

# Farmacoterapia dimensionale dei disturbi d'ansia

## *Dimensional pharmacotherapy of anxiety disorders*

P. PANCHERI

III Clinica Psichiatrica, Università di Roma «La Sapienza»

### Key words

*Anxiety • Psychopathological dimension • Anxiolytic treatment*

Correspondence: Prof. P. Pancheri, via Tacito, 90 - 00193 Roma.

### Summary

#### **Introduction**

*Treatment of anxiety is currently performed with little regard for rational guidelines. Benzodiazepines continue to be prescribed on a widespread scale. Prescriptions for "Antidepressant" drugs, used in the treatment of anxiety disorders, on the other hand, have progressively increased, in parallel with the introduction, in the technical notes, of new indications in this therapeutic area.*

*Nevertheless, the "selective" use of anti-anxiety molecules, in the various categorical disorders, will not be available for quite a long time. This is due primarily to the extremely complex situation for therapeutic purposes of the categorical nosographies (DSM, ICD), which were set up mainly for statistical and communication purposes. The progressive introduction, following controlled trials, of indications for certain anxiety disorders, in an increasing number of anti-depressive molecules will not resolve the problem of the aspecific nature of the pathogenetic treatment of anxiety.*

#### **Methods**

*A study has been carried out on the temporal trend and the present state of indications, in the technical notes, of anti-depressive drugs, for anxiety disorders, with particular reference to SSRI and SNRI.*

*A critical review has been made of the current nosography of anxiety disorders in the DSM-IV on the basis of the pathophysiology, pharmacological dissection and the principles adopted in the organization of the classification.*

#### **Results**

*The current description of anxiety disorders (DSM) does not allow clear categorical objectives to be identified for specific drugs. This is particularly true for the molecules generically classified as antidepressants. Furthermore, in the current classification of anxiety disorders, the specific therapeutic role of benzodiazepine is not clear, despite the constantly high prescription rate.*

*Furthermore, there is no mention, in the literature, of controlled trials on pharmacotherapy, in the treatment of anxiety disorders, other than those based upon categories. An approach to the treatment of anxiety of a dimensional type, at three levels, is, herewith, proposed: 1. identification of the specific components (bipolar dysphoria, para-anancastic activity, organic activation); 2. dimensional analysis of fear; 3. temporal analysis of anxiety (primary anxiety vs. secondary anxiety) with particular reference to GAD. For each level of dimensional analysis, specific treatment is proposed.*

#### **Discussion and Conclusions**

*The dimensional approach would, today, appear to be the only possible solution for rational pharmacotherapy of anxiety. Albeit, clinical identification is necessary and factorial confirmation of the principal components of the anxiety disorders. As far as concerns therapy, the ideal dimensional approach requires carrying out controlled trials for the association of molecules with a characteristic pharmacodynamic profile, with specific psychopathological dimensions of anxiety. However, in practice, these studies are very difficult to perform.*

*A more realistic approach is offered by the possibility of performing dimensional analyses of the data-base used in controlled trials on categorical groups. The only remaining possibility would be naturalistic studies on vast patient populations in which the independent variable would be the psychopathological dimensions and not the categorical groups.*

Il concetto di terapia dimensionale in psichiatria è di acquisizione relativamente recente. Esso è fondato su di una descrizione della psicopatologia basata su dimensioni psicopatologiche e non su raggruppamenti nosografici categoriali <sup>1</sup>.

La descrizione per categorie, identificata sulla base della covarianza sintomatologica, risponde ad una logica classificatoria, necessaria per fini epidemiologici comunicativi e, in parte, diagnostici. Il DSM-IV-TR e l'ICD-10 ne sono la versione più aggiornata <sup>2,3</sup>. È implicito, come avviene nelle classificazioni mediche, che ad ogni disturbo sindromico categoriale, possa sottendere un meccanismo patofisiologico specifico che serve da guida per una altrettanto specifica terapia (Fig. 1).

La logica classificatoria alla base degli attuali sistemi nosografici ha portato ad un progressivo aumento delle categorie e delle sottocategorie diagnostiche, per ognuna delle quali è divenuto sempre più problematico il riscontro di correlati patogenetici cerebrali significativi.

