164}

5.2 Interviste cliniche strutturate e semi-strutturate

Dato che le diagnosi di solito non si basano su un modello standard unificato, esistono varie tipologie di diagnosi, che dipendono fortemente dall'esperienza e dalle prestazioni di chi fa la diagnosi.¹⁶⁵

Le interviste diagnostiche strutturate sono utili in molte aree della psicologia e psichiatria: in primo luogo per valutare i pazienti secondo un criterio diagnostico chiaro e preciso, in secondo luogo i ricercatori devono riconoscere se i partecipanti allo studio soddisfano o meno i criteri di inclusione ed esclusione. Solitamente le interviste vengono eseguite usando un algoritmo standard per rendere la diagnosi più accurata e affidabile.

5.2.1 Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders (SCID)

L'intervista clinica strutturata per DMS (SCID-5-CV; ossia la versione clinica) è un'intervista semi strutturata, che fornisce diagnosi basate sul DSM-5 in modo standardizzato e completo. Rappresenta la misura gold standard per l'identificazione dei disturbi mentali.

Secondo il DSM-5, le categorie diagnostiche includono i disturbi dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici, i disturbi bipolari e correlati, i disturbi depressivi, i disturbi correlati a sostanze e da dipendenza, i disturbi d'ansia, i disturbi ossessivo-compulsivi e correlati, il disturbo da stress post-traumatico, il disturbo da deficit di attenzione/iperattività e altri disturbi. Di conseguenza l'intervista è composta da dieci moduli indipendenti tra loro che permettono di valutare ciascuno di questi disturbi. È presente poi un approfondimento anamnestico nei disturbi dove è ritenuto necessario. È divisa in più assi: i disturbi d'ansia, in particolare, si trovano nell'asse I.

Alla diagnosi inoltre è applicato un arco temporale di riferimento (attuale o storia pregressa). Questa intervista è progettata per scopi clinici e di ricerca, per descrivere una popolazione in termini di diagnosi psichiatriche.

La SCID-5-CV viene solitamente eseguita in una singola sessione che dura tra i 45 e i 90 minuti. Generalmente è più adatto per pazienti adulti, ma può essere riadattato anche per adolescenti.

Richiede il giudizio clinico di un professionista rispetto alle risposte che vengono fornite dal paziente, di conseguenza l'intervistatore deve avere la conoscenza ed esperienza clinica nel campo della psicopatologia e dei criteri diagnostici e classificativi del DSM, in particolare dell'ultima versione.¹⁶⁶

L'indagine inizia con una serie di domande aperte volte a raccogliere un numero sufficiente di informazioni per formulare una diagnosi provvisoria da confermare con l'utilizzo dei moduli diagnostici specifici. Al paziente vengono richieste informazioni base demografiche, comportamentali e relazionali. Questo serve sia per stabilire un rapporto con l'intervistato, che per valutare come esso si percepisce. Dopodiché, viene chiesto di descrivere la sua storia clinica di patologie presenti, passate e di eventuali trattamenti.

Dopo la sezione delle domande aperte si passa ai moduli diagnostici, dove vengono poste domande relative ai criteri diagnostici in modo chiuso. Ci sono circa due o tre domande di intervista per ciascun criterio dei disturbi.

Successivamente vengono poste domande specifiche di follow-up per consentire al paziente di elaborare o chiarire le risposte iniziali.

All'interno di ciascuna diagnosi, se un criterio richiesto o una serie di criteri non sono soddisfatti vengono saltate le restanti domande per quella diagnosi, tralasciando quelle senza rilevanza diagnostica. Questo permette di formulare diagnosi man mano che l'intervista procede, con un approccio decisionale ad albero.¹⁶⁷

Il clinico può attribuire i seguenti punteggi:

- “?” se le informazioni sono inadeguate;
- 1 se il sintomo è chiaramente assente o non incontra il criterio;
- 2 condizione che quasi incontra il criterio;
- 3 se la soglia corrisponde completamente al criterio.

Al termine dell'intervista viene compilato un foglio riassuntivo, dove vengono indicate le diagnosi DSM-5 presenti o pregresse. Per la definizione dei punteggi, vengono usate in aggiunta informazioni come relazioni cliniche ed osservazioni da parte di familiari ed amici.

I motivi per cui questo test è uno dei più utilizzati sono una consistenza interna sostanziale, affidabilità (capacità di fornire risultati coerenti e stabili nel tempo), validità predittiva (grado in cui il test misura effettivamente ciò che si intende misurare) e proprietà psicometriche superiori ad altre categorie diagnostiche. La sensibilità si attesta intorno allo 0,70, mentre la specificità allo 0,80.

Molti degli altri questionari presenti sono auto-valutativi e non includono un range così ampio di psicopatologie, col problema che sono influenzati dalla lettura dei rispondenti. Un altro vantaggio è che non solo valuta la psicopatologia attuale (delle ultime settimane o mesi), ma anche quella di tutta la vita, con gravità che può essere valutata in modo affidabile e valido.^{168,169}

5.2.2 Composite International Diagnostic Interview (CIDI)

La Composite International Diagnostic Interview (CIDI) è un'intervista diagnostica che è stata ideata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) e della Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration (ADAMHA). È uno strumento che tenta di conciliare i criteri del DSM e dell'ICD con lo scopo di eseguire ricerche cliniche ma soprattutto epidemiologiche in ambiti culturali diversi o per indagini transculturali.^{170,171}

Si tratta di un questionario molto simile allo SCID, questionario strutturato basato su una serie di domande poste in maniera standardizzata, di cui alcune possono essere omesse. Queste sono relative ai sintomi, alla loro rilevanza clinica, a quando si sono manifestati, alla loro durata.

Lo scopo è quello di diagnosticare disordini presenti durante tutto il corso della vita e non solo nei 12 mesi precedenti.

Permette la diagnosi di 40 tra i disturbi elencati nel DSM¹⁷², tra cui le forme somatiche, disturbi d'ansia, depressione, mania, schizofrenia, disturbi alimentari, disturbi cognitivi e relativi all'uso di sostanze. (Figura 14)

Eating disorders (5)	Anxiety Disorders
1. Anorexia nervosa	Phobic Disorders (4)
2. Bulimia	26. Agoraphobia with panic attacks
Organic mental disorders	27. Agoraphobia without panic attacks
3. Dementia (unspecified)	28. Social phobia
Substance use disorders (14)	29. Simple phobia
4. Alcohol abuse	Anxiety States (3)
5. Alcohol dependence	30. Panic disorder
6. Barbiturate, sedative abuse	31. Generalized anxiety disorder
7. Barbiturate, sedative dependence	32. Obsessive-compulsive disorder
8. Opioid abuse	Posttraumatic stress disorders (2)
9. Opioid dependence	33. Acute
10. Cocaine abuse	34. Chronic
11. Amphetamine abuse	Somatization disorders (5)
12. Amphetamine dependence	35. Somatization disorder
13. Hallucinogen abuse	Dissociative disorders (5)
14. Cannabis abuse	None
15. Cannabis dependence	Psychosexual disorders
16. Tobacco dependence	Gender Identity Disorders (3)
Schizophrenic disorders (5 subtypes)	36. Transsexualism
17. Schizophrenia (no subtypes)	Paraphilias (9)
Paranoid disorders (4)	None
None	Psychosexual Dysfunction (8)
Psychotic disorders NEC (4)	37. Psychosexual dysfunction (no subtypes)
18. Schizophreniform	Other Psychosexual Disorders (2)
Affective disorders (5)	38. Ego-dystonic homosexuality
Major Affective Disorders	Factitious disorders (3)
19. Manic depressive episode	None
20. Manic episode	Disorders of impulse control (6)
21. Bipolar disorder	39. Pathologic gambling
22. Major depression, single episode	Adjustment disorders (8)
23. Major depression, recurrent	None
Other Specific Affective Disorders	Personality disorders (12)
24. Dysthymic disorder	40. Antisocial disorder
Atypical Affective Disorders (2)	
25. Atypical bipolar disorder	

Figura 16: disturbi diagnosticabili dal CIDI secondo il DSM-V¹⁷¹

Il questionario inizia con una serie di domande generali riguardanti la salute, prima di porre domande disordine-specifiche. Le risposte, anche in questo caso sono categoriche (Sì/NO).

È diviso in 40 sezioni che si focalizzano sulla diagnosi (22 sezioni), sul funzionamento (4 sezioni), trattamento (2 sezioni), fattori di rischio (4 sezioni), fattori sociodemografici (7 sezioni) e fattori metodologici (2 sezioni). La prima sezione è una sezione introduttiva di screening e revisione. Le ultime sezioni metodologiche invece servono a determinare se l'intervistato passa alla seconda parte dell'intervista o meno. Questa divisione serve per semplificare il questionario: permette di terminare con la prima sezione se si osserva che il paziente non presenta evidenze di psicopatologie nel corso della vita. Al contrario, tutti i rispondenti che soddisfano i criteri per qualsiasi disturbo mentale nel corso della vita nella prima parte, vengono mantenuti nella seconda parte dell'intervista più specifica. Inoltre, alcune sezioni sono opzionali e possono essere somministrate a sottocampioni, piuttosto che all'intero campione.¹⁷³

Il questionario e l'algoritmo di scoring esistono sia in cartaceo, che computerizzato: un programma permette la formulazione completamente automatizzata della diagnosi con un elevato grado di attendibilità.

Esiste una versione principale che è stata successivamente modificata e adattata in altre versioni parallele, tra cui una versione intera, che richiede circa 2 ore, e una ridotta, che richiede invece 45 minuti. La versione lunga viene somministrata ai pazienti che presentano criteri di un disturbo mentale, ma sta a chi conduce l'intervista decidere se somministrarlo o meno.

Questo questionario presenta una sensibilità di circa 0,90, mentre una specificità attorno allo 0,85.

5.2.3 Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)

La Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I) è un'intervista diagnostica strutturata che è stata sviluppata da psicologi e clinici negli Stati Uniti e in Europa per i disturbi compresi nel DSM e ICD.

È strutturato in modo simile alle altre interviste precedentemente prese in considerazione, ma con la differenza che la somministrazione richiede solo 15 minuti. È stato sviluppato infatti data la necessità di avere un'intervista diagnostica breve ma accuratamente strutturata sia per studi clinici, che per studi epidemiologici e visti comunque le difficoltà e i costi a volte riscontrati nella somministrazione di questionari più lunghi. Questo strumento è solitamente di una pagina, cartaceo e valutato principalmente dai pazienti.

I vantaggi del M.I.N.I sono, oltre alla brevità ed economicità, che è semplice e chiaro da somministrare, molto sensibile e specifico (sensibilità attorno allo 0,85, specificità circa 0,90), compatibile coi criteri diagnostici internazionali precedentemente citati, capace di individuare importanti varianti subcliniche.

Per creare un questionario più corto, sono stati selezionati meno disturbi da prendere in considerazione, selezionando quelli più frequenti negli studi epidemiologici. Vengono considerati quindi 19 disturbi, tra cui disturbi di panico, agorafobia, fobia sociale e disturbo d'ansia generalizzato. Come finestra temporale viene considerato sia attuale (inteso come nell'ultimo mese), che durante tutto il corso della vita, focalizzandosi nei periodi rilevanti per gli stati clinici in corso.¹⁷⁴

Inoltre, per ridurre la lunghezza, sono stati ridotti gli item, mantenendo quelli riguardanti i sintomi e lo screening ed eliminando quelli riguardanti la disabilità, la patologia e l'uso di sostanze.^{174,175}

INTERVISTA	QUALIFICA INTERVISTATORE	FORMATO	PROGETTATO PER	DURATA (MINUTI)	FINESTRA TEMPORALE	OUTPUT DIAGNOSTICO
SCID	Professionisti formati	Domande chiuse seguite da aperte; richieste opzionali dell'intervistatore	Pazienti psichiatrici e medici; scopi epidemiologici	45-60	Episodio attuale	DSM-V-TR
CIDI	Professionisti formati	Domande chiuse; richieste opzionali dell'intervistatore	Pazienti psichiatrici e medici; scopi epidemiologici	120-180	Attuale e nel corso della vita	ICD-11 e DSM-V-TR
M.I.N.I.	Formazione limitata	Domande chiuse; richieste opzionali dell'intervistatore	Ambienti clinici e di ricerca	15	Attuale e nel corso della vita	ICD-11 e DMS-V-TR

Tabella 3: sintesi delle Interviste Strutturate Diagnostiche¹⁷⁴

5.3 Diagnosi nei bambini e adolescenti

Data la precoce insorgenza dei disturbi d'ansia, di fondamentale importanza è la diagnosi e lo screening nei bambini e negli adolescenti. Sono stati evidenziati strumenti di screening e valutazione basati su evidenze per i disturbi d'ansia infantili al fine di aumentarne il trattamento precoce ed appropriato. Individuare i sintomi somatici durante la valutazione può aiutare i bambini e i genitori a comprenderli anche in relazione al disturbo d'ansia.¹⁷⁶

La valutazione dovrebbe includere la differenziazione dell'ansia da paure che sono normali durante il periodo evolutivo, preoccupazioni e risposte agli stressori, anche se i bambini potrebbero non riconoscere le loro paure o preoccupazioni come irragionevoli.

L'ansia nei bambini si può manifestare come pianto, irritabilità o capricci e può essere fraintesa dagli adulti come oppositività o disobbedienza, ma che in realtà sono comportamenti che manifestano disagio.¹⁷⁷

Per questa ragione la diagnosi coinvolge anche la presenza di più persone oltre al bambino stesso, come genitori, caregivers, insegnanti per indagare riguardo la presenza dei sintomi dell'ansia e il

loro impatto sulla vita del bambino. Nei più giovani può infatti mancare la capacità di comunicare i sintomi e i disagi, per quello è di fondamentale importanza la presenza di un adulto.

Ci sono diversi strumenti di screening autovalutativi per l'ansia nei giovani di età pari o superiore a otto anni che sono stati ampiamente studiati; Tra questi troviamo la Multidimensional Anxiety Scale for Children¹⁷⁸, la Kiddie-SADS¹⁷⁹ e lo Screen for Child Anxiety and Related Emotional Disorders (SCARED)¹⁸⁰, sviluppate per essere specifiche e sensibili per valutare l'ansia nei giovani e sono utili in pratica clinica per misurare la progressione del trattamento.¹⁸¹ La Pediatric Anxiety Rating Scale è una misura clinica usata per valutare la severità e i cambiamenti nel tempo.^{182,183}

5.3.1 Kiddie-SADS

Il K-SADS (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children) è un'intervista semi-strutturata per l'identificazione della diagnosi primaria, della diagnosi di comorbidità e utile per la comprensione ed evoluzione del disturbo psicopatologico in età precoce (in bambini e adolescenti tra 6 e 18 anni). Intervista diagnostica integrata genitore- bambino, rappresenta il gold standard della diagnosi secondo i criteri del DSM, in quanto presenta una sensibilità molto alta, attorno a 1,00, mentre una specificità attorno allo 0,88.¹⁸⁴

Ne esistono diverse versioni ma la più utilizzata è la K-SADS- PL (Present and Lifetime version).

Si tratta di un'intervista che richiede dai 35 ai 45 minuti nei controlli, ma nei pazienti psichiatrici circa 1 h 25. Nei bambini viene somministrata prima ai genitori e poi si intervista il bambino singolarmente, mentre negli adolescenti si fa il contrario.

Questa scala include 82 item iniziali per indagare sui sintomi chiave di episodi di 20 diverse aree diagnostiche che comprendono, oltre ai disturbi d'ansia, disturbi depressivi, disturbi bipolari, schizofrenia, disturbo da deficit dell'attenzione e iperattività e disturbo dello spettro dell'autismo.

Per ognuno di questi item viene generalmente assegnato un punteggio da 0 a 3. Un punteggio 0 indica che l'informazione non è disponibile, 1 che i sintomi non sono presenti, 2 una sintomatologia sotto la soglia e 3 criteri sopra la soglia.

Il questionario è diviso in due sezioni: la parte di intervista di screening e quella di supplemento diagnostico.¹⁸⁵ Tutte le domande di screening vengono esaminate per prime, poi vengono somministrate domande supplementari per la diagnosi per cui il bambino ha ottenuto un risultato positivo (cioè, un punteggio di 3).

Alla conclusione di ciascuna area diagnostica, i criteri di esclusione sono delineati per episodi attuali o passati del disturbo. Se non vengono soddisfatti i criteri di una sezione, si passa alla sezione successiva, evitando la parte supplementare. Se invece riceve anche una sola valutazione soglia, viene somministrato un supplemento diagnostico per quella determinata area.

L'intervista fornisce una visione d'insieme diagnostica delle psicopatologie nel corso della vita che permette una diagnosi differenziale, consentendo un'immagine più mirata dei sintomi rilevanti e determinando se siano necessari ulteriori colloqui.

In aggiunta la diagnosi viene fornita analizzando i dati dei genitori e dei bambini, con un peso maggiore che viene generalmente dato ai racconti dei genitori riguardo ai comportamenti osservati.¹⁸⁶

Tuttavia, la sola somministrazione della K-SADS non è sufficiente per una corretta valutazione psicodiagnostica e risulta necessaria un'integrazione per ottenere una valutazione più definita e completa.¹⁸⁷

5.3.2 Screen for Child Anxiety and Related Emotional Disorders (SCARED)

Lo Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders è una misura largamente usata per diagnosticare i disturbi d'ansia in età pediatrica basato sui resoconti del bambino e dei genitori.¹⁸⁸ Ideato nel 1997 da Birmaher, può discriminare tra ansia e depressione ma anche tra i più noti disturbi d'ansia ed è stata valutata come una misura gold-standard valida, affidabile e sensibile, anche se presenta sensibilità e specificità minori della K-SADS (rispettivamente 0,70 e 0,50).¹⁸⁹

Ne esistono due versioni: la SCARED-P (Parents, versione dei genitori) e la versione C (Children, dei bambini). L'uso di più punti di vista permette di avere un profilo comprensivo dell'individuo, ottenendo più prospettive e diverse situazioni.¹⁹⁰

Ciascuna delle due consiste in 41 item che misurano i sintomi dell'ansia recenti nel bambino. Viene usato per i giovani dai 9 ai 18 anni e si completa in circa 10 minuti.

Il paziente deve rispondere in una scala Likert a 3 punti, dove 0 corrisponde a "non vero" o "quasi mai vero", 1 corrisponde a "qualche volta vero", 2 a "molto vero" o "spesso vero" e 3 "vero".

Oltre al punteggio totale che viene raggiunto nel test vengono esaminate cinque sotto scale che prendono in considerazione i sintomi dell'ansia generalizzata (9 item), dell'ansia da separazione (5 item), dell'ansia sociale (8 item), del panico o sintomi somatici (7 item) e dell'evitamento a scuola (3 item). Un punteggio totale di 25 o più suggerisce la presenza di ansia clinicamente significativa.¹⁹¹

5.4 Scale di valutazione diagnostiche

5.4.1 Spielberg-Hanin State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y)

Lo State-Trait Anxiety Inventory è un test di routine per valutare i livelli d'ansia in un contesto clinico standard. Ideato da Spielberg nel 1964, è una delle misure di ansia più consolidate e

frequentemente usate per misurare la propensione a sperimentare stati d'ansia e a percepire situazioni stressanti come preoccupanti.^{192,193}

In particolare, questa scala di valutazione ha lo scopo di stabilire se l'ansia presenti le caratteristiche di uno stato emotivo stabile e persistente (ansia di tratto) o piuttosto di una condizione temporanea riferita ad un determinato momento o situazione (ansia di stato). Di conseguenza permette una prima discriminazione tra l'ansia intesa come sintomo, e invece l'ansia intesa come modalità abituale di risposta agli stimoli esterni.

La peculiarità di questo questionario è che è l'unico in grado di ottenere una separazione chiara tra ansia di stato e di tratto, può discriminare tra individui diagnosticati con disturbi d'ansia e controlli non clinici. È particolarmente adatto a rilevare aumenti transitori di ansia, che possono influenzare i risultati clinici e sperimentali nei contesti di valutazione. È stato anche mostrato che individui con punteggi più alti nelle scale STAI sono più propensi a sviluppare ansia ed essere vulnerabili ai disturbi d'ansia.

Questo questionario ha un potenziale d'applicazione versatile:

- è uno strumento efficace nell'identificare vari disturbi mentali anche nei pazienti geriatrici;
- è sensibile agli effetti dei trattamenti;
- essendo meno orientato verso le componenti somatiche dell'ansia rispetto ad altre scale largamente usate, il rischio di sovrapporre determinanti mediche e psicologiche è inferiore;
- può essere usato per testare l'ansia in particolari sottogruppi, ad esempio le donne incinte;
- è stato usato anche in molte condizioni di salute, tra cui comportamenti di dipendenza, ma anche pazienti urologici, con malattia di Parkinson, sclerosi multipla.¹⁹⁴
- è disponibile in diverse lingue, rendendolo utile per diagnosticare l'ansia in diverse culture.^{195,196}

La versione che viene usata ad oggi è lo STAI-Y, che ha sostituito le forme precedenti migliorando le proprietà psicometriche di entrambe le sub-scale. È un questionario di autovalutazione che può essere somministrato in formato individuale.