A livello terapeutico è sempre meno riscontrabile una correlazione tra categoria diagnostica e farmacoterapia specifica. Ciò è particolarmente evidente nel caso dei farmaci "antidepressivi" che hanno visto progressivamente allargare il loro spettro di indicazioni a gran parte dei disturbi d'ansia.

L'approccio dimensionale si è sviluppato per compensare i problemi legati alle classificazioni categoriali. Esso si basa sull'identificazione di un numero relativamente ristretto di variabili psicopatologiche dimensionali con caratteristiche "transnosografiche" che possono associarsi con peso relativo differenziato in ogni caso clinico (Fig. 2). Le dimensioni psicopatologiche vengono identificate con l'osservazione clinica o con tecniche di analisi multivariata (analisi fattoriali), guidano con maggior precisione la ricerca patofisiologica e possono essere confermate dalla dissezione farmacologica.

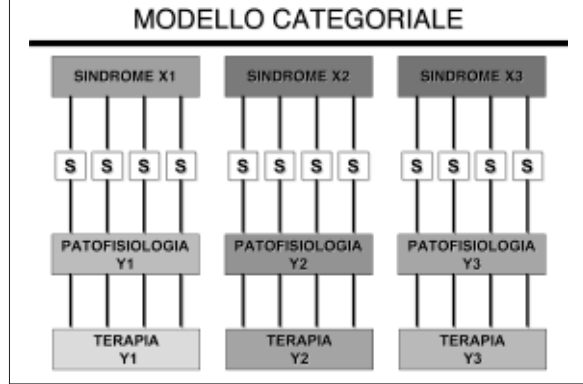
Va rilevato che le indicazioni in scheda tecnica dei farmaci psicoattivi fanno oggi quasi esclusivamente riferimento alla classificazione categoriale dei disturbi psichiatrici. Ciò è dovuto al fatto che l'autorizzazione al commercio per una specifica indicazione è data dalle autorità regolatorie a seguito di studi controllati effettuati su disturbi categoriali.

Di fatto, nella pratica clinica, le stesse molecole vengono spesso utilizzate secondo una logica dimensionale sulla base del cluster sintomatologico dominante e non necessariamente nell'ambito categoriale. Molte associazioni di farmaci ne sono una diretta conseguenza.

Una farmacoterapia dimensionale, costruita su basi razionali, si basa su due presupposti.

*Il primo presupposto* è la scomposizione di un quadro clinico inquadrato in un gruppo generale di disturbi psichiatrici (ad es. Disturbi d'Ansia o Disturbi

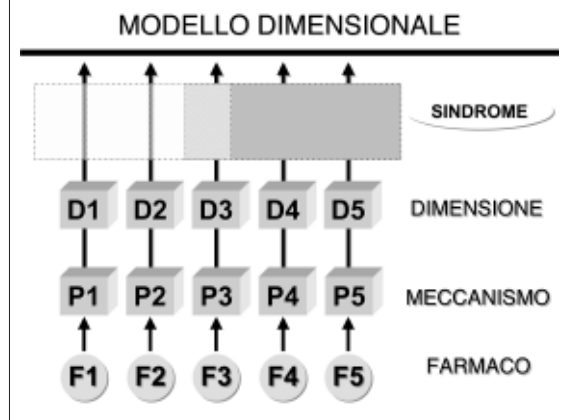
**Fig. 1.** Nel modello categoriale, ad ogni entità diagnostico-nosografica dovrebbe sottendere una patofisiologia e un intervento farmacologico specifico. Ciò è reso difficile dal moltiplicarsi delle categorie sindromiche. *In the category model, for each diagnostic-nosographic entity, there should be a corresponding pathophysiology and a specific pharmacological approach. This has become difficult due to the vast increase in the numbers categories.*



dell'Umore) nelle sue componenti dimensionali principali. Ciò può essere fatto su base osservazionale clinica o su base fattoriale statistica <sup>4</sup>.

*Il secondo presupposto* è la classificazione dei farmaci psicoattivi non più secondo le indicazioni categoriali tradizionali (ad es. antidepressivi, ansiolitici, antipsicotici) ma, in modo più coerente ed attuale, sulla base del sistema, o dei sistemi, neurotrasmettitoriali o neurorecettoriali di primo impatto <sup>5</sup>.

**Fig. 2.** Nel modello dimensionale, varie dimensioni psicopatologiche possono caratterizzare ogni categoria sindromica. Ad ogni dimensione può sottendere una patofisiologia più facilmente identificabile rispetto al modello categoriale. *In the dimensional model, various psychopathological dimensions may characterize each syndromic category. For each dimension, there may be a corresponding pathophysiology which is more easily recognizable than the category model.*



Con questi presupposti, la nuova ipotesi di approccio terapeutico diventa l'associazione di ogni dimensione psicopatologica con farmaci a profilo farmacodinamico specifico (Tab. I).

Nel singolo caso clinico, la scelta del farmaco (o dell'associazione di farmaci) verrà guidata dal peso relativo delle varie dimensioni psicopatologiche attuali (Fig. 3).

Nel caso della farmacoterapia dimensionale dei disturbi d'ansia il problema è reso più complesso per tre motivi:

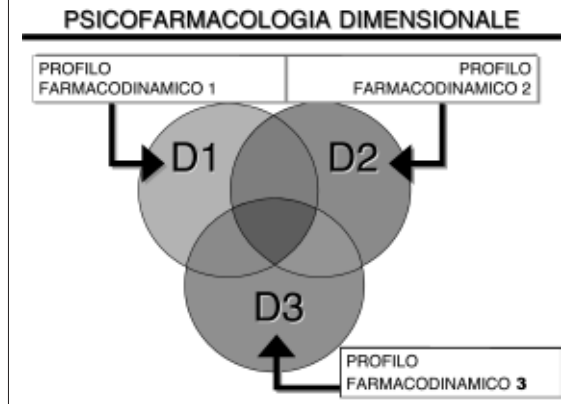
- il primo motivo è l'eterogeneità dei quadri che vengono diagnosticati, a livello clinico generico come "ansia";
- il secondo motivo è la complessità e la multiformità della classificazione categoriale dei disturbi d'ansia secondo le nosografie ICD e DSM;
- il terzo motivo è la difficoltà di separare, nella clinica, l'ansia primaria dall'ansia secondaria.

Il presupposto di una corretta farmacoterapia dell'ansia è quindi quello di effettuare un'analisi a vari livelli identificando le dimensioni implicate ad ogni livello con lo scopo di associare ad esse un trattamento specifico.

**Tab. I.** Verso una nuova farmacoterapia. *Steps towards new drug pharmacotherapy.*

Dimensioni	Terapia
Umore depresso-tristezza	Ag 5HT2 Ag NA Ag misti 5HT2/NA
Trasformazione realtà	Ant D2 Ag parziali D2 Ant 5HT2 > D2
Ossessività-compulsività Aggressività-ostilità	Ag 5HT2 (dosi alte) Ant 5HT2 > D2 Ag parziali DA Litio Stabilizzatori
Apatia-abulia (impoverimento)	Ag D2 Ant D2 pre-sinaptici Ant 5HT2 > D2
Iperattivazione-eccitamento	Litio Stabilizzatori Ant D2 Ant 5HT2 > D2
Ansia	Ag 5HT Ag gaba
Disorganizzazione "cognitiva"	Ant D2 pre-sinaptici Ant 5HT2 > D2

**Fig. 3.** L'intervento dimensionale nel singolo caso clinico prevede molecole a conosciuto profilo di azione farmacodinamica con la relativa dimensione bersaglio. Scelta, dosaggio e associazione dei farmaci dipendono dal peso dimensionale relativo. *In the dimensional approach to the single clinical case, molecules of a known pharmacodynamic action have a specific target dimension. Choice, dosage and association of drugs depend upon the relative dimensional weight.*



## Diagnosi e terapia dimensionale di primo livello

Nella pratica psichiatrica il termine ansia viene spesso utilizzato in modo generico per descrivere condizioni eterogenee (Tab. II).