Questa scala è una misura di auto-valutazione in forma di Scala Likert, che consiste di 40 item: i primi 20 fanno parte dello STAI-State (STAI-S), che chiede di valutare come il soggetto si sente al momento della somministrazione del questionario, ad esempio “mi sento nervoso”, “sono preoccupato”, “mi sento calmo”, “sono rilassato”. Gli item sono misurati in una scala a quattro punti: da 1 (per niente) a 4 (molto) e con punteggi totali che variano da 20 ad 80. Punteggi più elevati indicano più elevati livelli di ansia di stato (Y1). Questa scala presenta una sensibilità di 0,90 e una specificità di 0,88.

Gli ultimi 20 item, invece, misurano livelli di ansia di tratto (Y2), che sono qualità ansiose di lunga durata all'interno di una persona. Lo STAI-Trait (STAI-T) chiede all'individuo di valutare i sentimenti che prova in generale, come “mi sento un fallito”, “ho pensieri disturbanti”, “sono felice” e “sono una persona stabile”. Anche in questo caso viene chiesto di valutare come si sente generalmente in una scala da 1 a 4, con punteggio totale compreso tra 20 ed 80. Questa scala presenta una sensibilità di 0,86 e una specificità di 0,89.¹⁹⁷

Secondo un criterio scalare è possibile definire il livello di gravità: il cutoff per distinguere ansia clinicamente significativa da una non clinica è di 39/40. Da 40 a 50 si tratta di forma lieve, da 50 a 60 moderata, >60 grave.¹⁹⁸

Questo test viene generalmente somministrato a adolescenti e adulti, sia a singole persone che a gruppi, richiede pochi minuti e le due scale possono anche essere usate indipendentemente una dall'altra. Generalmente la scala di stato viene sempre fatta compilare per prima, in quanto può risentire delle condizioni in cui l'esaminato esegue il test.

Queste due scale hanno dimostrato essere sensibili alla manipolazione sperimentale in modi teoricamente significativi e sembrano avere un'alta capacità discriminante e convergente con altre misure di ansia e costrutti correlati.

Nel 1979 Spielberg iniziò una sostanziale revisione della scala, permettendo una migliore diagnosi differenziale tra pazienti colpiti da disturbi d'ansia o da reazioni depressive. Infatti, ci si rese conto che il test originale non permetteva di discriminare esattamente, in quanto alcuni item della scala di tratto che rappresentavano l'assenza di ansia potevano riflettere sintomi depressivi quali umore disforico e giudizi severi verso di sé.

È inoltre stato osservato che queste due scale non permettono di distinguere i vari gruppi diagnostici dei disturbi d'ansia, in quanto vengono esaminati parametri simili di ansia e preoccupazione.¹⁹⁹

5.4.2 Hamilton Anxiety Rating Scale

Questo questionario, conosciuto anche come HAM-A o HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale), risale al 1959 ad oggi rimane una delle scale di valutazione dell'ansia più conosciuta ed ampiamente utilizzata soprattutto nelle ricerche di psicofarmacologia clinica, considerando che è stata tradotta in più lingue.²⁰⁰

L'intento originale dell'autore era l'utilizzo della scala in individui con “neurosi d'ansia” (per contrastarla dall'ansia inerente alla risposta ad una minaccia o allo stress) e non come mezzo per diagnosticare l'ansia concomitante ad altre patologie. Quindi serve piuttosto a quantificare l'ansia in pazienti già diagnosticati.

Si tratta di un questionario su base clinica, ma essendo di pubblico dominio viene usato anche come auto-questionario. Tipicamente, la valutazione avviene in modo aperto, dove, attraverso una serie di domande, il clinico cerca di delineare l'assenza, la presenza e la gravità dei sintomi, nel tentativo di ottenere una chiarificazione diagnostica. Per essere somministrato ci impiega dai 12 ai 15 minuti.

Consiste di 14 elementi definiti dai sintomi e tiene conto sia dei sintomi psicologici che somatici riportati dal paziente nella settimana precedente l'indagine, comprendendo:

- umore ansioso;
- tensione (inclusa la risposta di spavento, affaticabilità, irrequietezza);
- paure (incluso quella del buio, gli estranei, le folle);
- insonnia;
- sintomi "intellettuali" (scarsa memoria, difficoltà di concentrazione);
- umore depresso (inclusa l'anedonia);
- sintomi somatici (inclusi dolori e sofferenze, rigidità, bruxismo);
- sintomi sensoriali (inclusi tinnito, visione offuscata);
- sintomi cardiovascolari (inclusa tachicardia e palpitazioni);
- sintomi respiratori (oppressione toracica, soffocamento);
- sintomi gastrointestinali (inclusi sintomi di tipo sindrome dell'intestino irritabile);
- sintomi genitourinari (inclusa frequenza urinaria, perdita di libido);
- sintomi autonomici (inclusa bocca secca, mal di testa da tensione);
- comportamento osservato durante l'intervista (irrequieto, agitato, ecc.).

Ogni elemento è valutato su una scala numerica di base da 0 (non presente) a 4 (grave), con un punteggio totale che varia da 0 a 56. Un punteggio inferiore a 17/56 è considerato indicativo di ansia lieve, tra 18 e 24 ansia da lieve a severa e 25-30 è considerato moderata-grave.²⁰¹

Nonostante questa scala sia attualmente largamente usata sia in ambito clinico che di ricerca come misura di outcome nei clinical trial (sia per terapie psicologiche che farmacologiche), è stata criticata perché a volte presenta scarse capacità di discriminare tra effetti ansiolitici ed antidepressivi e tra ansia somatica ed effetti collaterali somatici.

Anche se non è in grado di distinguere i diversi disturbi d'ansia specifici, si è dimostrata quella più sensibile e capace di discriminare efficacemente gli effetti dei trattamenti, dimostrando adeguata affidabilità e validità^{202,203} (con una sensibilità di 0,76 e una specificità di 0,69).

Più recentemente è stata sviluppata una guida per l'intervista strutturata (Guida per l'intervista di scala di valutazione dell'ansia di Hamilton, HARS-IG) che standardizza le domande dell'intervista e valuta tramite interviste congiunte e test-retest sui pazienti, risultando uno strumento di

valutazione più affidabile rispetto all'originale. In questo modo si è riusciti ad ottenere che i clinici raggiungessero un accordo sulla valutazione ed ad aumentare l'affidabilità.²⁰⁴

Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)				
Below is a list of phrases that describe certain feeling that people have. Rate the patients by finding the answer which best describes the extent to which he/she has these conditions. Select one of the five responses for each of the fourteen questions.				
0 = Not present, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Very severe.				
1 Anxious mood	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Worries, anticipation of the worst, fearful anticipation, irritability.				
2 Tension	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Feelings of tension, fatigability, startle response, moved to tears easily, trembling, feelings of restlessness, inability to relax.				
3 Fears	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Of dark, of strangers, of being left alone, of animals, of traffic, of crowds.				
4 Insomnia	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Difficulty in falling asleep, broken sleep, unsatisfying sleep and fatigue on waking, dreams, nightmares, night terrors.				
5 Intellectual	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Difficulty in concentration, poor memory.				
6 Depressed mood	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Loss of interest, lack of pleasure in hobbies, depression, early waking, diurnal swing.				
7 Somatic (muscular)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Pains and aches, twitching, stiffness, myoclonic jerks, grinding of teeth, unsteady voice, increased muscular tone.				
8 Somatic (sensory)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Tinnitus, blurring of vision, hot and cold flushes, feelings of weakness, pricking sensation.				
9 Cardiovascular symptoms	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Tachycardia, palpitations, pain in chest, throbbing of vessels, fainting feelings, missing beat.				
10 Respiratory symptoms	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Pressure or constriction in chest, choking feelings, sighing, dyspnea.				
11 Gastrointestinal symptoms	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Difficulty in swallowing, wind abdominal pain, burning sensations, abdominal fullness, nausea, vomiting, borborygmi, looseness of bowels, loss of weight, constipation.				
12 Genitourinary symptoms	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Frequency of micturition, urgency of micturition, amenorrhea, menorrhagia, development of frigidity, premature ejaculation, loss of libido, impotence.				
13 Autonomic symptoms	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Dry mouth, flushing, pallor, tendency to sweat, giddiness, tension headache, raising of hair.				
14 Behavior at interview	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Fidgeting, restlessness or pacing, tremor of hands, furrowed brow, strained face, sighing or rapid respiration, facial pallor, swallowing, etc.				

Figura 17: questionario di valutazione HAM-A²⁰⁵

5.4.3 Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7)

Il GAD-7 è una scala diagnostica a 7 item, valida ed efficace per diagnosticare nello specifico il disturbo d'ansia generalizzato e per giudicarne la severità in ambito sia clinico che di ricerca.^{206,207}

Ha lo scopo di indagare sui sintomi di questo disturbo nelle due settimane precedenti all'indagine, di valutarne la severità, ma anche monitorare i cambiamenti nel tempo oltre che per diagnosticare.

Può essere applicato sia per il GAD, ma anche per altri disturbi come la fobia sociale, PTSD, e disturbi di panico, presentando una sensibilità di 0,89 e una specificità di 0,82.^{208,209}

I 7 item riguardano la sintomatologia del disturbo d'ansia generalizzato secondo i criteri del DSM, cioè il sentirsi nervoso o ansioso, essere eccessivamente preoccupati, non essere in grado di

controllare i pensieri, avere difficoltà a rilassarsi, nel riposare, essere facilmente irritabile ed essere preoccupati che possa accadere qualcosa di spaventoso. Si tratta di un questionario breve, richiede meno di tre minuti per essere completato ed è molto semplice assegnare il punteggio. (Figura 16).

Ad ognuno di questi item viene richiesto di dare un punteggio che va da 0 (per niente) a 3 (quasi ogni giorno). Inoltre, viene richiesto se questi problemi vanno a compromettere le attività lavorative e sociali. il punteggio totale varia da 0 a 21; un punteggio maggiore di 10 rappresenta un cutoff ragionevole per identificare casi moderati e severi, mentre inferiore a 7 non indica la presenza di nessun disturbo.

Table 2. GAD-7 Screening Tool				
<i>Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by the following problems?</i>	<i>Not at all</i>	<i>Several days</i>	<i>More than half the days</i>	<i>Nearly every day</i>
(Use "✓" to indicate your answer)				
1. Feeling nervous, anxious, or on edge	0	1	2	3
2. Not being able to stop or control worrying	0	1	2	3
3. Worrying too much about different things	0	1	2	3
4. Trouble relaxing	0	1	2	3
5. Being so restless that it is hard to sit still	0	1	2	3
6. Becoming easily annoyed or irritable	0	1	2	3
7. Feeling afraid as if something awful might happen	0	1	2	3
Total score _____	= ____	+ ____	+ ____	+ ____

Figura 18: la scala di valutazione GAD-7¹⁴⁶

Questo strumento presenta i vantaggi di avere una forte validità nell'identificare i casi di GAD, dimostrando che livelli aumentati di punteggi sono correlati con molteplici domini di compromissione funzionale e giorni di disabilità. Inoltre, è in grado di discernere molto bene disturbo d'ansia da quelli depressivi.^{207,210}

5.4.4 Panic and Agoraphobia Scale

Altresì nota come P & A, tratta di una scala formata da 13 elementi con punti che variano da 0 a 4, sviluppata per misurare la gravità della patologia in pazienti con disturbi di panico ed agoraphobia.

Presenta a sua volta cinque sottoscale che trattano i maggiori fattori che riducono la qualità della vita nei pazienti che soffrono di attacchi di panico: (1) "attacchi di panico", (2) "agoraphobia", (3) "ansia anticipatoria", (4) "disabilità" e (5) "preoccupazioni sulla salute".¹⁵⁷

5.4.5 Liebowitz Social Anxiety Scale

La LSAS è una scala composta da 24 elementi che valuta sia la paura che l'evitamento nelle situazioni sociali che le persone con fobia sociale possono temere o evitare.

I 24 elementi sono a loro volta divisi in due sottoscale che comprendono interazioni sociali (11 elementi) e situazioni di performance (13 elementi).

Al paziente viene chiesto di dare un voto da 0 a 3 rispetto all'ansia percepita nella settimana precedente. Il punteggio totale si ottiene sommando i punteggi totali di paura ed evitamento sociale.¹⁵⁶

La gravità dei sintomi del Disturbo d'Ansia Sociale (SAD) utilizzando la LSAS può essere suddivisa in fobia sociale moderata (55–65), fobia sociale marcata (65–80) e fobia sociale grave (80–95).²¹¹

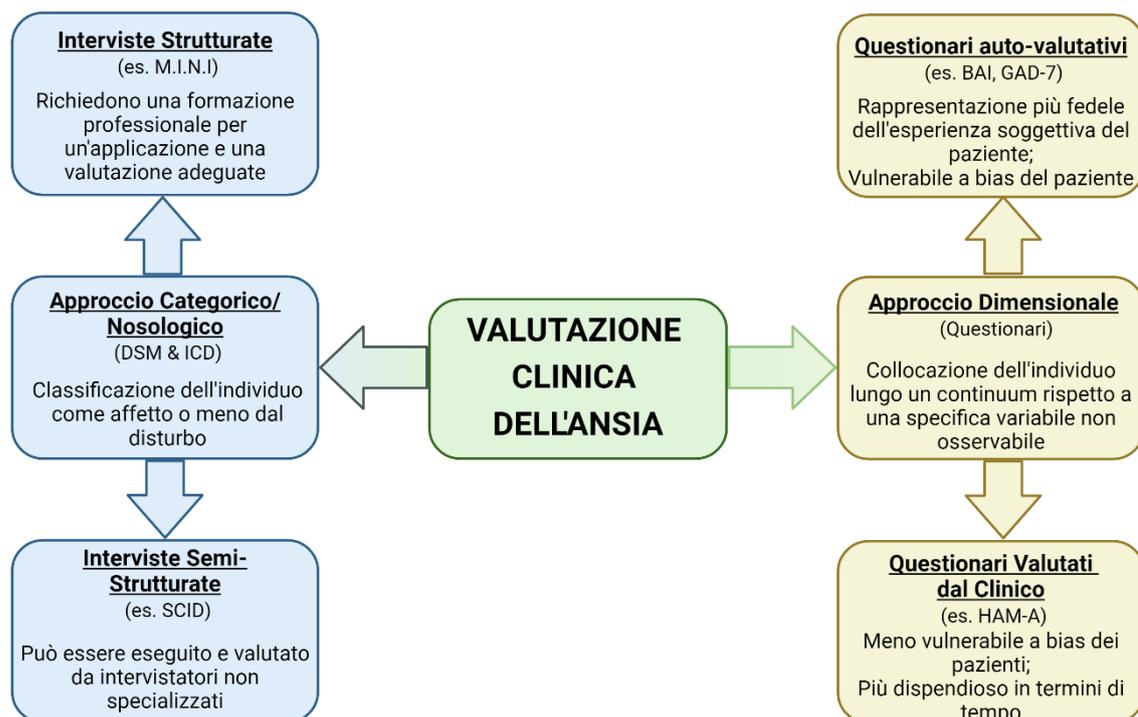


Figura 19: riassunto schematico degli approcci diagnostici usati in clinica e delle loro principali caratteristiche. Fonte creata con Biorender

CAPITOLO 6. NUOVI APPROCCI DIAGNOSTICI

Ridurre il grande carico derivante dai disturbi d'ansia, sia a livello individuale che mondiale, prima che attraverso la scelta del trattamento più adeguato, può essere meglio raggiunto attraverso una diagnosi tempestiva e accurata della malattia. Si stima infatti che tra il 71 e il 97,8% dei pazienti che ne soffrono non ricevano una diagnosi corretta²¹² e di conseguenza, il 41% non venga trattato.²¹³

È stato osservato che le persone che soffrono di ansia hanno una probabilità dalle 3 alle 5 volte superiore dei pazienti sani di recarsi dal medico, ma molto spesso i loro sintomi vengono attribuiti a cause fisiche. Il limite nel diagnosticare correttamente risiede principalmente nella formazione insufficiente da parte dei medici, ma anche nella durata limitata degli appuntamenti, esaminazione che si basa fondamentalmente sui sintomi fisici e rapporto distaccato col paziente. Spesso i medici non prestano l'attenzione che i sintomi meriterebbero, sottovalutandoli, oppure i pazienti si presentano con sintomi somatici non specifici (problemi del sonno, dolori), o complicazioni dello stato d'ansia.

Pertanto, la sfida consiste nel fornire una diagnosi precoce e accurata, e nell'identificare le persone a rischio maggiore di sviluppare disturbi dell'umore e d'ansia, in modo che questi possano ricevere un trattamento più appropriato possibile.

Un'errata diagnosi o una sottovalutazione dei sintomi risulta in auto-medicazione, incidenza maggiore di sostanze d'abuso, uso frequente di servizi medici, trattamenti inappropriati e isolamento sociale, fino ad arrivare a disagi nel lavoro e nell'educazione. Inoltre, la prognosi per individui con disturbi d'ansia non correttamente individuati è sicuramente peggiore della controparte con adeguata diagnosi.

La diagnosi d'ansia è una questione complessa; attualmente avviene attraverso osservazioni cliniche dello stato mentale dei pazienti, storia clinica e questionari. Questi approcci portano a limitazioni significative come la riproducibilità e la soggettività dei metodi, la carenza di professionisti, il tempo richiesto per sottoporre le interviste e l'alta percentuale di comorbidità. Essendo che la diagnosi ad oggi si basa quasi esclusivamente su questionari sottoposti al paziente, un eventuale disturbo neuro cognitivo che compromette l'abilità comunicativa la rende più complicata. Altri fattori che possono ostacolare la diagnosi sono vergogna, senso di colpa o preoccupazione riguardo alla stigmatizzazione assieme a particolari credenze. Nei bambini, la diagnosi è resa difficile dalla capacità comunicativa del bambino ridotta, ma che può essere coadiuvata dalla collaborazione di un adulto.

Nonostante l'alta prevalenza dei disturbi dell'umore e d'ansia, relativamente pochi pazienti vengono diagnosticati appropriatamente. Infatti, studi recenti mostrano come il 25% dei medici e

psichiatri non usi i criteri diagnostici del DSM. In aggiunta, nonostante la disponibilità di vari questionari e scale diagnostiche, questi non vengono usati in clinica di routine.²¹²

Contrariamente ad altre patologie, i disturbi d'ansia e in generale i disturbi mentali sono classificati secondo categorie diagnostiche con una vasta varietà di sintomi e di conseguenza pazienti con la stessa diagnosi presentano una grande eterogeneità nella manifestazione sintomatica.²¹⁴

Queste osservazioni suggeriscono il bisogno di linee guida basate sull'evidenza e strumenti di screening efficaci. Di conseguenza emerge la necessità di usare strumenti diagnostici brevi, semplici e auto-somministrati.

Lo scopo di questo capitolo è quindi quello di affrontare nuovi approcci diagnostici, i quali possono sicuramente migliorare l'identificazione, il che, di conseguenza, facilita la selezione del trattamento, ma anche la prevenzione.²¹⁵ Tra questi verranno approfonditi la diagnosi differenziale, in particolare attraverso test di screening, l'utilizzo di biomarcatori e le tecniche di stadiazione.

6.1 Diagnosi Differenziale

Con diagnosi differenziale si intende un processo medico utilizzato per distinguere tra disturbi d'ansia e altri disturbi psichiatrici, piuttosto che altre condizioni mediche.^{31,145}

Questa è un aiuto essenziale per identificare la condizione esatta, essendo la comorbidità molto diffusa in questo tipo di disturbi, portando a manifestare altri sintomi, oltre ai più comuni dell'ansia.²¹⁶

Questo processo include un'indagine sulle caratteristiche dei sintomi del paziente e le situazioni in cui si presentano (ad esempio se in modo occasionale o cronico), determinare se i sintomi (ad esempio attacchi di panico) si presentano come manifestazione di un altro disturbo mentale e soprattutto distinguere l'ansia da altre condizioni mediche o cause fisiche (ad esempio, l'intossicazione o l'astinenza può portare a sintomi ansiogeni).

La diagnosi differenziale per i disturbi d'ansia include i disturbi mentali più comuni, così come altri disturbi d'ansia, depressione maggiore, disturbo bipolare, dipendenza da sostanze, PTSD e disordini con sintomi somatici, insieme a patologie fisiche come malattie delle coronarie, patologie polmonari come l'asma, patologie endocrine come l'ipertiroidismo e neurologiche, come le convulsioni.¹

Essendo che la comorbidità spesso peggiora la severità della patologia, in questi pazienti ci deve essere un trattamento personalizzato, aggiungendo interventi specifici indirizzati al trattamento della determinata comorbidità. Si tratta sempre più di assegnare una molteplicità di diagnosi e dare priorità al loro trattamento, piuttosto che arrivare ad una diagnosi differenziale.

Inoltre, certi sintomi sono sovrapponibili tra ansia e disturbi somatici, il che porta ad un rischio di errata diagnosi e potenziali sotto o sovradiagnosi e gestione inappropriata.

Oltre che attraverso una dettagliata anamnesi medica e un esame fisico, questa diagnosi può essere ottenuta tramite analisi specifiche del sangue (ad esempio livelli di TSH) o altri test, ad esempio elettrocardiogramma o elettroencefalogramma.²¹⁷

6.1.1 Diagnosi differenziale con altri disturbi mentali

Come precedentemente menzionato, il disturbo che presenta maggiore comorbidità coi disturbi d'ansia è il disturbo depressivo maggiore, i cui sintomi in comune sono stanchezza, ansia, preoccupazione e agitazione. Essendo questo disturbo associato a maggiore severità, rischio di suicidio, disabilità e cronicità, richiede un trattamento farmacologico e psicologico più intensivo, tra cui forme di terapia cognitivo comportamentale più mirate.²¹⁸

Il disturbo bipolare può presentare agitazione, irritabilità e pensieri accelerati; trattare l'ansia può migliorare la stabilizzazione dell'umore. In questo caso va posta attenzione su alcuni farmaci, specialmente antidepressivi che possono indurre stati di mania.

I pazienti con OCD presentano estrema preoccupazione e incapacità di rilassarsi, ma possono essere distinte dalle persone con disturbi d'ansia perché a differenza di queste ultime presentano comportamenti ripetuti e ritualistici per gestire le loro paure.

Nei pazienti con PTSD, seppure presenti evitamento, iperattivazione e ricordi intrusivi ansiogeni questi sono esclusivamente legati ad un trauma psicologico, a cui si dovrà quindi indirizzare la terapia.

Per quanto riguarda l'uso di sostanze, invece, sintomi in comune sono tremori, sudorazione, palpitazioni (ad esempio con l'abuso di metamfetamine) o, durante le crisi di astinenza attacchi di panico (nel caso dell'uso di marijuana). Per distinguerli viene condotta un'intervista psichiatrica per determinare se il paziente presenta una storia di abuso, con, in aggiunta, uno screening del respiro, del sangue o delle urine quando la storia clinica da sola non è attendibile.²¹⁹

L'uso di caffeina ed altri stimolanti, come ad esempio efedrina e pseudoefedrina può portare allo stesso modo ad attacchi di panico, ansia cronica, insonnia, palpitazioni e tremori. In questo caso ci si affida ad un'intervista clinica per determinare se ne esiste abuso.^{13,33}

6.1.2 Diagnosi differenziale con disturbi somatici

La diagnosi differenziale di disturbi d'ansia da disturbi con cause organiche si può effettuare anche con specifici test di screening.^{220,221}

I disturbi cardiaci quali angina pectoris, infarto del miocardio e aritmie si presentano con dolore al petto e palpitazioni, sudorazioni, costrizione toracica e sensazione di morte, che sono anche sintomi chiave nei disturbi di panico. La valutazione clinica include esami come elettrocardiogramma (ECG), misurazione della concentrazione della troponina plasmatica se il paziente lamenta dolore

toracico acuto e monitoraggio con Holter con consulenza cardiologica. Elettrocardiogramma e marcatori sierologici nella norma confermano diagnosi di attacco di panico. Le palpitazioni possono essere altresì causate da prolasso della valvola mitrale, che può essere diagnosticata con ecocardiogramma.^{31,222}

Anche i disturbi respiratori come l'asma o BPCO (broncopneumopatia cronico ostruttiva) presentano sintomi comunemente associati all'ansia come la mancanza di respiro e 'fame di aria', per cui si possono effettuare valutazioni cliniche con test che valutano la funzione polmonare, ad esempio la spirometria.

I disturbi della tiroide, tra cui ipertiroidismo possono portare a tremori, palpitazioni e attacchi di panico o ansia persistente, assieme ad intolleranza al caldo, perdita di peso. Per valutarne l'effettiva presenza vanno effettuate misurazioni dei livelli di TSH plasmatici, test di routine spesso indicati a causa della relativa frequenza con cui si manifestano. I livelli di TSH possono essere aumentati o diminuiti in base alla causa sottostante, mentre solitamente il paziente presenta elevati livelli di T3 e T4.^{223,224}

Per quanto riguarda disturbi che risultano in un aumento improvviso della pressione arteriosa come il feocromocitoma, tumore della midollare del surrene, vengono effettuati monitoraggi della pressione sanguigna nelle 24 ore o misurazione degli ormoni quali catecolamine e metadrenaline, metaboliti dell'adrenalina nelle urine o plasma, per accertarsi che non si tratti di attacchi di panico o sensazioni corporee. L'ipertensione infatti porta a diaforesi, cefalee, palpitazioni ed attacchi di panico. Data la rarità di questo disturbo, si tratta di test che vengono presi in considerazione come valutazioni di secondo livello.³⁶

Infine, i sintomi d'ansia possono essere correlati ad inizio di crisi epilettiche o parte dell'aura nei pazienti che ne soffrono, motivo per cui possono esserci dubbi che richiedono una valutazione clinica più approfondita o invio ad un neurologo.^{1,225}

6.2 Disturbi d'ansia e l'uso di biomarcatori

Uno dei moderni approcci alla diagnosi è l'identificazione dei biomarcatori che sottendono la patogenesi dei disturbi d'ansia, tramite test di laboratorio; dato infatti l'elevato numero di pazienti che non ricevono una corretta diagnosi, l'ambito della ricerca si sta orientando verso esami che potrebbero facilitare la diagnosi nella pratica clinica e permettere la più precoce implementazione di un trattamento 'su misura'.²²⁶

Secondo il Biomarker Working Group che risponde a FDA ed NIH, un biomarcatore è una caratteristica oggettivamente misurabile che può essere usata come indicatore di processi biologici o patologici o risposta ad un'esposizione o intervento.^{214,227} Può essere un tratto anatomico, biochimico, fisiologico distintivo; alcuni autori suggeriscono che i disturbi mentali possano essere

classificati secondo determinati biomarcatori, i quali possono aiutare a chiarire l'eziologia delle patologie, aiutare a confermare la diagnosi, identificare soggetti suscettibili a sviluppare livelli più elevati di ansia e determinare la severità del disturbo, predire il decorso della malattia e monitorare il trattamento e la risposta ad esso.

Recentemente si è sviluppata la teoria secondo cui l'uso di biomarcatori possa portare a trattamenti personalizzati, informando circa il tipo di terapia, la durata e il suo decorso, monitorandone in aggiunta la risposta clinica. Identificando biomarcatori specifici, infatti, i medici possono prescrivere ai pazienti trattamenti che saranno più efficaci per il loro profilo biologico, riducendo prescrizioni errate o che possono causare dipendenza.²²⁸

Questo approccio fornisce un metodo oggettivo per la diagnosi dei disturbi d'ansia, superando le sfide legate alla valutazione soggettiva dei sintomi. Ciò può evitare che i pazienti vengano mal diagnosticati o che i sintomi vengano erroneamente attribuiti ad altre condizioni mediche.

Per essere validi questi tratti devono avere un livello accettabile di sensibilità (la capacità di identificare correttamente i soggetti malati), specificità (la capacità di identificare correttamente i soggetti sani) e predittività (affidabilità del risultato di un test nell'indicare la presenza o assenza di una condizione). Inoltre, devono presentare alta riproducibilità, devono essere facilmente accessibili per la rilevazione e misurazione come nel caso di un parametro plasmatico o marcatore genetico o essere rilevabile tramite tecniche istologiche o di neuroimaging.

Possiamo classificare i markers fondamentalmente nelle seguenti categorie:

- a) marcatori di suscettibilità/rischio, che indicano la potenzialità in un certo individuo sano o che non presenta condizioni mediche rilevanti di sviluppare la patologia;
- b) marcatori diagnostici, usati per identificare i soggetti affetti da patologia, per distinguere pazienti malati da pazienti sani, per distinguere tra un disturbo ed un altro, ma anche per selezionare i pazienti negli studi clinici;
- c) marcatori prognostici, che permettono di identificare la probabilità di insorgenza di un evento, la sua ricorrenza o progressione in soggetti malati o in condizioni cliniche di interesse;
- d) marcatori predittivi, che identificano la popolazione più prona a risvolti favorevoli o sfavorevoli al trattamento.^{229,230}
- e) marcatori di monitoraggio, usati per determinare lo stato di una patologia;
- f) marcatori farmacodinamici, che riflettono cambiamenti in risposta ad un agente farmacologico;
- g) marcatori di sicurezza, usati per monitorare l'insorgenza di eventuali eventi avversi.²³¹

In particolare, verranno discussi i biomarcatori che possono essere testati nella saliva, plasma, liquido cerebrospinale e neuroimaging.

Una delle sfide più importanti in questo campo è la limitata accessibilità al SNC, motivo per cui le ricerche si focalizzano prevalentemente sui marcatori periferici.

Prima di discutere i possibili biomarcatori di ciascun disturbo d'ansia, è importante sottolineare che la maggior parte degli studi di neurobiologia sono basati in confronti tra pazienti affetti e individui sani di controllo.

6.2.1 Biomarcatori salivari

L'uso della saliva nella diagnostica è sempre più promettente: è economico, non invasivo, non doloroso e per questo risulta idoneo per tutte le fasce d'età; inoltre non coagula, è stabile per 24 ore a temperatura ambiente e per una settimana a 4°C. Può quindi essere raccolto a casa e trasportato in laboratorio senza intervento medico. Questo fluido biologico contiene un'elevata quantità di sostanze che riflettono il benessere del corpo umano e possono essere usate facilmente per la detenzione dei primi sintomi patologici.²³²

I componenti della saliva possono essere analizzati economicamente da tecniche biochimiche specifiche e sensibili, tra cui il radioimmunoassay (RIA), enzyme immunoassay (ELISA), spettrofotometria o cromatografia.

È importante sottolineare, però, che la composizione della saliva può essere condizionata da vari fattori, incluso il ritmo circadiano, l'età, il sesso, il fumo, la dieta e i farmaci.²³³

I biomarcatori salivari più promettenti in letteratura sono i livelli di cortisolo, lisozima e l' α -amilasi, nonché di melatonina.

Il cortisolo è un ormone che attiva il metabolismo e la risposta "fight or flight" (combatti o fuggi), che si attiva quando il corpo percepisce una minaccia e stimola la secrezione di altri ormoni dello stress, quali adrenalina e noradrenalina. Miller et al., in una metanalisi hanno confermato l'importanza del cortisolo salivare come biomarcatore di stress acuto²³⁴: nei pazienti con ansia è stato osservato un aumentato livello di cortisolo al mattino. Essendo lo stress fortemente correlato ai disturbi d'ansia, può essere considerato, oltre che un biomarcatore di stress anche di stati d'ansia.²³⁵ Paradossalmente, se i pazienti sono esposti a livelli costanti di stress, si trovano livelli più bassi di cortisolo; questi risultati possono essere spiegati con la teoria della desensibilizzazione dell'asse HPA, che in seguito ad un'esposizione prolungata allo stress diventa meno sensibile, riducendo la produzione di cortisolo dalle ghiandole surrenali. A favore di questa teoria, se osservata la concentrazione di cortisolo nei capelli, che riflette i livelli di cortisolo a lungo termine indipendentemente dall'asse HPA, è tra il 50 e 60% più bassa rispetto ai controlli sani.²³⁶

Il lisozima è una proteina con proprietà antibatteriche e antivirali, prodotta dai monociti e macrofagi, motivo per cui si trova facilmente nelle secrezioni corporee. Perera et al., nei loro studi che hanno valutato i livelli di lisozima nella saliva di studenti prima di un esame, di conseguenza sottoposti allo stress²³⁷, hanno trovato livelli più bassi, che poi si alzavano una volta terminato l'esame, suggerendolo come potenziale marcatore di stress, ma non ancora come marcatore diagnostico di disturbi d'ansia.²³³

La melatonina è l'ormone che modula le fasi del sonno e impatta sulla sua qualità. Ito e colleghi, al hanno osservato come la sua concentrazione durante il sonno si abbassi in pazienti con disturbi d'ansia, mentre Paul e colleghi hanno trovato una riduzione significativa nei soldati che presentano disturbo da stress post traumatico.²³³

L'alfa-amilasi salivare (sAA) è uno degli enzimi digestivi che si trova nella cavità orale, responsabile dell'idrolisi dell'amido e del glicogeno, ma anche con la funzione immunologica di proteggere il cavo orale dalle infezioni. Inoltre, sembra essere un marcatore di risposta all'attivazione del sistema simpatico, aumentando rapidamente in seguito all'esposizione allo stress acuto e all'ansia, come confermato negli studi di Jafari et al²³⁸. Per questo motivo potrebbe essere usato per distinguere le persone più sensibili ad una valutazione sociale negativa, in particolare nei casi di SAD. I livelli di sAA possono, in aggiunta, essere misurati in rapporto ai livelli di cortisolo: rispetto ai controlli sani, i pazienti con GAD riportano un rapporto sAA/cortisolo maggiore, suggerendo una soppressione del sistema nervoso simpatico in questi pazienti mediata dall'attività del cortisolo.²³⁶

Lo stress acuto attiva la midollare del surrene portando anche ad un aumento nella concentrazione di cromogranina A (CgA), proteina acida che viene rilasciata dalla midollare del surrene e si può trovare nei campioni di saliva, in modo aumentato nei pazienti con disturbi d'ansia.²³⁹ Questa proteina aumenta in risposta a fattori di stress quali parlare in pubblico, interventi medici o esami. Il grande vantaggio è che, a differenza di altri marcatori, i suoi livelli rimangono costanti durante tutta la giornata.²³³

Data la correlazione tra livelli di ansia e stress e la neuroinfiammazione, anche le immunoglobuline possono essere pensate come biomarcatori: infatti, se si va a misurare il livello di produzione di IgA, le più presenti nella mucosa del cavo orale, si vede una forte diminuzione, mentre l'umore positivo è associato a livelli maggiori.²⁴⁰

6.2.2 Biomarcatori del sangue periferico

La misurazione del sangue periferico è il test clinico più comune per la diagnosi della maggior parte dei disturbi ed è spesso parte di un'analisi completa della funzionalità corporea. Poiché il cervello non può essere facilmente sottoposto a biopsia in individui vivi e il liquido cerebrospinale (CSF) è meno accessibile rispetto al sangue, nel corso degli anni c'è stato un crescente impegno a

identificare biomarcatori nel sangue per i disturbi neuropsichiatrici. Un approccio basato sul sangue intero facilita la raccolta di campioni. L'analisi dei campioni di sangue permette di ottenere i marcatori periferici più promettenti, perché molti neurotrasmettitori, neuropeptidi e fattori neurotrofici sono trasportati attraverso la BEE nella circolazione periferica, potenzialmente riflettendo i meccanismi del SNC.²⁴¹

Nel sangue si può identificare la diminuzione di serotonina come marcatore del GAD e di BDNF (brain derived serum neurotrophic factor), e l'aumento di secrezione di cortisolo e una disregolata espressione del microRNA, sono implicate nell'ansia e paura.

Finora, gli studi hanno dimostrato un ridotto legame della serotonina da parte delle piastrine nei pazienti con disturbo d'ansia generalizzato (GAD), ma un legame della 5-HT nei linfociti rimasto invariato nei pazienti rispetto ai controlli. La serotonina risulta essere un marcatore più promettente nel disturbo ossessivo-compulsivo, in cui misurazioni di parametri come la serotonina sierica totale e i trasportatori piastrinici sembrano essere predittori clinici.²³⁶

È stato inoltre osservato che in pazienti con disturbi di panico, livelli sierici del BDNF (brain-derived neurotrophic factor) sono ridotti, suggerendo che possa contribuire alla risposta terapeutica nei disturbi di panico. Questo è stato confermato da Suliman et al, che hanno riscontrato livelli inferiori in pazienti che soffrono di GAD.²⁴²

Dal punto di vista diagnostico, il cortisolo plasmatico ha mostrato risultati inconsistenti: è stata studiata l'attivazione dell'asse HPA in pazienti con PD, confrontando la secrezione di cortisolo nei pazienti e nei soggetti sani, riportando solo in alcuni casi una produzione maggiore nei malati. La disregolazione dell'asse HPA può essere invece considerata un marcatore prognostico promettente in questi pazienti: una maggiore secrezione predice peggiori risvolti a lungo termine.

Nei pazienti con SAD si è osservata invece un'aumentata risposta al cortisolo, mentre nei pazienti con fobia sociale si osserva una iperreattività dell'asse e ridotta capacità di produrre cortisolo come risposta allo stress.

Data la correlazione evidente tra livelli di ansia, attivazione dell'asse HPA e processi infiammatori, sono stati anche approfonditi biomarcatori del sistema immunitario, giungendo alla conclusione che livelli di interleuchine, interferoni, cellule come fagociti e linfociti e proteina C reattiva (PCR) erano allo stesso modo associati a sintomi somatici e cognitivi in soggetti malati²³⁵. In particolare, la PCR risulta essere aumentata in maniera maggiore nel GAD rispetto a tutti gli altri disturbi, come riportato da Costello et al. nelle metanalisi.^{236,243}

I microRNA sono regolatori dell'espressione genica e giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo neuronale, in particolare nella formazione delle sinapsi. L'espressione genica è direttamente correlata al sistema neurobiologico che sottende l'ansia, infatti, l'incorretta espressione dei miRNA

è implicata in vari disturbi d'ansia. Murphy e colleghi hanno evidenziato microRNA individuali associati con la regolazione dell'ansia, tra cui miR-15a, miR-17-92, miR-34, miR-101, miR-124, miR-135 e miR-155.²⁴⁴

Il plasma sembra essere una fonte razionale per misure proteomiche e metabolomiche in condizioni psichiatriche, vista la facile accessibilità e dato che molte molecole sono trasportate dal SNC alla circolazione periferica. Ciononostante, è difficile rapportare la composizione neurochimica del plasma con la situazione a livello centrale, soprattutto a causa dell'esistenza della barriera ematoencefalica.²⁴⁵

6.2.3 Biomarcatori nel Liquido Cerebrospinale

Il liquido cerebrospinale è tra i potenziali fluidi per la detenzione dei biomarcatori, contribuendo a chiarire la fisiopatologia dei disturbi d'ansia.

Nel liquido cerebrospinale potenziali marcatori includono l'ossitocina e l'acido 5-idrossiindolacetico (5-HIAA), uno dei principali metaboliti della serotonina.²⁴⁵

Il 5-HIAA viene usato per determinare i livelli di serotonina nel corpo; è interessante notare, come è stato dimostrato dallo studio di Sullivan et al., come nei pazienti con disturbo depressivo maggiore e disturbo di panico sia stato osservato un aumento significativo della concentrazione di questo metabolita, sottolineando un maggiore catabolismo del neurotrasmettitore.²⁴⁶ D'altro canto, si è osservata una diminuzione in pazienti complianti al trattamento con antidepressivi triciclici.²⁴⁷

Per quanto riguarda l'ossitocina, i livelli presenti nel liquido cerebrospinale erano più elevati rispetto a quelli riscontrati nel plasma, e questi erano a loro volta inferiori nei pazienti con disturbi d'ansia, in particolare SAD e ansia da separazione (Carson et al)²⁴⁸. A rafforzare quest'ipotesi, alcuni studi hanno mostrato una riduzione significativa nei livelli di ansia indotti dall'inalazione di CO₂ dopo la somministrazione intranasale di ossitocina.^{116,236}

Un altro neuropeptide promettente è la colecistochinina (CCK): numerosi studi hanno investigato il ruolo della CCK nella moderazione dell'ansia. Tra questi, la CCK4 è stata identificata come agente in grado di causare attacchi di panico, con un effetto dose-risposta alla somministrazione intravenosa che permette di distinguere i pazienti dai dagli individui sani, mentre, negli studi di Lydiard et al.²⁴⁹ è stata osservata una minore concentrazione di CCK-8 nel CSF dei pazienti affetti da disturbo.²³⁶

La puntura lombare, per testare il liquido cerebrospinale (CSF), però non rispecchia esattamente la composizione neurochimica centrale, oltre ad essere una procedura invasiva. Per questo motivo ad oggi esistono ancora pochi dati riguardanti i disturbi d'ansia.