Una prima analisi dimensionale a fini terapeutici deve quindi discriminare le componenti "specifiche" di un disturbo d'ansia dalle componenti "aspecifiche" che sono invece manifestazioni dirette o indirette di altri disturbi, a cui sottendono meccanismi patofisiologici di natura diversa e che rispondono a terapie specifiche per questi disturbi.

**Tab. II.** Sintomi a cui viene spesso associato il termine di ansia. *Symptoms with which the term anxiety is often associated.*

### Paura-terrore

Attesa angosciante di un pericolo imminente  
Nervosismo-irrequietezza motoria  
Tensione muscolare diffusa  
Acatisia psichica  
Affaccendamento motorio afinalistico  
Ideazione monotematica angosciante  
Preoccupazioni irrealistiche ricorrenti e ripetitive  
Umore disforico con rapidi cambiamenti immotivati  
Irritabilità-iperattività  
Disturbi fisici senza base organica  
Preoccupazioni ipocondriache iterative  
Agitazione

Le principali manifestazioni sintomatologiche delle dimensioni aspecifiche di quadri clinici complessi inquadrati genericamente come ansia sono: 1) la *disforia bipolare*; 2) l'*iteratività para-anancastica*; 3) l'*attivazione organica*. Per ognuna di esse vi è un intervento farmacologico specifico. Solo quando queste diagnosi dimensionali di primo livello possono essere escluse, può essere affrontato il problema centrale della farmacoterapia specifica dell'ansia.

*Una prima componente dimensionale "aspecifica"* che può sottendere ad un quadro di attivazione cognitiva, affettiva e comportamentale interpretata come "ansia" è rappresentata da una manifestazione tipica o atipica di un disturbo dell'umore di tipo bipolare. In questi casi spesso viene fatta diagnosi di "depressione ansiosa" quando, sulla base sia dell'anamnesi che dei dati di status, la diagnosi più corretta dovrebbe essere quella di "disforia bipolare". La diagnosi differenziale verso un reale disturbo d'ansia è particolarmente importante per l'indirizzo terapeutico.

La disforia bipolare si associa con frequenza ad una condizione depressiva o mista ed è caratterizzata da instabilità dell'umore, discontrollo dell'aggressività, irrequietezza motoria, insonnia, variabilità comportamentale ed emozionale, deficit cognitivi. Può essere inquadrata come una particolare manifestazione di uno stato misto in forma depressiva. Si innesca sul temperamento irritabile, sul temperamento ostile-aggressivo o sul temperamento con tratti bipolari<sup>6</sup>.

La componente dimensionale aspecifica definita come disforia bipolare non risponde né alle BDZ né ai farmaci AD utilizzati per la terapia patogenetica dei disturbi d'ansia. Questi ultimi possono spesso peggiorare il quadro sintomatologico. La terapia specifica è costituita dagli stabilizzatori (carbamazepina, valproato e altri farmaci dello stesso gruppo). Spesso l'associazione con antagonisti 5HT<sub>2</sub> > D<sub>2</sub> ("atipici") a bassi dosaggi può potenziare l'azione degli stabilizzatori. Il carbonato di litio ha invece una minore area di applicazione, data la sua minore efficacia negli stati misti in genere e la sua relativamente lunga inerzia terapeutica.

*La seconda componente dimensionale aspecifica* è costituita dalla "iteratività para-anancastica". Essa può essere inquadrata come una manifestazione attenuata o aspecifica di un disturbo dello spettro DOC. Il cluster sintomatologico caratteristico è rappresentato dalla presenza o dalla dominanza di idee iterative con carattere ossessionante, anche se non sono strettamente riscontrabili i caratteri formali del DOC. Va rilevato che oggi si ritiene che il DOC, contrariamente alla sua classificazione tra i "disturbi d'ansia" sia nell'ICD-10 che nel DSM-IV, vada inquadrato separatamente, date le sue caratteristiche psicopatologiche e patofisiologiche indipendenti. Ne consegue che il riscontro in un quadro clinico di carattere di ti-

po para-ossessivo fa considerare questa componente come "aspecifica" rispetto al nucleo centrale dei disturbi d'ansia.