6.2.4 Tecniche di neuroimaging

Attualmente, né l'imaging radiografico né l'istologia cerebrale hanno un ruolo nella diagnosi dei disturbi d'ansia, se non per scopi di esclusione, anche se l'MRI strutturale e funzionale vengono usati per approfondire la fisiopatologia dei disturbi d'ansia, allo scopo di trovare potenziali differenze significative tra pazienti affetti da disturbi e controlli sani.³¹

Tra le possibili tecniche di indagine troviamo il neuroimaging, i cui metodi principali includono la risonanza magnetica (MRI), la spettroscopia a risonanza magnetica (MRS), la PET (tomografia a emissione di positroni) e la SPECT (tomografia a emissione di fotone singolo).^{231,250}

In tutti i disturbi d'ansia sono stati misurati dei cambiamenti strutturali o dell'attività nelle regioni cerebrali implicate nei circuiti dell'ansia e alla paura, quali amigdala, ippocampo, talamo, insula, corteccia cingolata anteriore, corteccia prefrontale, osservando differenze significative nel volume e nell'attività funzionale nei pazienti rispetto ai controlli sani (Figura 19).²⁵¹

Neurocircuitry implicated in anxiety disorders

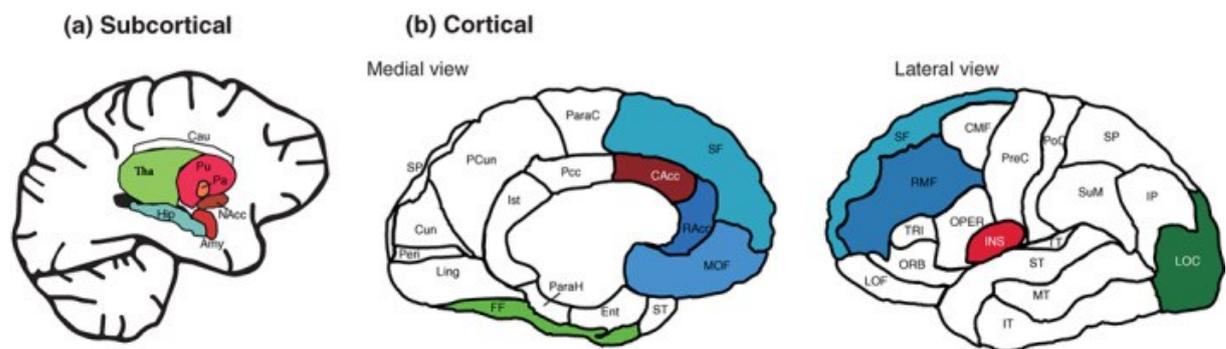


Figura 20: principali aree alterate nei disturbi d'ansia²⁵²

Amy, amigdala; Cau, Nucleo caudato; Hip, Ippocampo; NAcc, Nucleo Accumbens; Pa, Pallido; Pu, Putamen; Tha, Talamo; CAcc, corteccia cingolata anteriore; CMF, Corteccia media frontale; FF, Fusiforme; INS, Insula; LOC, occipitale laterale; RAcc, Corteccia rostrale cingolata anteriore; RMF, giro frontale medio rostrale; SF, frontale superiore; SP, Parietale Superiore

Recentemente, con queste tecniche c'è un interesse crescente nel misurare l'attivazione della microglia, coerentemente col ruolo emergente della neuroinfiammazione nei disturbi d'ansia. In questo caso, oltre ad essere un marcatore diagnostico, potrebbe determinare il ruolo di terapie antinfiammatorie in questi disturbi, oltre a monitorare la risposta cerebrale al trattamento. Di particolare interesse in questo caso è l'effetto di particolari citochine infiammatorie in specifiche aree del cervello, che includono amigdala, insula, la corteccia prefrontale e la corteccia cingolata anteriore.²⁵³ Si è concluso che la produzione di citochine pro-infiammatorie può portare ad un aumento del volume e dell'attività di queste regioni. In particolare, sono state trovate differenze nelle regioni in pazienti che soffrono di PTSD.²⁴⁵

6.2.5 HRV (heart rate variability, variazione della frequenza cardiaca) come biomarcatore

La misura della variabilità della frequenza cardiaca permette una stima dell'influenza che ha il sistema nervoso autonomo a livello cardiaco e può essere ottenuta rapidamente e soprattutto in maniera non invasiva attraverso l'elettrocardiografia (ECG) e la fotopletiomografia; essa misura la variazione del tempo tra un battito e l'altro²⁵⁴. La frequenza delle fluttuazioni della frequenza cardiaca diminuisce quando aumenta il tono simpatico e al contrario viene bloccato quello parasimpatico. Data la connessione psicologica inerente, questo parametro può servire per riflettere gli aspetti fisiologici dell'ansia o un sottotipo d'ansia che predispone a sintomi psicologici amplificati. Il problema di questo marcatore è che esistono una miriade di patologie correlate ad una riduzione dell'HRV, rendendolo poco specifico ma molto sensibile.⁷⁹

6.2.6 Marcatori di stato e di tratto

I marcatori che sono stati discussi possono essere a loro volta divisi in marcatori di tratto, usati per una detenzione precoce dei disturbi, e marcatori di stato, che mostrano i livelli dei sintomi clinici osservabili nei pazienti, importanti per il monitoraggio del trattamento.

I più promettenti marcatori di tratto includono la SAA, CgA, NPS. Quelli di stato invece sono la melatonina, BDNF, 5-HIAA, microRNA e biomarcatori di neuroimaging. Numerosi marcatori, tra cui serotonina, cortisolo, lisozima e quelli infiammatori possono prestarsi per entrambe le funzioni e variano in base alla durata del disturbo; il cortisolo, ad esempio, nelle prime fasi può essere trattato come marcatore di tratto in quanto elevato, poi, a mano a mano che la concentrazione diminuisce serve a monitorare la progressione della patologia.²⁵⁵

Salivary Biomarker	Blood Biomarker	Cerebrospinal Fluid	Neuroimaging Marker
Cortisol ↓ [33,36] (PD)	Serotonin ↑ [68] (OCD)	5-HIAA ↑ [119] (PD)	Amygdala activity ↑ [151,153] (Stress)
sIgA ↓ [38,40] (Stress)	BDNF ↓ [76] (PD, GAD)	CCK ↓ [133] (PD)	ACC ↑ [155] (Stress)
Melatonin ↓ [49] (PTSD)	NPS ↑ [78,79] (GAD)	Oxytocin ↓ [129] (Stress)	Insula ↑ [158] (PTSD)
sAA ↑ [53] (Stress)	Cortisol ↓ [87,89] (PD)		
FGF-2 ↓ [67] (Stress)	IM: IL-1, IL-6, CRP ↑ [94,95] (PTSD, GAD)	Ghrelin ↑ [139] (Stress)	dACC ↑ [161,163] (PTSD)
	HDL-C ↓ [109] (OCD)		

Tabella 4: potenziali biomarcatori e le loro variabili;

↑: aumento concentrazione/attività; ↓: diminuzione concentrazione/attività. sIgA: Immunoglobulina A; sAA: Alfa-amilasi; CgA: CromograninaA; FGF-2: Fibroblast Growth Factor 2; BDNF: brain-derived serum neurotrophic factor; NPS: Neuropeptide S; IM: marker infiammatori; 5-HIAA: acido 5-idrossinolacetico; ACC: corteccia cingolata anteriore; dACC: ACC dorsale.²⁴⁵

6.3 Biomarcatori per differenziare i tipi di disturbi d'ansia

6.3.1 Biomarcatori diagnostici

In una prospettiva futura i biomarcatori potranno essere usati per differenziare i disturbi d'ansia tra di loro. Anche se attualmente risulta complicato a causa dei sintomi sovrapponibili, si possono prendere in considerazione dei marcatori che sono specifici di un disturbo piuttosto che di un altro, considerando le fonti prese in considerazione precedentemente.

In quasi tutti i disturbi sono stati osservati cambiamenti strutturali o dell'attività nelle regioni cerebrali correlate alle risposte ansiogene, i quali però si presentano in aree e modi diversi: nei pazienti con PD alcuni studi hanno riportato un ridotto volume dell'amigdala probabilmente come risultato di una sua iperattività e un aumento di volume nella materia grigia dell'insula, importante nell'interocezione, controllo respiratorio e cardiovascolare.²⁴⁷

Nei pazienti con GAD, i cambiamenti riportati sono un aumento della materia grigia dell'amigdala legata ad una maggior responsività, ma d'altro canto un ridotto volume ippocampale.²⁴⁷

Nella fobia sociale i cambiamenti interessano specialmente l'insula, l'amigdala e la corteccia frontale, dorsolaterale e orbitofrontale e il talamo sinistro.

Nei soggetti affetti da SAD sono stati riscontrati cambiamenti strutturali e funzionali nelle regioni cerebrali, tra cui l'amigdala, ippocampo e insula²⁵¹. Una recente metanalisi ha mostrato un aumentato volume nella materia grigia nello striato dorsale, che è correlato a maggiore severità dei sintomi e probabilmente coinvolto in un'elaborazione negativa degli stimoli sociali.²⁴⁷

Possibili biomarcatori fisiologici come il pattern respiratorio e la sensibilità alla CO₂ sono promettenti: Grassi et al., in una metanalisi hanno dimostrato che pazienti con PD presentano iperventilazione cronica ed apnea, assieme a pattern respiratori alterati, alterazioni che possono aiutare a distinguere dagli altri disturbi, dove non si presentano.²⁵⁶ Test respiratori per indurre attacchi di panico come l'inalazione di miscele di gas arricchita di livelli di CO₂ mostrano una iperattività nei pazienti con PD, manifestando sintomi simili al panico e la risposta a tali test potrebbe anche predire gli esiti clinici e la risposta a diverse modalità terapeutiche.

Tra questi si trova anche una riduzione nella HRV, che misura l'entità con cui gli intervalli tra i battiti variano nel tempo²⁵⁷, associata positivamente ad attacchi di panico in campioni clinici e no, portando ad un maggior rischio cardiovascolare.^{79,247}

Nei pazienti con SAD una ridotta HRV è stata associata a gravità dei sintomi, sofferenza psicologica e abuso di alcol come mostrato nello studio di Gail A. et al.²⁵⁸, mentre, sebbene nel GAD questa sembrerebbe essere alterata, esistono ancora poche evidenze scientifiche.²⁵⁴

Inoltre, nel PD è stata osservata una maggiore ampiezza nella distribuzione delle piastrine, dei globuli rossi e volume piastrinico medio²⁵⁹, rendo le cellule del sangue e quelle staminali potenziali marker di suscettibilità ma anche diagnostici, i quali possono essere usati per identificare pazienti a rischio di sviluppare disturbi di panico, distinguendoli dai soggetti sani.²⁴⁵

Nel GAD, studi di MRI e PET hanno riportato variazioni nel rapporto N-acetilaspargato/creatina, parametro usato solitamente per valutare la salute e la funzione cerebrale, che risulta essere significativamente aumentato²⁶⁰ e peggiorare i sintomi. Tra tutti i disturbi il GAD è l'unico in cui questo rapporto risulta alterato, rendendolo un marcatore fondamentale per la differenziazione rispetto agli altri disturbi. Inoltre, la negatività correlata all'errore, un metodo per misurare come il nostro cervello reagisce agli errori che appare come un picco negativo nel tracciato di ERP (Event-Related Potentials, la misurazione delle risposte elettriche del cervello a specifici stimoli sensoriali, cognitivi o motori) è marcata in pazienti con GAD ma non in soggetti sani. I livelli di neuropeptide S (NPS), peptide correlato allo stress e ai processi neuroendocrini misurato nel plasma risulta aumentato, e questo aumento è direttamente correlato alla severità dei sintomi nel GAD²⁶¹. Un altro biomarker identificativo di questo disturbo è la PRC, che risulta essere, secondo recenti metanalisi, particolarmente elevata solo nel GAD.²⁶²

Attualmente la ricerca atta a identificare potenziali biomarcatori per l'agorafobia è carente, in quanto sono ridotti gli studi in cui si considerano i pazienti con agorafobia ma senza PD. La maggior parte degli studi che prendono in considerazione marcatori per i disturbi di panico lo fanno in presenza concomitante di agorafobia.

Tra questi però emergono studi neurobiologici e genetici (Garvey MJ et al.)²⁶³, i quali propongono la variazione nei livelli urinari dell'enzima N-acetil- β -glucosaminidasi (NAG) come biomcatore candidato, in quanto sono stati trovati livelli aumentati in pazienti agorafobici rispetto ai controlli, e in nessun altro disturbo. Si tratta di un enzima lisosomiale che ha il ruolo di degradare glicoproteine ed altri componenti nella matrice cellulare dei lisosomi; è stata riportata un'associazione coi livelli urinari di 5-HIAA, rendendolo un marcatore correlato al metabolismo della serotonina. Questo, quindi, permetterebbe di distinguere l'agorafobia da tutti gli altri tipi di disturbi.

Per quanto riguarda i neurotrasmettitori alterati ci si focalizza soprattutto sulla serotonina e sulla dopamina: la serotonina risulta alterata nel PD e nel SAD; nel primo si riscontrano ridotti livelli di serotonina nel plasma dei pazienti con un valore significativo⁷⁹, coerente con un aumento di livelli di acido 5-idrossinolacetico riscontrato nel fluido cerebrospinale. Dal punto di vista genetico, il gene della monoaminossidasi A (MAOA) e varianti genetiche sono correlate ad una ridotta neurotrasmissione serotoninergica.²⁶⁴

Nel SAD si osserva ridotta densità di dopamina nella striata e maggiore sintesi serotoninergica, mentre nel GAD si riscontrano solo alterazioni dei livelli dopaminergici, con riduzione nel trasportatore dopaminergico.⁷⁹

La disregolazione dell'asse HPA e della secrezione di cortisolo è effettivamente presente in tutti i disturbi d'ansia tranne in quello d'ansia da separazione, ma richiedono ulteriori approfondimenti per essere definiti come biomarcatori affidabili; infatti, ci sono risultati contrastanti sull'aumento di secrezione di cortisolo nei pazienti malati. Le variazioni presentano sia valori diagnostici, che predittivi, che prognostici. Ad esempio, l'attività dell'asse HPA è stata associata ad una maggiore produzione di cortisolo nei pazienti con agorafobia, in rapporto a pazienti con PD ma senza agorafobia o rispetto ai pazienti sani.

Dato che i cambiamenti di attività nelle regioni cerebrali e polimorfismi del gene BDNF²⁵¹ sono stati mostrati più importanti nei pazienti con fobia sociale rispetto ai controlli sani (Xie B. t al.)²⁶⁵, questi possono essere proposti come biomarcatori di suscettibilità e/o diagnostici per riconoscerla tra gli altri disturbi.

Nonostante il disturbo d'ansia da separazione e il mutismo selettivo siano ora considerati rilevanti anche nell'età adulta, gli studi che esplorano i biomarcatori di questi disturbi negli adulti sono ancora limitati e si concentrano principalmente sul disturbo d'ansia da separazione.

Tra questi sono emersi due biomarcatori principali: l'ossitocina e la proteina translocatrice (TSPO)²⁴⁵, una proteina che si trova nelle membrane dei mitocondri, proposti come possibili biomarcatori del disturbo d'ansia da separazione negli adulti (A-SepAD), poiché il polimorfismo a singolo nucleotide del gene del recettore dell'ossitocina (OXTR), cruciale nello stile di attaccamento madre-figlio.^{79,251}

Una ridotta espressione piastrinica della densità di TSPO è stata associata a questo disturbo (Pini et al.). Questa proteina è coinvolta in numerosi processi biologici, tra cui la biosintesi di steroidi neuroattivi ad azione ansiolitica e sembra essere alterata in disturbi psichiatrici, rendendola un target di interesse per la ricerca farmaceutica e diagnostica.²⁶⁶

6.3.2 Biomarcatori prognostici

Nel disturbo di panico potenziali marcatori prognostici sono i cambiamenti nell'attività dell'asse HPA⁷⁹, con un possibile aumento della secrezione di cortisolo durante gli attacchi di panico, l'HRV e livelli sierici di tetranectina (TN), proteina coinvolta nella fibrinolisi e creatin chinasi MB (CK MB), isoenzima della creatin chinasi, biomarcatore di danno cardiaco, in quanto sono predittivi di sintomi più severi, aumentata vulnerabilità a disturbi depressivi e cardiovascolari e ridotto funzionamento sociale e lavorativo. (Gottschalk MG et al.)²⁶⁷

Nel disturbo d'ansia generalizzato cambiamenti anatomici e più debole attività funzionale nello striato destro, corteccia anteriore cingolata, corteccia prefrontale e maggiore produzione di livelli di cortisolo al risveglio sono correlate, nei pazienti con GAD, a maggiore preoccupazione ed ansia, rendendoli così potenziali biomarcatori prognostici.²⁶⁶

Cambiamenti anatomici nell'ippocampo e nell'amigdala, insieme ad un aumento nei livelli molecolari sierici di ossitocina¹¹⁶ e nella variabilità della frequenza cardiaca, sono stati associati a esiti più gravi nei soggetti con SAD, come un'ansia più severa, una maggiore co-occorrenza di paure sociali e la comorbidità con altri disturbi psichiatrici, quali la depressione. Inoltre, negli adolescenti è stato trovato che maggiori livelli basali di cortisolo sono predittori dell'insorgenza di questo disturbo. Pertanto, questi fattori potrebbero essere considerati biomarcatori prognostici adatti a predire il decorso favorevole o sfavorevole del disturbo d'ansia sociale.²⁴⁷

6.3.3 Biomarcatori predittivi

Polimorfismi legati al trasportatore della serotonina 5-HTTLPR, l'allele HTR1A, allele COMT²⁶⁴ e variazioni del tono cardiaco vagale (CVT) potrebbero essere biomarcatori predittivi nei pazienti con PD poiché possono consentire di identificare una risposta positiva o negativa al trattamento. I polimorfismi genetici sono stati associati ad una migliore risposta al trattamento sia farmacologico che psicologico, mentre pazienti con un CVT ridotto mostrano sintomi residui dopo il trattamento^{247,266}

Nel GAD, risposta minore nella corteccia cingolata anteriore e nell'amigdala sono predittori di risposte positive al trattamento con venlafaxina, uno dei farmaci usati in prima linea, portandoli ad essere considerati biomarcatori predittivi.²⁶⁸

Poiché si è scoperto che la somministrazione di cortisolo migliora gli effetti terapeutici della psicoterapia basata sull'estinzione, la secrezione di cortisolo potrebbe essere classificata come un biomarcatore predittivo nella fobia sociale e nel GAD, con una riduzione nei livelli di cortisolo in seguito a terapia psicologica.²⁶⁹

Nel SAD, invece, un aumento del flusso sanguigno cerebrale nella corteccia temporale sinistra e nella parte laterale delle regioni medio-frontali sinistre, insieme a una minore attività della corteccia cingolata anteriore, sono stati suggeriti come biomarcatori prognostici, e potrebbero consentire di identificare i soggetti a maggior rischio di una risposta sfavorevole agli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI).²⁷⁰

	PD	AG	GAD	SP	SAD	Sep AD
Cambiamenti strutturali o dell'attività nelle regioni cerebrali	●		●	●	●	
N-acetilasparginato/creatina			●			
N-acetil-β-glucosaminidasi		●				
Ossitocina					●	●
Serotonina	●				●	
Dopamina			●		●	
Pannello molecolare sierico	●				●	
Geni	●	●	● ^a	●		●
Regolazione respiratoria aberrante	●					
HRV	●		●		●	
Cellule del sangue e cellule staminali del sangue periferico	●					
Disregolazione dell'asse HPA/secrezione di cortisolo	● ^a					
Negatività correlata all'errore			●			
Neurocognizione	● ^a		● ^a		● ^a	

Tabella 5: riepilogo dei potenziali biomarcatori dei disturbi d'ansia²⁶⁶

(i campi contrassegnati con ^a non sono ancora stati confermati;

PD= disturbo di panico, AG= agorafobia, GAD= disturbo d'ansia generalizzato, SP= fobie specifiche, SAD= disturbo d'ansia sociale, SepAD= disturbo d'ansia da separazione)

La ricerca sui biomarcatori nei disturbi d'ansia si sta concentrando su singole regioni cerebrali, circuiti o neurotrasmettitori, ma senza riuscire a collegarli a una specifica malattia. Dato che i disturbi psichiatrici sono complessi e multidimensionali, è improbabile identificare un singolo biomarcatore che spieghi un'intera patologia. Per questo motivo, si adottano approcci multimodali che considerano le interazioni tra vari biomarcatori, correlati a insiemi di sintomi piuttosto che a una diagnosi univoca.²⁴⁵

Alcuni biomarcatori, come le variazioni strutturali dell'amigdala o dell'ippocampo, sono affidabili ma poco utilizzati per motivi economici. Ciò rende necessaria l'individuazione di marcatori semplici ed economici, come il cortisolo salivare, la frequenza cardiaca, i parametri neurocognitivi, pattern respiratori e cellule ematiche. Tuttavia, molti di questi biomarcatori non distinguono efficacemente tra diversi disturbi d'ansia o da altre condizioni psichiatriche, limitandosi a differenziare pazienti sani da quelli malati.

La diagnosi attuale, basata prevalentemente sui sintomi, risulta problematica a causa della variabilità nelle caratteristiche biologiche e di fattori confondenti come stress, comorbidità e trattamenti farmacologici.²⁴⁵ Inoltre, mentre i biomarcatori periferici sono più accessibili, la loro relazione con le concentrazioni centrali è complessa e la malattia stessa potrebbe alterare questi rapporti.