Sul piano diagnostico l'identificazione di questa componente può essere difficile, data la frequente coesistenza di "ansia libera" secondaria, e il carattere apparentemente egosintonico del contenuto delle idee ricorrenti e ossessionanti spesso centrate su preoccupazioni somatiche immotivate. Aiuta nella diagnosi la presenza di un temperamento o di un disturbo di personalità DOC e pregressa tendenza alla somatizzazione configurata in quadri ipocondriaci con caratteri di tipo DOC.

La terapia dimensionale dell'iteratività para-anancastica è quella specifica per i disturbi dello spettro DOC data la probabile presenza di comuni meccanismi patofisiologici. La clomipramina e gli SSRI a dosi superiori a quelle utilizzate per la terapia dei disturbi d'ansia, con eventuale associazione di antagonisti 5HT<sub>2</sub> > DA ("atipici") a bassi dosaggi, sono gli interventi farmacologici di elezione.

*La terza componente dimensionale aspecifica* è data da un quadro di attivazione organica spesso considerata come una manifestazione di "ansia" o genericamente definita come "agitazione". È un vissuto di malessere "senza oggetto" che si manifesta sul piano somatico con disturbi fisici mal definiti e sul piano motorio con un quadro di iperattività motoria afinalistica spesso stereotipata e ripetitiva, con sintomi che assomigliano a quelli dell'acatisia. Questo quadro, a cui spesso il clinico attribuisce il termine di "ansia", è in realtà un'espressione di un'attivazione neuronale diffusa indotta da varie cause "esogene".

Tra queste l'assunzione di farmaci neurolettici, l'abuso di caffè, nicotina o sostanze stimolanti, la reazione paradossa a farmaci antidepressivi o ansiolitici. In alcuni casi può essere espressione in età adulta di un ADHD infantile, mentre in altri casi può essere espressione di un iniziale danno cerebrale diffuso.

*L'intervento dimensionale* è costituito dalla sospensione dell'assunzione di sostanze considerate responsabili del quadro sintomatologico, dal cambiamento del regime terapeutico o dall'avvio di una farmacoterapia specifica.

Molto spesso il quadro di attivazione organica è conseguenza di un trattamento errato o per dosaggi o per scelta delle molecole di farmaci antagonisti D<sub>2</sub> ("antipsicotici"). In questi casi l'utilizzazione di molecole a minore potenza di blocco sui recettori DA può avere una buona efficacia.

Nel caso di un'attivazione organica aspecifica non dipendente né da farmaci né da sostanze, sia BDZ che SSRI hanno scarsa efficacia, mentre possono avere un'azione sintomatica più rilevante gli antagonisti 5HT<sub>2</sub> > D<sub>2</sub> e gli antagonisti D<sub>2</sub> multirecettoriali a bassi dosaggi.

## Diagnosi e terapia dimensionale di secondo livello

Questo livello riguarda le componenti più specifiche dei quadri di ansia rappresentate da vissuti soggettivi dominanti di paura, preoccupazione immotivata, ideazione monotematica su contenuti di minaccia, anticipazione apprensiva di un pericolo o di una disgrazia imminente. È un'accentuazione patologica di uno stato normale che compare usualmente in ogni persona che si trova ad affrontare una situazione di pericolo reale. Si accompagna a sintomi somatici aspecifici senza base organica dimostrabile ed è favorita da un temperamento apprensivo o somatizzante-ipocondriaco. La paura-preoccupazione può essere diffusa o può essere innescata da situazioni-stimolo specifiche.

*È a questa terza componente che può essere correttamente attribuito il termine di "ansia".* Questa componente "specificata" ha le caratteristiche psicopatologiche formali del fenomeno "ansia", così come è stato descritto da quasi duecento anni di letteratura psichiatrica sull'argomento. A questa condizione generale possono associarsi sintomi e vissuti di tipo depressivo. In alcuni casi può avere un decorso di tipo acuto, in altri di tipo cronico. Talvolta può manifestarsi solo in particolari condizioni-stimolo, altre volte ha un carattere pervasivo e costante. Può essere un'accentuazione di tratti temperamentali di base o può fare la sua comparsa progressivamente o acutamente a seguito di particolari eventi e situazioni stressanti. Infine, può avere un carattere "primario", vale a dire indipendente da altri disturbi o avere un carattere "secondario" quando appare essere un correlato o una conseguenza di altri disturbi.