Per rendere i biomarcatori utili nella diagnosi, devono essere più accessibili e richiedono ulteriori ricerche per evitare diagnosi errate. La ricerca in questo campo è ancora in fase iniziale e necessita di ulteriori studi per confermare i risultati e per sviluppare, a quel punto, test diagnostici basati sui biomarcatori. Inoltre, essendo i disturbi d'ansia patologie multifattoriali, le cui cause non sono solo biologiche ma anche legate a fattori psicosociali e ambientali, un'analisi basata solo su parametri clinici non ha nessun valore diagnostico, se questa non viene integrata con una valutazione completa della storia clinica del paziente.

Tuttavia, sebbene la diagnosi attualmente si basi ampiamente sui sintomi clinici, i biomarcatori possono essere uno strumento prezioso per identificare precocemente i soggetti a rischio e migliorare le opzioni di trattamento. In una prospettiva futura, questi parametri possono fornire anche una panoramica completa sulla salute mentale, con una visione più approfondita anche del rischio di sviluppare disturbi futuri.²⁷⁰

6.4 Oltre i marcatori biologici: il processo di stadiazione

6.4.1 La scienza clinimetrica

Nell'ambito della prospettiva clinimetrica è stato proposto che l'utilità clinica e la validità dei biomarcatori biologici potrebbe essere migliorata collegandoli coi diversi stadi dei disturbi d'ansia. Di conseguenza nuovi approcci come quello clinimetrico e l'uso dello staging sono stati presi in considerazione per un'innovazione nell'ambito diagnostico.²⁷¹

Nel 1982 è stato introdotto il termine clinimetria, un approccio che cerca di arricchire la pratica clinica tradizionale fornendo strumenti più sofisticati per la valutazione e il monitoraggio delle condizioni cliniche dei pazienti. Si tratta di una disciplina che si occupa di misurare variabili cliniche che non sono facilmente quantificabili e categorizzabili con le metodologie mediche

standard, tra cui indici clinici, le scale di valutazione e altre espressioni che concernono la valutazione di sintomi, segni e fenomeni clinici, ma anche qualità della vita, risposta ai trattamenti e progressione delle malattie.²⁷²

Questa distinzione è fondamentale per garantire che gli strumenti clinimetrici siano usati in modo appropriato, fornendo dati utili alla valutazione delle condizioni cliniche, al fine di migliorare l'efficacia delle terapie e cure fornite.

Sebbene i sistemi diagnostici attuali abbiano dimostrato una buona affidabilità, la loro utilità clinica è sfuggente: una ricerca epidemiologica ha riportato che il 64% dei soggetti ritiene che i sistemi diagnostici basati sul'ICD o DSM abbiano una bassa utilità per la scelta del trattamento e la definizione della prognosi, portando quindi a preferire un approccio clinimetrico, dato che i sistemi classici sono influenzati da modelli psicometrici, secondo i quali la gravità di una patologia risulta dalla somma dei sintomi piuttosto che dalla loro intensità o qualità. Questo implica che tutti i sintomi abbiano un peso equivalente nella determinazione della diagnosi

La clinimetria propone che i sintomi siano differenziati in maggiori e minori e abbiano pesi diversi negli indici. Mira a migliorare la precisione diagnostica e terapeutica, andando oltre le semplici diagnosi basate sui criteri del Il DSM e l'ICD, i quali non tengono conto di questioni cliniche, che invece includono, ad esempio, il modello dei sintomi, la gravità della malattia, la comorbidità, il timing dei fenomeni, la stadiazione e le risposte ai trattamenti precedenti, che potrebbero delineare differenze prognostiche e terapeutiche tra pazienti che altrimenti sembrerebbero simili perché condividono la stessa diagnosi.²⁷³

L'affidamento esclusivo sui criteri diagnostici implica che i sintomi che non raggiungono la soglia diagnostica potrebbero non essere rilevanti dal punto di vista clinico, sebbene questi influenzino la qualità della vita del paziente e abbiano ripercussioni fisiopatologiche e terapeutiche.²⁷⁴

La diagnosi in psichiatria usa il metodo tradizionale, con processi decisionali che terminano con l'identificazione di un disturbo. D'altro canto, la scienza clinimetrica suggerisce di includere anche il giudizio clinico che procede attraverso una serie di "stazioni di trasferimento" dove vengono tracciati ipotetici legami tra sintomi e processi fisiopatologici, che possono essere sottoposti a validazione o aggiustamento longitudinale fino a quando non vengono raggiunti gli obiettivi terapeutici.²⁶⁶

6.4.2 La stadiazione dei disturbi d'ansia come marcatore clinico

Come già ampiamente approfondito, i disturbi psichiatrici non sono disturbi statici e definiti in modo netto, con eziologie e decorso separati, ma sono sindromi che si sovrappongono e si

sviluppano attraverso diverse fasi. Passando da una nosografia trasversale, che esamina diverse categorie diagnostiche a una visione longitudinale dello sviluppo delle malattie mentali, è stato introdotto per la prima volta il concetto clinimetrico di *staging* come strumento clinico per migliorare la procedura diagnostica e terapeutica in psichiatria.^{274,275} Questo processo consiste nell'identificare stadi della patologia con valore prognostico, prevedendone il decorso a lungo termine.²⁷⁶

Successivamente, il concetto di staging è stato perfezionato e oggi consente di definire il grado di progressione di una malattia in un determinato momento e la posizione del paziente lungo il continuum del decorso della malattia.

Questo processo identifica quattro fasi nello sviluppo di un disturbo psichiatrico: la fase prodromica (stadio 1), che si riferisce all'intervallo di tempo tra l'insorgenza dei sintomi prodromici e l'inizio delle manifestazioni caratteristiche della malattia completamente sviluppata; la fase acuta (stadio 2); i sintomi attenuati (ad esempio, sintomi residui) (stadio 3) che potrebbero essere dovuti alla persistenza parziale della malattia o a un peggioramento di un tratto di personalità anormale preesistente; e la fase cronica (stadio 4).²⁷⁴ questo permette di distinguere i prodromi (cioè, i sintomi e segni precoci che differiscono dalla fase clinica acuta) e i sintomi residui (cioè, i sintomi e segni persistenti nonostante la remissione o guarigione apparente). Questi due fenomeni sono collegati: man mano che la malattia migliora, essa può ripresentarsi progressivamente, ma in ordine inverso, secondo il cosiddetto fenomeno del “rollback”.²⁷⁷ Alcuni sintomi iniziali, offuscati durante la fase acuta, possono persistere come sintomi residui e progredire fino a diventare segnali di un nuovo episodio della malattia. Il modello di staging aiuta inoltre a comprendere l'elevata comorbidità osservando lo sviluppo della patologia nel tempo.²⁷⁸

Per questo motivo sono stati proposti i seguenti stadi dello sviluppo dei disturbi d'ansia²⁷⁹, a cui possono essere associati i corrispettivi marcatori biologici presi in considerazione in precedenza (figura 20):

- **STADIO 1 O FASE PRODROMICA:** include sintomi subclinici dell'agorafobia (sofferenza ed evitamento degli spazi chiusi), fobia sociale, ansia generalizzata (ad esempio preoccupazioni eccessive) e/o ipocondria. Questi sintomi possono essere stabili. Il paziente, di conseguenza può rimanere nel primo stadio o il disturbo può peggiorare e portare al secondo stadio.
- **STADIO 2 O MANIFESTAZIONE ACUTA:** Secondo l'attuale nosografia, allo stadio uno il paziente è sotto la soglia per diagnosticare questi disturbi, mentre allo stadio due ne soddisfa i criteri diagnostici, portando a manifestazioni acute. I primi due stadi sono

caratterizzati da negatività correlata all'errore, cambiamenti di N-acetilaspargato/creatina, ossitocina, dopamina, serotonina.

- **STADIO 3 O INIZIO DEGLI ATTACCHI DI PANICO:** in cui il paziente incontra i criteri diagnostici del disturbo di panico, con comorbidità col disturbo depressivo maggiore (MDD) o con prodromi di quest'ultimo. Infatti, gli attacchi di panico possono subentrare portando ad un possibile peggioramento della sintomatologia prodromica e compresenza di demoralizzazione e disturbi depressivi. I sintomi prodromici di questo stadio possono passare in secondo piano o persistere come sintomi residui (ad esempio GAD, ansia somatica, ipocondria, bassa autostima, ridotto benessere fisico e psicologico, sintomi limitati di attacchi di panico, ansia anticipatoria e depressione) e possono procedere fino a diventare i prodromi di una prossima ricaduta. Le manifestazioni osservate in questo stadio possono progredire fino a cronicizzare. I marcatori caratteristici di questa fase sono cellule del sangue e cellule del sangue periferico, livelli di sangue cerebrali nella corteccia occipitale sinistra, attivazione dei sistemi serotoninergici e noradrenergici.
- **STADIO 4 O FASE CRONICA:** A questo punto ci si trova allo stadio quattro, significando che il paziente presenta disturbo di panico con comorbidità di agorafobia, SAD, GAD, o MDD. I secondi due stadi sono caratterizzati da regolazione respiratoria alterata, elevati livelli sierici di Tetranectina e Creatinichinasi MB, mentre la fase cronica si distingue da negatività legata all'errore, N-acetilaspargato/creatina, ossitocina, serotonina e dopamina.

Esistono, in aggiunta, biomarcatori che valgono per tutti gli stadi, ossia quelli varianti geniche, cambiamenti strutturali nelle regioni cerebrali, disregolazione dell'asse HPA e variazione della frequenza cardiaca.^{266,274}

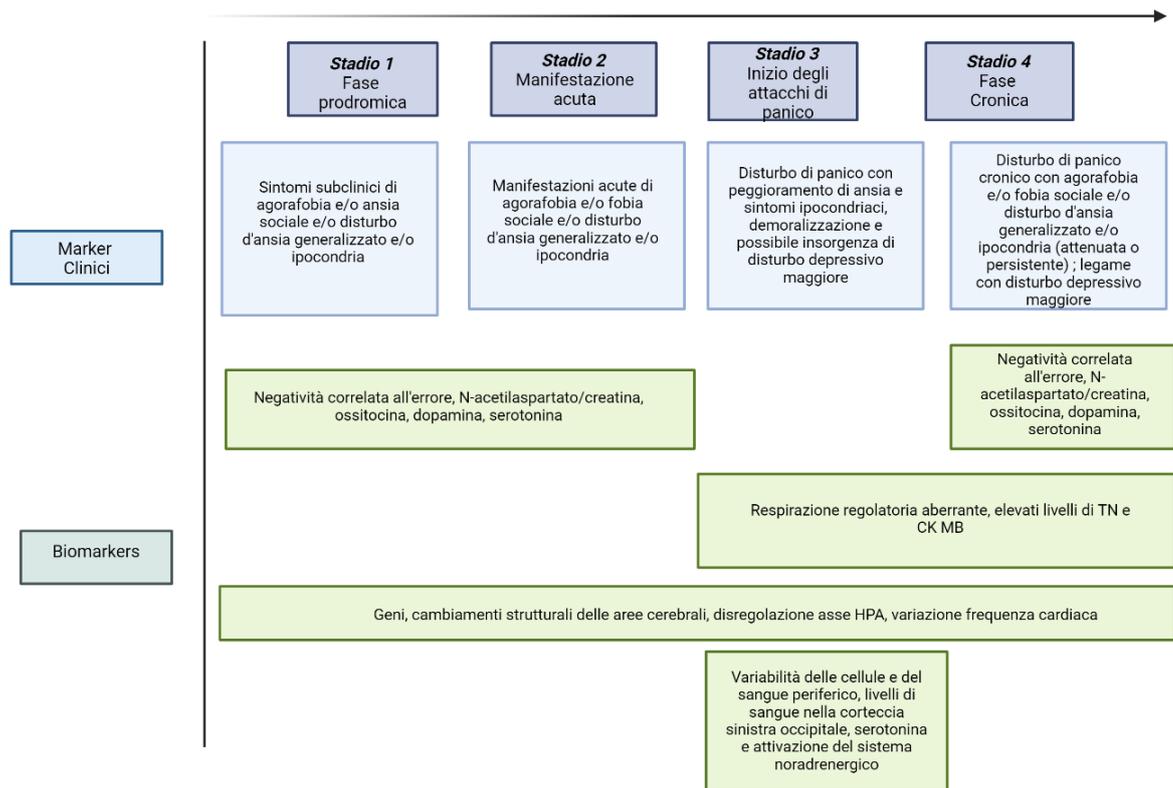


Figura 21: biomarcatori stadio-specifici per i disturbi d'ansia. Fonte: creato con Biorender

Se si ragiona considerando la nosografia attuale (la descrizione e classificazione delle malattie) questo modello include più diagnosi di disturbi d'ansia, ma potrebbe essere anche spiegato come un'unica sindrome che si sviluppa in modo longitudinale, acquisendo ampie sfumature cliniche nel tempo.

Con un'attenta analisi il modello di stadiazione può essere considerato un biomarcatore dei disturbi d'ansia, presentandosi come:

- marcatore di rischio in quanto si possono già identificare gli stadi prodromici,
- marcatore diagnostico perché identifica la progressione dei disturbi nel corso di diversi stadi
- marker prognostico, dato che la persistenza di sintomi residui riduce il livello di benessere e prevede la possibilità di ricadute, suggerendo che i sintomi residui potrebbero essere un obiettivo di trattamento;
- marcatore predittivo, che può aiutare il clinico a promuovere la regressione a stadi inferiori, come ad esempio trattamenti specifici per stadio;

Infine, è un marcatore specifico per la sindrome d'ansia, il suo utilizzo è semplice ed economico.²⁸⁰⁻

Qui viene presentato un modello di biomarker stadio-specifico per i disturbi d'ansia, il quale sembra presentare una buona sensibilità, specificità e predittività, maggiore di quella riscontrata nei biomarker. Come però si può osservare, questi marcatori non sono esattamente stadio-specifici, portando alla conclusione che, se usati senza marker clinici hanno una bassa utilità nella pratica clinica.²⁶⁶

6.5 Interventi digitali nella diagnosi dei disturbi d'ansia

Con interventi digitali per la salute ci si riferisce all'uso di tecnologie digitali come app mobili, piattaforme online, dispositivi indossabili o telemedicina per migliorare la salute, fornire cure mediche o supportare la prevenzione e la gestione delle malattie.

Dal 2010 ha preso piede l'integrazione tra tecnologie digitali per la salute e modelli di machine learning (ML), permettendo l'applicazione di quest'ultima alle tecnologie indossabili, applicazioni per gli smartphone e sistemi di monitoraggio da remoto, riuscendo a monitorare di segnali fisiologici, livelli di attività e interazioni sociali.²⁸³ Si stanno sempre più sviluppando algoritmi e modelli statistici che permettono lo sviluppo di compiti senza essere programmate esplicitamente ma solamente imparando dai dati, identificando determinati pattern.

Le tecnologie indossabili includono dispositivi elettronici che possono essere indossati vicino al corpo (smartwatch, occhiali e bracciali smart), sul corpo (elettrodi per ECG) e nel corpo (patch intelligenti impiantabili) e tessuti elettronici.²⁸⁴ Questi sono progettati per fornire un flusso costante di dati sanitari, registrando costantemente parametri fisiologici come la temperatura, pressione sanguigna, ossigeno nel sangue, frequenza respiratoria, movimento fisico, dati del sonno, attività elettrica del cuore, cervello e temperatura della pelle, e tracciarne eventuali cambiamenti in tempo reale. I dispositivi indossabili sono normalmente comodi, portatili, convenienti e facili da configurare.²⁵⁴

Con l'avanzamento delle 'tecnologie indossabili', i disturbi d'ansia possono essere diagnosticati usando valutazioni psicologiche, parametri come HRV e i livelli di cortisolo, dati di fMRI, EEG, ma anche dati raccolti durante le sedute psicologiche e dati dei sensori mobili quali smartwatch. Attualmente, ad esempio è possibile raccogliere i dati della HRV da remoto, riuscendo a discriminare attacchi di panico da altri disturbi.²⁸⁵

Per quanto riguarda l'analisi dei dati di neuroimaging, l'IA è uno strumento per l'automazione dell'analisi dei dati: modelli di apprendimento automatico sono stati utilizzati con successo per identificare specifiche regioni cerebrali coinvolte nell'ansia come amigdala, corteccia prefrontale e corteccia cingolata anteriore. Tali biomarcatori possono essere rilevati e quantificati dagli algoritmi con un alto livello di accuratezza, evidenziando anche cambiamenti minori, diminuendo errori umani e consentendo il perfezionamento dei criteri diagnostici.²⁸⁵

Anche le tecnologie di realtà virtuale (VR) giocano un ruolo sempre maggiore nell'identificazione e nel trattamento: queste permettono di mimare situazioni che potrebbero indurre i sintomi dei disturbi d'ansia ed esporvi i pazienti, per poi andare a misurare parametri fisiologici.²⁸⁶ Nelle fobie, ad esempio i pazienti sono sottoposti a stimoli fobici e si può osservare una maggiore ansia soggettiva, maggiore disgusto, battito cardiaco accelerato e una ridotta attivazione del giro frontale inferiore sinistro, permettendo la distinzione dai soggetti sani. I pazienti con SAD invece possono essere virtualmente esposti a situazioni sociali, e si può osservare una prestazione inferiore, livelli maggiori di disagio ed ansia e meno contatto visivo e punteggi di ansia soggettiva più alti.²⁸⁷

A questa categoria fanno parte anche le chatbots, create durante la pandemia di COVID-19 per assistere e migliorare il supporto nella salute mentale: queste possono maneggiare una grande quantità di database di patologie, sintomi e opzioni di trattamento, e di conseguenza possono inserirsi negli approcci diagnostici interagendo col paziente e ponendo domande riguardo umore e sintomi.²⁸⁵

Biomarcatori periferici, combinati con marcatori genetici, epigenetici, neuroimaging e neurofisiologia e variabili cliniche possono contribuire agli algoritmi di machine learning che possono aiutare nella diagnosi, facilitando il processo decisionale dei professionisti, calcolare il rischio di sviluppare un determinato disturbo, determinare l'evoluzione clinica e trovare trattamenti personalizzati. Questi fattori, combinati a fattori psicologici e sociali unici possono portare a terapie mirate.²³⁶

Infine, questi strumenti di valutazione possono essere usati in vari contesti, inclusi ambulatori e piattaforme online, facilitando l'accesso alle cure anche in modo anonimo e senza paura dello stigma, incoraggiando così un maggior numero di persone a cercare un supporto ed un intervento precoce.

Tuttavia, è importante sottolineare la complessità di questi disturbi mentali, caratterizzati da forte variabilità individuale; l'interazione diretta col medico è fondamentale per la diagnosi e il trattamento, in quanto questi dispositivi possono registrare solo dati fisiologici, senza determinarne la natura e il contesto che li ha causati.

Inoltre, l'accuratezza e affidabilità della diagnosi rimane dubbia perché non sempre questi dispositivi sono accurati, oltre al fatto che variazioni di determinati parametri spesso non sono specifiche solo dei disturbi d'ansia. Per questo motivo l'uso dell'IA può essere sicuramente uno strumento complementare, ma non potrà mai sostituire completamente il ruolo di professionisti formati, con una valutazione dei parametri in un contesto più ampio.²⁸⁵

CONCLUSIONI

Il focus principale di questa tesi è stato quello di approfondire l'ambito diagnostico dal punto di vista psicologico, clinico, biologico e genetico, ponendo particolare attenzione ai meccanismi patofisiologici alla base di questi disturbi, con lo scopo di migliorare e confermare la diagnosi, prevenire, trattare e monitorare in modo più appropriato i disturbi d'ansia.

Come ampiamente discusso in questo elaborato, i disturbi d'ansia sono attualmente una delle condizioni psichiatriche più diffuse, con una stima di incidenza che interessa circa una persona su tre nel corso della vita. Oltre ad essere un problema riguardante la salute rappresenta una fetta sostanziale dei costi generati dai disturbi mentali, con circa 4,6 giorni di lavoro persi al mese e più di 4 miliardi di dollari in termini di costi nei posti di lavoro. Questa problematica è inoltre stata accentuata dalla pandemia di COVID-19, in cui si è registrato un aumento della prevalenza tra gli adulti di circa il 25%.

Ad oggi, nonostante ci sia una continua ricerca di nuovi potenziali trattamenti farmacologici questa rimane ancora insufficiente, con una mancanza di farmaci sviluppati de novo, suggerendo la necessità di un'ulteriore espansione della ricerca e di studi su larga scala di composti che sembrano presentare risultati promettenti

Oltre a focalizzare l'attenzione sui trattamenti terapeutici, però, è di fondamentale importanza migliorare il processo diagnostico. Infatti, oltre alla presenza di un'importante percentuale di pazienti che non rispondono correttamente ai trattamenti, esiste un'elevata incidenza di casi non diagnosticati, mal diagnosticati o non trattati, dovuta alla difficoltà nel distinguere l'ansia patologica da quella fisiologica e nel differenziare le varie tipologie di disturbi d'ansia tra loro. Questo porta alla somministrazione di trattamenti basati su protocolli già standardizzati, e che non si basano sulla condizione del singolo paziente.