Per molto tempo l'ansia, così definita, è stata considerata come un fenomeno relativamente omogeneo ed unitario, sia pure con varianti di stato e di decorso, anche se le sue interpretazioni "etiopatogenetiche" sono state multiple, in funzione del periodo storico e delle Scuole Psichiatriche che si sono occupate del problema.

In tempi più recenti, si è proceduto ad una dissezione psicopatologica del fenomeno ansia definendo un numero crescente di categorie sindromiche. Ciò ha tuttavia comportato problemi crescenti di farmacoterapia specifica.

### L'ORDINE NEL CAOS E LA NOSOGRAFIA DELL'ANSIA

Ogni classificazione categoriale dei disturbi psichiatrici ha diverse funzioni. Ciò vale anche per la classificazione dei disturbi d'ansia.

*Anzitutto* ha una funzione di rassicurazione per lo psichiatra. Sapere che una variabile mal definita e dai molteplici attributi come l'ansia può essere inquadrata in quadri sindromici discreti, relativamente indipendenti tra di loro e con confini diagnostici ben de-

finiti, aiuta lo psichiatra a credere che ci si trovi di fronte ad analoghi delle "malattie" descritte in medicina generale. Per ognuna delle categorie diagnostiche è infatti almeno teoricamente applicabile lo schema etiopatogenesi, sintomatologia, diagnosi, prognosi, terapia. Anche se alcune caselle di questo schema sono destinate a rimanere temporaneamente vuote è logicamente pensabile che esse possano essere riempite con il progresso delle conoscenze.

Anche nell'ambito del fenomeno definito come "ansia", quanto maggiore è il numero delle categorie diagnostiche e quanto più dettagliata è la descrizione dei caratteri specifici di ogni singola categoria, tanto più facile sembra essere la possibilità di inquadramento di ogni singolo caso. Di conseguenza, l'ansia non è più un sintomo o uno "stato" ma diventa uno spettro di disturbi, di entità nosografiche precise, al limite di "malattie". L'introduzione del concetto di comorbidità, trasversale o longitudinale e l'utilizzazione di criteri gerarchici come quelli proposti dal DSM aumentano apparentemente la sicurezza diagnostica.

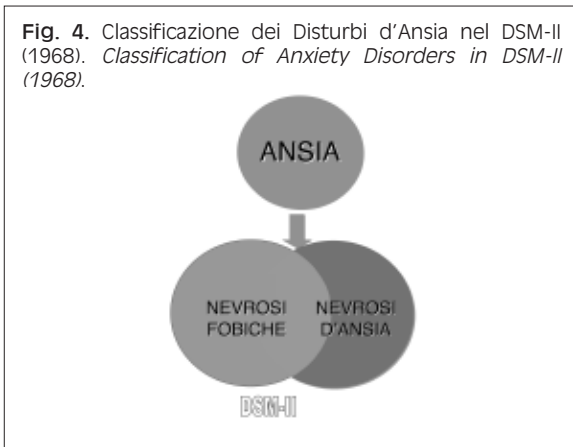
*In secondo luogo* aver creato un numero crescente di categorie diagnostico-nosografiche, nell'ambito del fenomeno ansia, ha un indubbio vantaggio in termini di comunicazione. Si è visto in precedenza come l'ansia si esprima attraverso una molteplicità di segni e di sintomi. Identificare e descrivere in quest'ambito dei cluster sintomatologici precisi significa trovare una concordanza di riferimento tra psichiatri di diversa formazione, di diversa cultura psichiatrica, di diverso contesto operativo. In effetti i termini e le categorie utilizzati in passato (nevrosi d'ansia, stati d'ansia, ecc.) per la loro aspecificità e genericità non permettevano di avere punti di riferimento comuni e favorivano la Babele dei linguaggi e delle definizioni da cui è stata affetta la psichiatria fin dalle sue origini.