Attualmente la diagnosi avviene tramite interviste cliniche validate, strutturate e semi-strutturate e tramite questionari di autovalutazione, le quali si basano principalmente sui criteri diagnostici del DSM-5 e dell'ICD-11, che però presentano limitazioni che non permettono una diagnosi appropriata.

È emerso che c'è la necessità di linee guida basate sull'evidenza e strumenti di screening efficaci, quali strumenti diagnostici brevi e semplici per migliorare l'identificazione, il che di conseguenza facilita la selezione del trattamento, ma anche la prevenzione.

In particolare, in questo elaborato i nuovi approcci diagnostici possono essere raggruppati in tre categorie: la diagnosi differenziale, l'utilizzo di biomarcatori e le tecniche di stadiazione dei disturbi d'ansia.

Il primo approccio diagnostico approfondito in questo lavoro è il processo di diagnosi differenziale, che risulta fondamentale data l'elevata comorbidità tra disturbi d'ansia e moltissimi disturbi mentali e somatici.

Questo processo, oltre ad includere indagini sulle caratteristiche dei sintomi del paziente e le situazioni in cui si presentano per differenziare un disturbo da un altro, può essere fatto tramite esami fisici, analisi ematiche (ad esempio i livelli di TSH per differenziare da ipertiroidismo, o ancora misurazione della troponina plasmatica per differenziare dall'infarto del miocardio), o altri test, tra cui l'ECG per escludere infarto del miocardio o aritmie, o test respiratori per escludere asma o BPCO.

Pur non essendo questo di per sé un nuovo approccio, se implementato alle procedure di diagnosi attualmente usate sicuramente può essere utile a fornire misurazioni oggettive, che permettono di escludere alcune patologie, o in alcuni casi, di arrivare ad una molteplice diagnosi e indirizzare il trattamento ad una determinata comorbidità.

L'identificazione di biomarcatori che sono alla base della patogenesi dei disturbi d'ansia tramite test di laboratorio risulta uno dei moderni approcci alla diagnosi, orientandosi verso esami che potrebbero facilitare la diagnosi nella pratica clinica e permettere un'implementazione di un trattamento su misura. Questo fornisce un metodo oggettivo per la diagnosi, superando i limiti legati alla valutazione soggettiva dei sintomi.

Come fonti per ricavare questi biomarcatori sono stati presi in considerazione la saliva, il sangue periferico, il liquido cerebrospinale (CSF), alcune tecniche di neuroimaging e la variabilità della frequenza cardiaca (HRV).

Tra i marcatori più promettenti a livello salivare sono stati evidenziati, tra tutti quelli presi in esame, i ridotti livelli di cortisolo a lungo termine, ridotti livelli di lisozima, aumento dell' α -amilasi e riduzione della melatonina.

Sicuramente l'uso della saliva in diagnostica è tra i saggi più promettenti in quanto economico, non invasivo, non doloroso e facile da ottenere anche senza intervento medico, ma, d'altro canto, può essere influenzata da vari fattori incluso il ritmo circadiano, il sesso, il fumo, la dieta e i farmaci.

A livello del sangue periferico, emergono i livelli ridotti di serotonina (totale e legata alle piastrine), di BDNF, maggiore secrezione di cortisolo e incorretta espressione di miRNA. La misurazione del sangue periferico rimane uno dei test clinici più promettenti per misurazioni proteomiche e metabolomiche, ma allo stesso tempo non è facile rapportare la composizione neurochimica del plasma con la situazione centrale, data la presenza della BEE.

Il liquido cerebrospinale, invece, riflette meglio la concentrazione a livello centrale; marcatori promettenti includono ridotti livelli di ossitocina e aumento nella concentrazione di acido 5-idrossinolacetico (5-HIAA), metabolita della 5-HT. Tuttavia, ottenere questo liquido non è facile a causa dell'invasività della puntura lombare e quindi è una procedura molto poco praticata nei disturbi psichiatrici

Per quanto riguarda biomarcatori di neuroimaging, sono di importante rilievo i cambiamenti strutturali dell'amigdala e dell'ippocampo, nonostante si siano osservate differenze in diverse aree cerebrali implicate nei circuiti dell'ansia; questi cambiamenti si possono osservare in tutti i disturbi d'ansia, ma in modo diverso tra loro, caratteristica che ne permette la distinzione. Sebbene però queste tecniche permettano una valutazione oggettiva e un'identificazione di biomarcatori specifici, presentano costi elevati non economicamente sostenibili per la diagnosi su larga scala, oltre che invasività e rischio.

I biomarcatori possono inoltre essere usati idealmente per differenziare i tipi di disturbi d'ansia, perché in alcuni casi è stata osservata una variazione di certi parametri solo in uno specifico disturbo; ad esempio, la variazione nel pattern respiratorio e nella HRV sono caratteristici del disturbo di panico, mentre variazioni nel rapporto N-acetilasparginato/creatinina sono uniche del GAD.

Infine, è stato preso in considerazione il processo di stadiazione dei disturbi d'ansia, che si basa su una visione più longitudinale, che non tiene conto solo dei sintomi al momento in cui viene fatta la diagnosi, ma include anche una valutazione della gravità della malattia, comorbidità, il timing dei sintomi, qualità della vita e risposta a trattamenti precedenti.

Attraverso questo processo si possono identificare diversi stadi della patologia con un valore diagnostico, valutando la progressione, e prognostico, prevedendone il decorso a lungo termine.

Questo modello sembra presentare una buona sensibilità, specificità e predittività, oltre che essere economico e unire la pratica clinica all'uso di biomarcatori.

Recentemente, l'avvento delle tecnologie digitali ha permesso di perfezionare la diagnosi, attraverso la misurazione di parametri oggettivi, i quali poi vengono analizzati da modelli di intelligenza artificiale e di machine learning. Questi, tramite algoritmi e modelli statistici permettono di facilitare i processi decisionali ai professionisti, anche se non potranno mai sostituire un'interazione diretta col medico, fondamentale per la diagnosi.

In conclusione, sicuramente questi nuovi approcci diagnostici sono promettenti, ma allo stesso tempo presentano delle limitazioni e trovare biomarcatori appropriati rimane un obiettivo non ancora soddisfatto. Come ampiamente discusso in questo elaborato l'eziologia dei disturbi d'ansia

è multifattoriale, comprendendo sia fattori genetici/biologici che ambientali e comportamentali, per cui è poco probabile che la diagnosi si possa ottenere solamente attraverso un biomarcatore.

Per questo motivo un approccio multidisciplinare di biomarcatori sembra il più promettente, includendo sia la diagnosi psichiatrica, che tiene conto del decorso della patologia, che una combinazione di diversi biomarcatori, con l'integrazione dell'intelligenza artificiale; infatti, essendo le cause anche psicologiche, non si può escludere un rapporto diretto con psicologi e psichiatri.

Inoltre, l'identificazione di biomarcatori è basata sul fatto che questi siano valutati solo in pazienti malati, anche se, a causa della sovrapposizione dei sintomi fisiopatologici dei disturbi psichiatrici, i biomarcatori possono essere comuni a diversi disturbi psichiatrici, il che può portare a un bias interpretativo, quindi alla mancanza di disponibilità di biomarcatori altamente specifici.

Ad oggi quindi la diagnosi rimane meramente basata sui questionari diagnostici, ma questa pratica potrebbe comunque essere migliorata attraverso l'utilizzo di scale di valutazione convalidate, un'anamnesi accurata, un monitoraggio continuo, una migliore formazione dei professionisti ed un'accessibilità facilitata ai servizi di salute mentale.

L'esplorazione dei biomarcatori richiede ad oggi ulteriori indagini, concentrandosi su numerose popolazioni cliniche, con l'armonizzazione della specificità dei biomarcatori e della loro importanza nella pratica clinica. Inoltre, la sfida rimane quella di considerare caratteristiche come il costo, la tollerabilità, la praticità e l'applicabilità in clinica.

Tuttavia, anche se la diagnosi dei disturbi d'ansia si basa ancora in gran parte sui sintomi clinici, idealmente i biomarcatori potrebbero essere uno strumento prezioso per aiutare a identificare i singoli pazienti con il disturbo, differenziando tra loro le varie tipologie di diagnosi, ma anche identificare pazienti potenzialmente a rischio per prevenire, migliorare l'adattamento al trattamento che si avvicini alla medicina di precisione e prevedere esiti e risposte al trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Penninx, B. W., Pine, D. S., Holmes, E. A. & Reif, A. Anxiety disorders. *The Lancet* vol. 397 914–927 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00359-7) (2021).
2. Dias, B. G., Banerjee, S. B., Goodman, J. V. & Ressler, K. J. Towards new approaches to disorders of fear and anxiety. *Current Opinion in Neurobiology* vol. 23 346–352 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.01.013> (2013).
3. Oexle, K. & Reuster, T. Anxiety. *Handbook of the Anthropocene: Humans between Heritage and Future* 935–939 (2023) doi:10.1007/9783031259104_153.
4. Nechita, D., Nechita, F. & Motorga, R. A review of the influence the anxiety exerts on human life. *Rom J Morphol Embryol* **59**, 1045–1051 (2018).
5. Endler, N. S. & Kocovski, N. L. *State and Trait Anxiety Revisited*.
6. Arora, I., Mal, P., Arora, P., Paul, A. & Kumar, M. GABAergic implications in anxiety and related disorders. *Biochemical and Biophysical Research Communications* vol. 724 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.150218> (2024).
7. Kessler, R. C., Petukhova, M., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M. & Wittchen, H.-U. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res* **21**, 169–84 (2012).
8. Ask, H. *et al.* Genetic contributions to anxiety disorders: Where we are and where we are heading. *Psychological Medicine* vol. 51 2231–2246 Preprint at <https://doi.org/10.1017/S0033291720005486> (2021).
9. Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic’s impact: Scientific brief, 2 March 2022. *World Health Organization* https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1.
10. Szuhany, K. L. & Simon, N. M. Anxiety Disorders: A Review. *JAMA* vol. 328 2431–2445 Preprint at <https://doi.org/10.1001/jama.2022.22744> (2022).
11. Studio ESEMeD. <https://www.epicentro.iss.it/mentale/esemed-pres>.
12. Schiele, M. A. & Domschke, K. Epigenetics at the crossroads between genes, environment and resilience in anxiety disorders. *Genes, Brain and Behavior* vol. 17 Preprint at <https://doi.org/10.1111/gbb.12423> (2018).
13. Szuhany, K. L. & Simon, N. M. Anxiety Disorders: A Review. *JAMA* vol. 328 2431–2445 Preprint at <https://doi.org/10.1001/jama.2022.22744> (2022).
14. World mental health report: Transforming mental health for all. *World Health Organization* <https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338>.
15. Klein, D. F. *Delineation of Two Drug-Responsive Anxiety Syndromes**. *Psychopharmacologia* vol. 5 (1964).
16. Crocq, M. A. A history of anxiety: From Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci* **17**, 319–325 (2015).

17. Tyrer, P. & Baldwin, D. *Seminar Generalised Anxiety Disorder*. www.thelancet.com
www.thelancet.com.
18. Mishra, A. K. & Varma, A. R. A Comprehensive Review of the Generalized Anxiety Disorder. *Cureus* (2023) doi:10.7759/cureus.46115.
19. Andrews, G. *et al.* Generalized worry disorder: A review of DSM-IV generalized anxiety disorder and options for DSM-V. *Depression and Anxiety* vol. 27 134–147 Preprint at <https://doi.org/10.1002/da.20658> (2010).
20. Leichsenring, F. & Leweke, F. Social Anxiety Disorder. *New England Journal of Medicine* **376**, 2255–2264 (2017).
21. Cremers, H. R. & Roelofs, K. Social anxiety disorder: a critical overview of neurocognitive research. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* **7**, 218–232 (2016).
22. Asmundson, G. J. G., Taylor, S. & Smits, J. A. J. PANIC DISORDER AND AGORAPHOBIA: AN OVERVIEW AND COMMENTARY ON DSM-5 CHANGES. *Depress Anxiety* **31**, 480–486 (2014).
23. Panic disorder: A review of treatment options – AACP.
https://www.aacp.com/article/buy_now/?id=695.
24. Guaiana, G. *et al.* Pharmacological treatments in panic disorder in adults: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* **11**, (2023).
25. Bögels, S. M., Knappe, S. & Clark, L. A. Adult separation anxiety disorder in DSM-5. *Clin Psychol Rev* **33**, 663–674 (2013).
26. Jurbergs, N. & Ledley, D. R. Separation anxiety. *Pediatr Ann* **34**, 108–115 (2005).
27. Hua, A. & Major, N. Selective mutism. *Current Opinion in Pediatrics* vol. 28 114–120 Preprint at <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000300> (2016).
28. Rozenek, E. B., Orlof, W., Nowicka, Z. M., Wilczyńska, K. & Waszkiewicz, N. Selective mutism - an overview of the condition and etiology: Is the absence of speech just the tip of the iceberg? *Psychiatria Polska* vol. 54 333–349 Preprint at <https://doi.org/10.12740/PP/ONLINEFIRST/108503> (2020).
29. Thng, C. E. W., Lim-Ashworth, N. S. J., Poh, B. Z. Q. & Lim, C. G. Recent developments in the intervention of specific phobia among adults: a rapid review. *F1000Res* **9**, (2020).
30. Eaton, W. W., Bienvenu, O. J. & Miloyan, B. Specific phobias. *Lancet Psychiatry* **5**, 678–686 (2018).
31. Craske, M. G. *et al.* Anxiety disorders. *Nat Rev Dis Primers* **3**, (2017).
32. Stein, D. J. *et al.* Obsessive–compulsive disorder. *Nat Rev Dis Primers* **5**, 52 (2019).
33. American Psychiatric Association. *Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision*. (2022).
34. Merians, A. N., Spiller, T., Harpaz-Rotem, I., Krystal, J. H. & Pietrzak, R. H. Post-traumatic Stress Disorder. *Medical Clinics of North America* **107**, 85–99 (2023).

35. Thakur, A., Choudhary, D., Kumar, B. & Chaudhary, A. A Review on Post-traumatic Stress Disorder (PTSD): Symptoms, Therapies and Recent Case Studies. *Curr Mol Pharmacol* **15**, 502–516 (2021).
36. Craske, M. G. & Stein, M. B. Anxiety. *The Lancet* vol. 388 3048–3059 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30381-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30381-6) (2016).
37. Spytka, L. Anxiety and depressive personality disorders in the modern world. *Acta Psychol (Amst)* **246**, (2024).
38. Carlehed, G., Katz, J. & Nordin, S. Somatic symptoms of anxiety and depression: A population-based study. *Ment Health Prev* **6**, 57–62 (2017).
39. Hoehn-Saric, R., McLeod, D. R., Funderburk, F. & Kowalski, P. Somatic Symptoms and Physiologic Responses in Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder: An Ambulatory Monitor Study. *Arch Gen Psychiatry* **61**, 913–921 (2004).
40. Lamers, F. *et al.* Comorbidity patterns of anxiety and depressive disorders in a large cohort study: the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry* **72**, 341–8 (2011).
41. Hirschfeld, R. M. A. The Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders: Recognition and Management in Primary Care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* **3**, 244 (2001).
42. Penninx, B. W. J. H. *et al.* Two-year course of depressive and anxiety disorders: Results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Affect Disord* **133**, 76–85 (2011).
43. Grant, B. F. *et al.* Prevalence and Co-occurrence of Substance Use Disorders and Independent Mood and Anxiety Disorders: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* **61**, 807–816 (2004).
44. Lami, M. J., Martínez, M. P., Miró, E., Sánchez, A. I. & Guzmán, M. A. Catastrophizing, Acceptance, and Coping as Mediators Between Pain and Emotional Distress and Disability in Fibromyalgia. *J Clin Psychol Med Settings* **25**, 80–92 (2018).
45. Gandy, M. *et al.* Rates of DSM-IV mood, anxiety disorders, and suicidality in Australian adult epilepsy outpatients: A comparison of well-controlled versus refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior* **26**, 29–35 (2013).
46. Cramer, J. A. A Systematic Review of Adherence With Medications for Diabetes. *Diabetes Care* **27**, 1218–1224 (2004).
47. Ducat, L., Philipson, L. H. & Anderson, B. J. The Mental Health Comorbidities of Diabetes. *JAMA* **312**, 691–692 (2014).
48. Miller, I. The gut–brain axis: historical reflections. *Microb Ecol Health Dis* **29**, 1542921 (2018).
49. Meuret, A. E., Tunnell, N. & Roque, A. Anxiety disorders and medical comorbidity: Treatment implications. in *Advances in Experimental Medicine and Biology* vol. 1191 237–261 (Springer, 2020).

50. Tully, P. J. & Baune, B. T. Comorbid anxiety disorders alter the association between cardiovascular diseases and depression: The German National Health Interview and Examination Survey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* **49**, 683–691 (2014).
51. Celano, C. M., Daunis, D. J., Lokko, H. N., Campbell, K. A. & Huffman, J. C. Anxiety Disorders and Cardiovascular Disease. *Curr Psychiatry Rep* **18**, 1–11 (2016).
52. White, K. S., Craft, J. M. & Gervino, E. V. Anxiety and hypervigilance to cardiopulmonary sensations in non-cardiac chest pain patients with and without psychiatric disorders. *Behaviour Research and Therapy* **48**, 394–401 (2010).
53. Ritz, T., Wilhelm, F. H., Meuret, A. E., Gerlach, A. L. & Roth, W. T. Airway response to emotion- and disease-specific films in asthma, blood phobia, and health. *Psychophysiology* **48**, 121–135 (2011).
54. Kullowatz, A. *et al.* Stress effects on lung function in asthma are mediated by changes in airway inflammation. *Psychosom Med* **70**, 468–475 (2008).
55. Ströhle, A., Gensichen, J. & Domschke, K. Diagnostik und Therapie von Angsterkrankungen. *Dtsch Arztebl Int* **115**, 611–620 (2018).
56. Zhu, C., Zhang, T., Li, Q., Chen, X. & Wang, K. Depression and Anxiety During the COVID-19 Pandemic: Epidemiology, Mechanism, and Treatment. *Neuroscience Bulletin* vol. 39 675–684 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00970-2> (2023).
57. Lok, V. *et al.* Changes in anxiety and depression during the COVID-19 pandemic in the European population: A meta-analysis of changes and associations with restriction policies. *European Psychiatry* **66**, (2023).
58. McNeil, A. & Purdon, C. Anxiety disorders, COVID-19 fear, and vaccine hesitancy. *J Anxiety Disord* **90**, (2022).
59. Walker, V. M. *et al.* COVID-19 and Mental Illnesses in Vaccinated and Unvaccinated People. *JAMA Psychiatry* (2024) doi:10.1001/jamapsychiatry.2024.2339.
60. Santomauro, D. F. *et al.* Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet* **398**, 1700–1712 (2021).
61. Shafran, R., Rachman, S., Whittal, M. & Coughtrey, A. *Fear and Anxiety in COVID-19: Preexisting Anxiety Disorders*. www.elsevier.com/locate/cabp.
62. von Humboldt, S., Low, G. & Leal, I. Health Service Accessibility, Mental Health, and Changes in Behavior during the COVID-19 Pandemic: A Qualitative Study of Older Adults. *Int J Environ Res Public Health* **19**, (2022).
63. Zhu, C., Zhang, T., Li, Q., Chen, X. & Wang, K. Depression and Anxiety During the COVID-19 Pandemic: Epidemiology, Mechanism, and Treatment. *Neuroscience Bulletin* vol. 39 675–684 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00970-2> (2023).

64. Penninx, B. W. J. H., Benros, M. E., Klein, R. S. & Vinkers, C. H. How COVID-19 shaped mental health: from infection to pandemic effects. *Nature Medicine* vol. 28 2027–2037 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02028-2> (2022).
65. Chen, W. *et al.* Negative Appraisals of the COVID-19 Social Impact Associated With the Improvement of Depression and Anxiety in Patients After COVID-19 Recovery. *Front Psychiatry* **12**, (2021).
66. Kubota, T., Kuroda, N. & Sone, D. PCN FRONTIER REVIEW PCN Neuropsychiatric aspects of long COVID: A comprehensive review. (2022) doi:10.1111/pcn.13508/full.
67. Voss, C., Shorter, P., Weatrowski, G., Mueller-Coyne, J. & Turner, K. A comparison of anxiety levels before and during the COVID-19 pandemic. *Psychol Rep* **126**, 2669–2689 (2023).
68. Troyer, E. A., Kohn, J. N. & Hong, S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity* vol. 87 34–39 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027> (2020).
69. Rapporto OsMed uso dei farmaci durante epidemia COVID-19. www.aifa.gov.it <https://www.aifa.gov.it/-/rapporto-sull-uso-dei-farmaci-durante-l-epidemia-covid-19-anno-2020>.
70. Lok, V. *et al.* Changes in anxiety and depression during the COVID-19 pandemic in the European population: A meta-analysis of changes and associations with restriction policies. *European Psychiatry* **66**, (2023).
71. Bandelow, B. *et al.* Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World Journal of Biological Psychiatry* vol. 18 162–214 Preprint at <https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1190867> (2017).
72. Meier, S. M. & Deckert, J. Genetics of Anxiety Disorders. *Current Psychiatry Reports* vol. 21 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1002-7> (2019).
73. Weger, M. & Sandi, C. High anxiety trait: A vulnerable phenotype for stress-induced depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* vol. 87 27–37 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.012> (2018).
74. Rowley, N. M., Madsen, K. K., Schousboe, A. & Steve White, H. Glutamate and GABA synthesis, release, transport and metabolism as targets for seizure control. *Neurochem Int* **61**, 546–558 (2012).
75. Siucinska, E. Γ -Aminobutyric acid in adult brain: an update. *Behavioural Brain Research* vol. 376 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112224> (2019).
76. Ghit, A., Assal, D., Al-Shami, A. S., Eldin, D. & Hussein, E. GABA A receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. doi:10.1186/s43141-021-00224-0.
77. Frangaj, A. & Fan, Q. R. Structural biology of GABAB receptor. *Neuropharmacology* **136**, 68–79 (2018).

78. Ertzgaard, P., Campo, C. & Calabrese, A. Efficacy and safety of oral baclofen in the management of spasticity: A rationale for intrathecal baclofen. *J Rehabil Med* **49**, 193–203 (2017).
79. Bandelow, B., Baldwin, D., Abelli, M. & Bolea, B. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *Article in The World Journal of Biological Psychiatry* (2016) doi:10.17863/CAM.1207.
80. Ishida, Y. *et al.* Conditioned-fear stress increases Fos expression in monoaminergic and GABAergic neurons of the locus coeruleus and dorsal raphe nuclei. *Synapse* **45**, 46–51 (2002).
81. Nasir, M. *et al.* Glutamate Systems in DSM-5 Anxiety Disorders: Their Role and a Review of Glutamate and GABA Psychopharmacology. *Frontiers in Psychiatry* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.548505> (2020).
82. Humeau, Y. *et al.* A Pathway-Specific Function for Different AMPA Receptor Subunits in Amygdala Long-Term Potentiation and Fear Conditioning. *Journal of Neuroscience* **27**, 10947–10956 (2007).
83. Timmerman, W., Cisci, G., Nap, A., De Vries, J. B. & Westerink, B. H. C. Effects of handling on extracellular levels of glutamate and other amino acids in various areas of the brain measured by microdialysis. *Brain Res* **833**, 150–160 (1999).
84. Bauer, E. P., Schafe, G. E. & LeDoux, J. E. NMDA Receptors and L-Type Voltage-Gated Calcium Channels Contribute to Long-Term Potentiation and Different Components of Fear Memory Formation in the Lateral Amygdala. *The Journal of Neuroscience* **22**, 5239 (2002).
85. Willetts, J., Balster, R. L. & Leander, J. D. The behavioral pharmacology of NMDA receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci* **11**, 423–428 (1990).
86. Allison, C. & Pratt, J. A. Differential Effects of Two Chronic Diazepam Treatment Regimes on Withdrawal Anxiety and AMPA Receptor Characteristics. *Neuropsychopharmacology* 2006 31:3 **31**, 602–619 (2005).
87. Bystritsky, A., Khalsa, S. S., Cameron, M. E. & Schiffman, J. Current Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Pharmacy and Therapeutics* **38**, 30 (2013).
88. Hoffman, B. J., Hansson, S. R., Mezey, va, Palkovits, M. & Hoffman, B. *Localization and Dynamic Regulation of Biogenic Amine Transporters in the Mammalian Central Nervous System to To.* *FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY* vol. 19 (1998).
89. Klein, M. O. *et al.* Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology* vol. 39 31–59 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3> (2019).
90. de la Mora, M. P., Gallegos-Cari, A., Arizmendi-García, Y., Marcellino, D. & Fuxe, K. Role of dopamine receptor mechanisms in the amygdaloid modulation of fear and anxiety: Structural and functional analysis. *Prog Neurobiol* **90**, 198–216 (2010).

91. Levita, L., Dalley, J. W. & Robbins, T. W. Nucleus accumbens dopamine and learned fear revisited: a review and some new findings. *Behavioural Brain Research* **137**, 115–127 (2002).
92. Mizuki, Y., Suetsugi, M., Ushijima, I. & Yamada, M. Differential effects of dopaminergic drugs on anxiety and arousal in healthy volunteers with high and low anxiety. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **21**, 573–590 (1997).
93. Motiejunaite, J., Amar, L. & Vidal-Petiot, E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. *Ann Endocrinol (Paris)* **82**, 193–197 (2021).
94. Szabadi, E. Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *Journal of Psychopharmacology* vol. 27 659–693 Preprint at <https://doi.org/10.1177/0269881113490326> (2013).
95. Szabadi, E. Functional neuroanatomy of the central noradrenergic system. *Journal of Psychopharmacology* vol. 27 659–693 Preprint at <https://doi.org/10.1177/0269881113490326> (2013).
96. Goddard, A. W. *et al.* Current perspectives of the roles of the central norepinephrine system in anxiety and depression. *Depression and Anxiety* vol. 27 339–350 Preprint at <https://doi.org/10.1002/da.20642> (2010).
97. Zhao, H., Zhou, M., Liu, Y., Jiang, J. & Wang, Y. Recent advances in anxiety disorders: Focus on animal models and pathological mechanisms. *Animal Models and Experimental Medicine* vol. 6 559–572 Preprint at <https://doi.org/10.1002/ame2.12360> (2023).
98. Gurguis, G. N. M. & Uhde, T. W. The relationship between plasma MHPG and NE: employing regression models in estimating centrally derived MHPG and peripheral NE turnover rate in panic disorder. *J Psychiatr Res* **32**, 11–17 (1998).
99. Mohammad-Zadeh, L. F., Moses, L. & Gwaltney-Brant, S. M. Serotonin: A review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* vol. 31 187–199 Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x> (2008).
100. Szabo, S. T. & Blier, P. Effects of Serotonin (5-Hydroxytryptamine, 5-HT) Reuptake Inhibition Plus 5-HT_{2A} Receptor Antagonism on the Firing Activity of Norepinephrine Neurons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **302**, 983–991 (2002).
101. Esler, M. *et al.* Increased brain serotonin turnover in panic disorder patients in the absence of a panic attack: Reduction by a selective serotonin reuptake inhibitor. *Stress* **10**, 295–304 (2007).
102. Robinson, O. J., Pike, A. C., Cornwell, B. & Grillon, C. The translational neural circuitry of anxiety. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* vol. 90 1353–1360 Preprint at <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-321400> (2019).
103. Dabrowska, J. From recent advances in underlying neurocircuitry of fear and anxiety to promising pharmacotherapies for PTSD: The saga of heart, sex and the developing brain. *Neuropharmacology* vol. 232 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109529> (2023).

104. Garakani, A., Mathew, S. J. & Charney, D. S. *Neurobiology of Anxiety Disorders and Implications for Treatment*.
105. Dias, B. G., Banerjee, S. B., Goodman, J. V. & Ressler, K. J. Towards new approaches to disorders of fear and anxiety. *Current Opinion in Neurobiology* vol. 23 346–352 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.01.013> (2013).
106. LeDoux, J. E. & Pine, D. S. Using neuroscience to help understand fear and anxiety: A two-system framework. *American Journal of Psychiatry* vol. 173 1083–1093 Preprint at <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16030353> (2016).
107. Lach, G., Schellekens, H., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics* vol. 15 36–59 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0585-0> (2018).
108. Tafet, G. E. & Nemeroff, C. B. Pharmacological Treatment of Anxiety Disorders: The Role of the HPA Axis. *Frontiers in Psychiatry* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00443> (2020).
109. Barden, N. Implication of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the pathophysiology of depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* **29**, 185 (2004).
110. Kupcova, I., Danisovic, L., Grgac, I. & Harsanyi, S. Anxiety and Depression: What Do We Know of Neuropeptides? *Behavioral Sciences* vol. 12 Preprint at <https://doi.org/10.3390/bs12080262> (2022).
111. Green, S. A. & Graham, B. M. Symptom fluctuation over the menstrual cycle in anxiety disorders, PTSD, and OCD: a systematic review. *Archives of Women's Mental Health* vol. 25 71–85 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00737-021-01187-4> (2022).
112. Simpson, C. A. *et al.* The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. *Clinical Psychology Review* vol. 83 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101943> (2021).
113. Socata, K. *et al.* The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological Research* vol. 172 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105840> (2021).
114. Singewald, N., Sartori, S. B., Reif, A. & Holmes, A. Alleviating anxiety and taming trauma: Novel pharmacotherapeutics for anxiety disorders and posttraumatic stress disorder. *Neuropharmacology* vol. 226 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109418> (2023).
115. Rana, T. *et al.* Exploring the role of neuropeptides in depression and anxiety. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **114**, 110478 (2022).
116. Yoon, S. & Kim, Y. K. Possible oxytocin-related biomarkers in anxiety and mood disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* vol. 116 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110531> (2022).
117. Yoon, S. & Kim, Y. K. The role of the oxytocin system in anxiety disorders. in *Advances in Experimental Medicine and Biology* vol. 1191 103–120 (Springer, 2020).

118. Martinowich, K., Manji, H. & Lu, B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nature Neuroscience* 2007 10:9 **10**, 1089–1093 (2007).
119. Won, E. & Kim, Y. K. Neuroinflammation-associated alterations of the brain as potential neural biomarkers in anxiety disorders. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 21 1–19 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms21186546> (2020).
120. Elenkov, I. J. & Chrousos, G. P. Stress System – Organization, Physiology and Immunoregulation. *Neuroimmunomodulation* **13**, 257–267 (2007).
121. Ahmed, M., Boileau, I., Foll, B. Le, Carvalho, A. F. & Kloiber, S. The endocannabinoid system in social anxiety disorder: from pathophysiology to novel therapeutics. *Brazilian Journal of Psychiatry* **44**, 81–93 (2022).
122. Ströhle, A., Gensichen, J. & Domschke, K. Diagnostik und Therapie von Angsterkrankungen. *Dtsch Arztebl Int* **115**, 611–620 (2018).
123. Stein, M. B., Schork, N. J. & Gelernter, J. Gene-by-Environment (Serotonin Transporter and Childhood Maltreatment) Interaction for Anxiety Sensitivity, an Intermediate Phenotype for Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008 33:2 **33**, 312–319 (2007).
124. *Generalised Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults: Management Clinical Guideline*. www.nice.org.uk/guidance/cg113 (2011).
125. *Social Anxiety Disorder: Recognition, Assessment and Treatment Clinical Guideline*. www.nice.org.uk/guidance/cg159 (2013).
126. Murrough, J. W., Yaqubi, S., Sayed, S. & Charney, D. S. Emerging drugs for the treatment of anxiety. *Expert Opin Emerg Drugs* **20**, 393–406 (2015).
127. Perugi, G., Frare, F. & Toni, C. *Diagnosis and Treatment of Agoraphobia with Panic Disorder*. (2007).
128. Lader, M. Benzodiazepines revisited-will we ever learn? *Addiction* **106**, 2086–2109 (2011).
129. Edinoff, A. N. *et al.* Benzodiazepines: Uses, dangers, and clinical considerations. *Neurology International* vol. 13 594–607 Preprint at <https://doi.org/10.3390/neurolint13040059> (2021).
130. Kong, Q. & Han, B. Pharmacotherapy and cognitive bias modification for the treatment of anxiety disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics* vol. 24 517–525 Preprint at <https://doi.org/10.1080/14737175.2024.2334847> (2024).
131. El-Gabalawy, R. *et al.* Predominant typologies of psychopathology in the United States: Al latent class analysis. *J Psychiatr Res* **47**, 1649–1657 (2013).
132. Bandelow, B. Current and novel psychopharmacological drugs for anxiety disorders. in *Advances in Experimental Medicine and Biology* vol. 1191 347–365 (Springer, 2020).
133. Browning, M., Cowen, P. J. & Sharp, T. *Current Topics in Behavioral Neurosciences* 66 *Emerging Neurobiology of Antidepressant Treatments*.

134. Preskorn, M. S. *Handbook of Experimental Pharmacology 250 Antidepressants From Biogenic Amines to New Mechanisms of Action*. <http://www.springer.com/series/164>.
135. Bandelow, B. *et al.* Efficacy of treatments for anxiety disorders: A meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* **30**, 183–192 (2015).
136. Cuijpers, P., Cristea, I. A., Karyotaki, E., Reijnders, M. & Huibers, M. J. H. How effective are cognitive behavior therapies for major depression and anxiety disorders? A meta-analytic update of the evidence. *World Psychiatry* **15**, 245–258 (2016).
137. Shivalkar, R. & Sengupta, S. Anxiety disorders. *Natl Med J India* **36**, 241–245 (2023).
138. Roy-Byrne, P. *et al.* *Delivery of Evidence-Based Treatment for Multiple Anxiety Disorders in Primary Care A Randomized Controlled Trial*. www.jama.com.
139. Pollack, M. H. New advances in the management of anxiety disorders. *Psychopharmacol Bull* **36**, 79–94 (2002).
140. Fagan, H. A. & Baldwin, D. S. Pharmacological Treatment of Generalised Anxiety Disorder: Current Practice and Future Directions. *Expert Review of Neurotherapeutics* vol. 23 535–548 Preprint at <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2211767> (2023).
141. Carvalho, A. F., Sharma, M. S., Brunoni, A. R., Vieta, E. & Fava, G. A. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom* **85**, 270–288 (2016).
142. Andrews, G. *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* **52**, 1109–1172 (2018).
143. Katzman, M. A. *et al.* Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* vol. 14 Preprint at <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1> (2014).
144. Baldwin, D. S. *et al.* Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* **28**, 403–439 (2014).
145. Plag, J. & Ströhle, A. Anxiety Disorders. in *Psychoneuroscience* 311–335 (Springer Berlin Heidelberg, 2023). doi:10.1007/978-3-662-65774-4_13.
146. Locke, A. B., Kirst, N. & Shultz, C. G. *Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults*. vol. 91 www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician617 (2015).
147. Steenen, S. A. *et al.* Propranolol for the treatment of anxiety disorders: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology* vol. 30 128–139 Preprint at <https://doi.org/10.1177/0269881115612236> (2016).

148. Garakani, A. *et al.* Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Frontiers in Psychiatry* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.595584> (2020).
149. Bandelow, B., Michaelis, S. & Wedekind, D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci* **19**, 93–107 (2017).
150. Rosser, W. W., Borins, M. & Audet, D. Anxiety disorders in family practice. Diagnosis and management. *Canadian Family Physician* **40**, 81 (1994).
151. Kogan, C. S. *et al.* The Classification of Anxiety and Fear-Related Disorders in the ICD-11. *Depression and Anxiety* vol. 33 1141–1154 Preprint at <https://doi.org/10.1002/da.22530> (2016).
152. Julian, L. J. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res (Hoboken)* **63**, (2011).
153. Van Zuuren, F. J. The Fear Questionnaire. Some data on validity, reliability and layout. *British Journal of Psychiatry* **153**, 659–662 (1988).
154. Balsamo, M., Cataldi, F., Carlucci, L. & Fairfield, B. Assessment of anxiety in older adults: A review of self-report measures. *Clinical Interventions in Aging* vol. 13 573–593 Preprint at <https://doi.org/10.2147/CIA.S114100> (2018).
155. Olthuis, J. V., Watt, M. C. & Stewart, S. H. Anxiety Sensitivity Index (ASI-3) subscales predict unique variance in anxiety and depressive symptoms. *J Anxiety Disord* **28**, 115–124 (2014).
156. Heimberg, R. G. *et al.* Psychometric properties of the Liebowitz Social Anxiety Scale. *Psychol Med* **29**, 199–212 (1999).
157. Bandelow, B. *et al.* The use of the Panic and Agoraphobia Scale (P & A) in a controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry* **33**, 174–81 (2000).
158. Plummer, F., Manea, L., Trepel, D. & McMillan, D. Screening for anxiety disorders with the GAD-7 and GAD-2: A systematic review and diagnostic metaanalysis. *Gen Hosp Psychiatry* **39**, 24–31 (2016).
159. Bögels, S. M., Knappe, S. & Clark, L. A. Adult separation anxiety disorder in DSM-5. *Clinical Psychology Review* vol. 33 663–674 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.03.006> (2013).
160. Rodrigues Pereira, C. *et al.* Diagnosing selective mutism: a critical review of measures for clinical practice and research. *European Child and Adolescent Psychiatry* vol. 32 1821–1839 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01907-2> (2023).
161. Heimberg, R. G. *et al.* Social anxiety disorder in DSM-5. *Depression and Anxiety* vol. 31 472–479 Preprint at <https://doi.org/10.1002/da.22231> (2014).
162. Cackovic, C., Nazir, S. & Marwaha, R. Panic Disorder. *StatPearls* (2023).

163. Asmundson, G. J. G., Taylor, S. & Smits, J. A. J. Panic disorder and agoraphobia: An overview and commentary on DSM-5 changes. *Depression and Anxiety* vol. 31 480–486 Preprint at <https://doi.org/10.1002/da.22277> (2014).
164. Park, S. C. & Kim, Y. K. Anxiety disorders in the DSM-5: Changes, controversies, and future directions. in *Advances in Experimental Medicine and Biology* vol. 1191 187–196 (Springer, 2020).
165. First, M. B. Structured Clinical Interview for the DSM (SCID). *The Encyclopedia of Clinical Psychology* 1–6 (2015) doi:10.1002/9781118625392.WBEC351.
166. Shabani, A. et al. Psychometric properties of Structured Clinical Interview for DSM-5 Disorders-Clinician Version (SCID-5-CV). *Brain Behav* **11**, (2021).
167. Glasofer, D. R., Brown, A. J. & Riegel, M. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). in *Encyclopedia of Feeding and Eating Disorders* 1–4 (Springer Singapore, 2015). doi:10.1007/978-981-287-087-2_80-1.
168. Shankman, S. A. et al. Reliability and validity of severity dimensions of psychopathology assessed using the Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID). *Int J Methods Psychiatr Res* **27**, (2018).
169. Osório, F. L. et al. Clinical validity and intrarater and test-retest reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-5-Clinician Version (SCID-5-CV) PCN Psychiatry and Clinical Neurosciences. (2019) doi:10.1111/pcn.12931/full.
170. Rosenström, T. et al. Concordance between Composite International Diagnostic Interview and self-reports of depressive symptoms: A re-analysis. *Int J Methods Psychiatr Res* **24**, 213–225 (2015).
171. Wittchen, H.-U., Burke, J. & Regier, D. A. *The Composite International Diagnostic Interview. An Epidemiologic Instrument Suitable for Use in Conjunction with Different Diagnostic Systems and in Different Cultures.* <https://www.researchgate.net/publication/20306720>.
172. Kessler, R. C. et al. Composite International Diagnostic Interview screening scales for DSM-IV anxiety and mood disorders. *Psychol Med* **43**, 1625–1637 (2013).
173. Kessler, R. C. & Bedirhan Üstün, T. *The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI).* *International Journal of Methods in Psychiatric Research* vol. 13.
174. Sheehan, D. V. et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* **59**, 11980 (1998).
175. Pettersson, A., Modin, S., Wahlström, R., Af Winklerfelt Hammarberg, S. & Krakau, I. The Mini-International Neuropsychiatric Interview is useful and well accepted as part of the clinical assessment for depression and anxiety in primary care: A mixed-methods study. *BMC Fam Pract* **19**, (2018).
176. Connolly, S. D. & Bernstein, G. A. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Anxiety Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **46**, 267–283 (2007).

177. Panganiban, M., Yeow, M., Zugibe, K. & Geisler, S. L. Recognizing, diagnosing, and treating pediatric generalized anxiety disorder. *J Am Acad Physician Assist* **32**, 17–21 (2019).
178. March, J. S., Parker, J. D. A., Sullivan, K., Stallings, P. & Conners, C. K. The Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC): Factor Structure, Reliability, and Validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **36**, 554–565 (1997).
179. Ambrosini, P. J. Historical development and present status of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children (K-SADS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **39**, 49–58 (2000).
180. Birmaher, B. *et al.* Psychometric Properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): A Replication Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **38**, 1230–1236 (1999).
181. Velting, O. N., Setzer, N. J. & Albano, A. M. *Update on and Advances in Assessment and Cognitive-Behavioral Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents. Professional Psychology: Research and Practice* vol. 35 (2004).
182. Connolly, S. D., Suarez, L. & Sylvester, C. Assessment and treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Current Psychiatry Reports* vol. 13 99–110 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0173-z> (2011).
183. Schniering, C. A., Hudson, J. L. & Rapee, R. M. *ISSUES IN THE DIAGNOSIS AND ASSESSMENT OF ANXIETY DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. Clinical Psychology Review* vol. 20 (2000).
184. Marques, C. C., Matos, A. P., do Céu Salvador, M., Arnarson, E. Ö. & Craighead, W. E. Reliability and Validity of the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): Portuguese Version. *Child Psychiatry Hum Dev* **53**, 1119–1128 (2022).
185. Nishiyama, T. *et al.* The Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) for DSM-5: A validation for neurodevelopmental disorders in Japanese outpatients. *Compr Psychiatry* **96**, (2020).
186. Kaufman, J. *et al.* Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **36**, 980–988 (1997).
187. Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D. A., Ryan, N. D. & Rao, U. K-SADS-PL [1]. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* vol. 39 1208 Preprint at <https://doi.org/10.1097/00004583-200010000-00002> (2000).
188. Birmaher, B. *et al.* The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **36**, 545–553 (1997).
189. Ivarsson, T., Skarphedinsson, G., Andersson, M. & Jarbin, H. The Validity of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders Revised (SCARED-R) Scale and Sub-Scales in Swedish Youth. *Child Psychiatry Hum Dev* **49**, 234–243 (2018).

190. Runyon, K., Chesnut, S. R. & Burley, H. Screening for childhood anxiety: A meta-analysis of the screen for child anxiety related emotional disorders. *Journal of Affective Disorders* vol. 240 220–229 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.049> (2018).
191. Behrens, B., Swetlitz, C., Pine, D. S. & Pagliaccio, D. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): Informant Discrepancy, Measurement Invariance, and Test–Retest Reliability. *Child Psychiatry Hum Dev* **50**, 473–482 (2019).
192. Spielberger, C. D. , G. R. L. , L. R. , V. P. R. and J. G. A. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. (Consulting Psychologists Press, Palo Alto, 1983).
193. Marteau, T. M. & Bekker, H. The development of a six-item short-form of the state scale of the Spielberger State—Trait Anxiety Inventory (STAI). *British Journal of Clinical Psychology* **31**, 301–306 (1992).
194. Zsido, A. N., Teleki, S. A., Csokasi, K., Rozsa, S. & Bandi, S. A. Development of the short version of the spielberger state—trait anxiety inventory. *Psychiatry Res* **291**, (2020).
195. Ilardi, C. R., Gamboz, N., Iavarone, A., Chieffi, S. & Brandimonte, M. A. Psychometric properties of the STAI-Y scales and normative data in an Italian elderly population. *Aging Clin Exp Res* **33**, 2759–2766 (2021).
196. Bergua, V. *et al.* The STAI-Y trait scale: Psychometric properties and normative data from a large population-based study of elderly people. *Int Psychogeriatr* **24**, 1163–1171 (2012).
197. Voss, C., Shorter, P., Weatrowski, G., Mueller-Coyne, J. & Turner, K. A comparison of anxiety levels before and during the COVID-19 pandemic. *Psychol Rep* **126**, 2669–2689 (2023).
198. Balsamo, M., Cataldi, F., Carlucci, L. & Fairfield, B. Assessment of anxiety in older adults: A review of self-report measures. *Clinical Interventions in Aging* vol. 13 573–593 Preprint at <https://doi.org/10.2147/CIA.S114100> (2018).
199. Bieling, P. J., Antony, M. M. & Swinson, R. P. *The State±Trait Anxiety Inventory, Trait Version: Structure and Content Re-Examined*.
200. HAMILTON, M. THE ASSESSMENT OF ANXIETY STATES BY RATING. *British Journal of Medical Psychology* **32**, 50–55 (1959).
201. Thompson, E. Hamilton rating scale for anxiety (HAM-A). *Occupational Medicine* vol. 65 601 Preprint at <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv054> (2015).
202. Matza, L. S., Morlock, R., Sexton, C., Malley, K. & Feltner, D. Identifying HAM-A cutoffs for mild, moderate, and severe generalized anxiety disorder. *Int J Methods Psychiatr Res* **19**, 223–232 (2010).
203. Rabinowitz, J. *et al.* Consistency checks to improve measurement with the Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A). *J Affect Disord* **325**, 429–436 (2023).

204. Bruss, G. S., Gruenberg, A. M., Goldstein, R. D. & Barber, J. P. *Hamilton Anxiety Rating Scale Interview Guide: Joint Interview and Test-Retest Methods for Interrater Reliability*. *Psychiatry Research* vol. 53.
205. HAMILTON, M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* **32**, 50–55 (1959).
206. Plummer, F., Manea, L., Trepel, D. & McMillan, D. Screening for anxiety disorders with the GAD-7 and GAD-2: A systematic review and diagnostic metaanalysis. *Gen Hosp Psychiatry* **39**, 24–31 (2016).
207. Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W. & Löwe, B. *A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder The GAD-7*.
208. Toussaint, A. *et al.* Sensitivity to change and minimal clinically important difference of the 7-item Generalized Anxiety Disorder Questionnaire (GAD-7). *J Affect Disord* **265**, 395–401 (2020).
209. Herr, N. R., Williams, J. W., Benjamin, S. & McDuffie, J. Does this patient have generalized anxiety or panic disorder? The rational clinical examination systematic review. *JAMA* vol. 312 78–84 Preprint at <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5950> (2014).
210. Casares, M. Á., Díez-Gómez, A., Pérez-Albéniz, A., Lucas-Molina, B. & Fonseca-Pedrero, E. Screening for anxiety in adolescents: Validation of the Generalized Anxiety Disorder Assessment-7 in a representative sample of adolescents. *J Affect Disord* **354**, 331–338 (2024).
211. Mitsui, N. *et al.* Antidepressants for social anxiety disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology Reports* vol. 42 398–409 Preprint at <https://doi.org/10.1002/npr2.12275> (2022).
212. Vermani, M., Marcus, M. & Katzman, M. A. Rates of Detection of Mood and Anxiety Disorders in Primary Care: A Descriptive, Cross-Sectional Study. *The Primary Care Companion to CNS Disorders* **13**, (2011).
213. Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., Monahan, P. O. & Lö, B. *Anxiety Disorders in Primary Care: Prevalence, Impairment, Comorbidity, and Detection*. <https://annals.org> (2007).
214. García-Gutiérrez, M. S. *et al.* Biomarkers in Psychiatry: Concept, Definition, Types and Relevance to the Clinical Reality. *Frontiers in Psychiatry* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00432> (2020).
215. Olariu, E. *et al.* DETECTION of ANXIETY DISORDERS in PRIMARY CARE: A META-ANALYSIS of ASSISTED and UNASSISTED DIAGNOSES. *Depression and Anxiety* vol. 32 471–484 Preprint at <https://doi.org/10.1002/da.22360> (2015).
216. Meuret, A. E. *et al.* Anxiety Disorders and Medical Comorbidity: Treatment Implications. *Adv Exp Med Biol* **1191**, 237–261 (2020).
217. Craske, M. G. & Stein, M. B. Anxiety. *The Lancet* vol. 388 3048–3059 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30381-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30381-6) (2016).

218. Bandelow, B., Lichte, T., Rudolf, S., Wiltink, J. & Beutel, M. E. Diagnostik und therapieempfehlungen bei angststörungen. *Dtsch Arztebl Int* **111**, 473–480 (2014).
219. Back, S. E. & Brady, K. T. Anxiety disorders with comorbid substance use disorders: Diagnostic and treatment considerations. *Psychiatric Annals* vol. 38 724–729 Preprint at <https://doi.org/10.3928/00485713-20081101-01> (2008).
220. Katzman, M. A. *et al.* Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* vol. 14 Preprint at <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1> (2014).
221. Andrews, G. *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* **52**, 1109–1172 (2018).
222. Levitan, M. N. *et al.* Brazilian Medical Association guidelines for the diagnosis and differential diagnosis of panic disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria* vol. 35 406–415 Preprint at <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2012-0860> (2013).
223. Generalized anxiety disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. <https://medilib.ir/uptodate/show/496>.
224. Panic disorder in adults: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. <https://medilib.ir/uptodate/show/14628>.
225. Munir, S. & Takov, V. Generalized Anxiety Disorder. *StatPearls* (2022).
226. Venkatasubramanian, G. & Keshavan, M. S. Biomarkers in psychiatry – A critique. *Annals of Neurosciences* vol. 23 3–5 Preprint at <https://doi.org/10.1159/000443549> (2016).
227. Atkinson, A. J. *et al.* Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* vol. 69 89–95 Preprint at <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989> (2001).
228. Kalia, M. & Costa E Silva, J. Biomarkers of psychiatric diseases: Current status and future prospects. *Metabolism* **64**, S11–S15 (2015).
229. Amur, S., Lavange, L., Zineh, I., Buckman-Garner, S. & Woodcock, J. Biomarker qualification: Toward a multiple stakeholder framework for biomarker development, regulatory acceptance, and utilization. *Clin Pharmacol Ther* **98**, 34–46 (2015).
230. Riesel, A., Endrass, T. & Weinberg, A. Biomarkers of mental disorders: Psychophysiological measures as indicators of mechanisms, risk, and outcome prediction. *International Journal of Psychophysiology* vol. 168 21–26 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2021.06.014> (2021).
231. Xia, F. & Kheirbek, M. A. Circuit-Based Biomarkers for Mood and Anxiety Disorders. *Trends in Neurosciences* vol. 43 902–915 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.08.004> (2020).

232. Dagli, N., Haque, M. & Kumar, S. A Bibliometric Analysis of Clinical Trials on Salivary Biomarkers for Mental Health (2003-2024). *Cureus* (2024) doi:10.7759/cureus.64635.
233. Chojnowska, S. *et al.* Clinical Medicine Salivary Biomarkers of Stress, Anxiety and Depression. *J. Clin. Med* 10 (2021) doi:10.3390/jcm.
234. Miller, G. E., Chen, E. & Zhou, E. S. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull* **133**, 25–45 (2007).
235. Humer, E., Pieh, C. & Probst, T. Metabolomic biomarkers in anxiety disorders. *Int J Mol Sci* **21**, 1–19 (2020).
236. Vismara, M. *et al.* Peripheral biomarkers in DSM-5 anxiety disorders: An updated overview. *Brain Sciences* vol. 10 1–37 Preprint at <https://doi.org/10.3390/brainsci10080564> (2020).
237. Pcmra, S., Uddin, ; M & Hayes, J. A. *Salivary Lysozyme: A Noninvasive Marker for the Study of the Effects of Stress on Natural Immunity. INTERNATIONAL JOURNAL OF BEHAVIORAL MEDICINE* vol. 4 (1997).
238. Jafari, A. *et al.* Evaluation of salivary alpha amylase as a biomarker for dental anxiety. *Iran J Psychiatry Behav Sci* **12**, (2018).
239. Kanamaru, Y., Kikukawa, A. & Shimamura, K. Salivary chromogranin-A as a marker of psychological stress during a cognitive test battery in humans. *Stress* **9**, 127–131 (2006).
240. Engeland, C. G. *et al.* Psychological distress and salivary secretory immunity. *Brain Behav Immun* **52**, 11–17 (2016).
241. Roseberry, K. *et al.* Towards precision medicine for anxiety disorders: objective assessment, risk prediction, pharmacogenomics, and repurposed drugs. *Mol Psychiatry* **28**, 2894–2912 (2023).
242. Suliman, S., Hemmings, S. M. & Seedat, S. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: Systematic review and meta-regression analysis. *Front Integr Neurosci* (2013) doi:10.3389/fnint.2013.00055.
243. Costello, H., Gould, R. L., Abrol, E. & Howard, R. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalised anxiety disorder. *BMJ Open* vol. 9 Preprint at <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027925> (2019).
244. Murphy, C. P. & Singewald, N. Erratum: Correction to: Role of MicroRNAs in Anxiety and Anxiety-Related Disorders (Current topics in behavioral neurosciences (2019) 42 (185-219)). *Current topics in behavioral neurosciences* vol. 42 259 Preprint at https://doi.org/10.1007/7854_2019_118 (2019).
245. Łoś, K. & Waszkiewicz, N. Biological markers in anxiety disorders. *Journal of Clinical Medicine* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.3390/jcm10081744> (2021).

246. Sullivan, G. M., Oquendo, M. A., Huang, Y. Y. & Mann, J. J. Elevated cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid levels in women with comorbid depression and panic disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **9**, 547–556 (2006).
247. Lisboa, J. R. F., Souza, J. D. R., Gomes, F. V., Guimarães, F. S. & Crippa, J. A. S. Biomarkers in Anxiety Disorders. in *Biomarkers in Neuropsychiatry* 233–265 (Springer International Publishing, 2023). doi:10.1007/978-3-031-43356-6_15.
248. Carson, D. S. *et al.* Cerebrospinal fluid and plasma oxytocin concentrations are positively correlated and negatively predict anxiety in children. *Mol Psychiatry* **20**, 1085–1090 (2015).
249. Lydiard, R. B., Ballenger, J. C., Laraia, M. T., Fossey, M. D. & Beinfeld, M. C. CSF cholecystokinin concentrations in patients with panic disorder and in normal comparison subjects. <https://doi.org/10.1176/ajp.149.5.691> **149**, 691–693 (2006).
250. Xiao, J. & Wu, J. Effectiveness of the Neuroimaging Techniques in the Recognition of Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis of RCTs. *Curr Med Imaging Rev* **20**, (2023).
251. Bandelow, B. *et al.* Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD – a consensus statement. Part I: Neuroimaging and genetics. *World Journal of Biological Psychiatry* vol. 17 321–365 Preprint at <https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1181783> (2016).
252. Bas-Hoogendam, J. M. *et al.* ENIGMA-anxiety working group: Rationale for and organization of large-scale neuroimaging studies of anxiety disorders. *Human Brain Mapping* vol. 43 83–112 Preprint at <https://doi.org/10.1002/hbm.25100> (2022).
253. Felger, J. C. Imaging the role of inflammation in mood and anxiety-related disorders. *Curr Neuropharmacol* **15**, (2017).
254. Tomasi, J., Zai, C. C., Pouget, J. G., Tiwari, A. K. & Kennedy, J. L. Heart rate variability: Evaluating a potential biomarker of anxiety disorders. *Psychophysiology* vol. 61 Preprint at <https://doi.org/10.1111/psyp.14481> (2024).
255. Lema, Y. Y., Gamo, N. J., Yang, K. & Ishizuka, K. Trait and state biomarkers for psychiatric disorders: Importance of infrastructure to bridge the gap between basic and clinical research and industry. *Psychiatry Clin Neurosci* **72**, 482–489 (2018).
256. Grassi, M. *et al.* Baseline respiratory parameters in panic disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* vol. 146 158–173 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.08.034> (2013).
257. Hillebrand, S. *et al.* Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: Meta-analysis and dose-response meta-regression. *Europace* **15**, 742–749 (2013).
258. Alvares, G. A. *et al.* Reduced Heart Rate Variability in Social Anxiety Disorder: Associations with Gender and Symptom Severity. *PLoS One* **8**, (2013).
259. Asoglu, M. *et al.* Mean platelet volume and red cell distribution width levels in initial evaluation of panic disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* **12**, 2435–2438 (2016).

260. Mathew, S. J. *et al.* A pilot study of the effects of chronic paroxetine administration on hippocampal N-acetylaspartate in generalized anxiety disorder. *Journal of Psychopharmacology* **24**, 1175–1181 (2010).
261. Jüngling, K. *et al.* Neuropeptide S-mediated control of fear expression and extinction: role of intercalated GABAergic neurons in the amygdala. *Neuron* **59**, 298–310 (2008).
262. Copeland, W. E., Shanahan, L., Worthman, C., Angold, A. & Costello, E. J. Generalized anxiety and C-reactive protein levels: A prospective, longitudinal analysis. *Psychol Med* **42**, 2641–2650 (2012).
263. Garvey, M. J. & Noyes, R. NAG level differences in panic disorder and agoraphobia. *J Anxiety Disord* **19**, 818–825 (2005).
264. Tretiakov, A., Malakhova, A., Naumova, E., Rudko, O. & Klimov, E. Genetic biomarkers of panic disorder: A systematic review. *Genes* vol. 11 1–22 Preprint at <https://doi.org/10.3390/genes11111310> (2020).
265. Xie, B. *et al.* Genetic association between BDNF gene polymorphisms and phobic disorders: A case-control study among mainland Han Chinese. *J Affect Disord* **132**, 239–242 (2011).
266. Cosci, F. & Mansueto, G. Biological and clinical markers to differentiate the type of anxiety disorders. in *Advances in Experimental Medicine and Biology* vol. 1191 197–218 (Springer, 2020).
267. Gottschalk, M. G. *et al.* Serum biomarkers predictive of depressive episodes in panic disorder. *J Psychiatr Res* **73**, 53–62 (2016).
268. Maron, E. & Nutt, D. Biological markers of generalized anxiety disorder. *Dialogues Clin Neurosci* **19**, 147–158 (2017).
269. De Quervain, D. J. F. *et al.* Glucocorticoids enhance extinction-based psychotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**, 6621–6625 (2011).
270. Caldiroli, A. *et al.* Candidate Biological Markers for Social Anxiety Disorder: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 24 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms24010835> (2023).
271. Feinstein, A. R. T. *DUCKETT JONES MEMORIAL LECTURE The Jones Criteria and the Challenges of Clinimetrics*. vol. 66 <http://ahajournals.org>.
272. Fava, G. A., Rafanelli, C. & Tomba, E. The clinical process in psychiatry: A clinimetric approach. *Journal of Clinical Psychiatry* vol. 73 177–184 Preprint at <https://doi.org/10.4088/JCP.10r06444> (2012).
273. Fava, G. A. Forty Years of Clinimetrics. *Psychotherapy and Psychosomatics* vol. 91 1–7 Preprint at <https://doi.org/10.1159/000520251> (2022).
274. Cosci, F. & Fava, G. A. Staging of mental disorders: Systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics* vol. 82 20–34 Preprint at <https://doi.org/10.1159/000342243> (2013).
275. Fava, G. A. & Kellner, R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand* **87**, 225–230 (1993).

276. Bokma, W. A., Batelaan, N. M., Hoogendoorn, A. W., Penninx, B. W. J. H. & van Balkom, A. J. L. M. A clinical staging approach to improving diagnostics in anxiety disorders: Is it the way to go? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* **54**, 173–184 (2020).
277. Fava, G. A. Modern psychiatric treatment: A tribute to Thomas Detre, MD (1924–2011). *Psychotherapy and Psychosomatics* vol. 82 1–7 Preprint at <https://doi.org/10.1159/000343002> (2013).
278. Goldstein-Piekarski, A. N., Williams, L. M. & Humphreys, K. A trans-diagnostic review of anxiety disorder comorbidity and the impact of multiple exclusion criteria on studying clinical outcomes in anxiety disorders. *Transl Psychiatry* **6**, (2016).
279. Addington, J. *et al.* Clinical staging for youth at-risk for serious mental illness: A longitudinal perspective. *Early Interv Psychiatry* **15**, 1188–1196 (2021).
280. Cosci, F. *Revista Brasileira de Psiquiatria The Psychological Development of Panic Disorder: Implications for Neurobiology and Treatment. Official Journal of the Brazilian Psychiatric Association* vol. 34 (2012).
281. Fava, G. A. *et al.* Psychological Well-Being and Residual Symptoms in Remitted Patients with Panic Disorder and Agoraphobia. *Journal of Affective Disorders* vol. 65 www.elsevier.com/locate/jad (2001).
282. da Silva Mastella, N. *et al.* Staging Biomarkers in Psychiatry. in *Biomarkers in Neuropsychiatry* 123–137 (Springer International Publishing, 2023). doi:10.1007/978-3-031-43356-6_8.
283. Sharma, C. M. & Chariar, V. M. Diagnosis of mental disorders using machine learning: Literature review and bibliometric mapping from 2012 to 2023. *Heliyon* vol. 10 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e32548> (2024).
284. Abd-Alrazaq, A. *et al.* Wearable Artificial Intelligence for Detecting Anxiety: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Internet Research* vol. 25 Preprint at <https://doi.org/10.2196/48754> (2023).
285. Zafar, F. *et al.* The Role of Artificial Intelligence in Identifying Depression and Anxiety: A Comprehensive Literature Review. *Cureus* (2024) doi:10.7759/cureus.56472.
286. Meyerbröker, K. & Morina, N. The use of virtual reality in assessment and treatment of anxiety and related disorders. *Clinical Psychology and Psychotherapy* vol. 28 466–476 Preprint at <https://doi.org/10.1002/cpp.2623> (2021).
287. Wiebe, A. *et al.* Virtual reality in the diagnostic and therapy for mental disorders: A systematic review. *Clinical Psychology Review* vol. 98 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2022.102213> (2022).