*Infine* la creazione di categorie diagnostiche basate sulla covarianza sindromica nell'ambito allargato del fenomeno ansia ha permesso di indirizzare la ricerca verso l'identificazione di possibili meccanismi patofisiologici specifici per ogni disturbo. La classificazione categoriale dei disturbi d'ansia diventa così potenzialmente l'ipotesi di lavoro per la ricerca psicobiologica destinata a confermare o a disconfermare la validità delle singole categorie.

In questo contesto la farmacoterapia specifica potrebbe diventare uno strumento di validazione di categorie diagnostiche costruite su base clinica.

La classificazione categoriale pone tuttavia alcuni problemi dal punto di vista del suo principio organizzatore. Come ogni classificazione dei disturbi in medicina, anche la classificazione dei disturbi d'ansia è basata su finalità terapeutiche. Essa quindi dovrebbe servire come linea guida per ottimizzare l'intervento. L'attuale classificazione dei disturbi d'ansia solleva tuttavia vari problemi a questo proposito.

**Fig. 4.** Classificazione dei Disturbi d'Ansia nel DSM-II (1968). *Classification of Anxiety Disorders in DSM-II (1968).*



*Il primo problema* è se i disturbi attualmente classificati dal DSM e dall'ICD come disturbi d'ansia siano realmente una categoria omogenea o, almeno, una categoria con caratteristiche comuni. In caso contrario va considerata la possibilità che alcune attuali categorie diagnostiche comprese nei disturbi d'ansia vengano classificate altrove o come disturbi indipendenti. Il punto centrale è la scelta e la selezione dei sintomi ritenuti caratteristici del costrutto clinico definito come ansia. Se vi è accordo nel definire l'ansia come un cluster sintomatologico, caratterizzato da paura, terrore, preoccupazione invasiva, attesa di eventi negativi, condotte di evitamento e sintomi somatici da attivazione neurovegetativa, ci si può chiedere quanti dei quadri categoriali presenti nel raggruppamento nosografico dei disturbi d'ansia rispondano a queste caratteristiche.

*Il secondo problema* è quello del principio organizzatore o dei principi organizzatori, alla base di una nosografia categoriale dei disturbi d'ansia. I principi organizzatori, intesi come i presupposti teorici che guidano l'ordinamento delle classi e delle sottoclassi, possono variare in funzione degli scopi della classificazione ma sono sempre riscontrabili in ogni ordinamento categoriale. Il mito di una classificazione ateorica non è mai concretamente realizzabile.

Il fondamentale principio organizzatore di una classificazione dei disturbi d'ansia dovrebbe essere quello della finalità terapeutica. Diagnosi e terapia sono infatti indissolubilmente legate sia in medicina che in psichiatria. Categorie e sottocategorie costruite su base sindromica, dovrebbero quindi rappresentare le linee guida per un intervento terapeutico specifico o comunque rappresentare il punto di riferimento logico per un possibile futuro intervento.

Nell'ambito della finalità generale terapeutica di una classificazione assume particolare importanza il principio organizzatore gerarchico che stabilisce se un determinato disturbo sia indipendente o primario o sia invece una manifestazione sintomatica, o secon-

daria di un altro disturbo. Nella classificazione dei disturbi d'ansia l'applicazione di questo principio organizzatore gerarchico è evidentemente della massima importanza. L'ansia infatti può far la sua comparsa in modo indipendente, ma molto spesso si accompagna come sintomo associato a quasi tutti i disturbi psichiatrici. L'ansia primaria dovrebbe essere oggetto di terapie patogenetiche, l'ansia secondaria può invece essere oggetto di terapie sintomatiche.

*Il terzo problema* è il rischio della moltiplicazione delle categorie. Nei più recenti sistemi di classificazione ciò ha facilitato una più precisa copertura diagnostica di tutti i casi che giungono all'osservazione, permettendo una migliore comunicazione tra operatori psichiatrici. È sorto tuttavia il rischio di creare entità sindromiche artificiali, in realtà non sufficientemente indipendenti tra di loro senza una reale specificità patofisiologica e con una risposta terapeutica non differenziata.

Il sistema classificatorio dei disturbi d'ansia più diffuso è rappresentato dal DSM-IV<sup>7</sup> ed è interessante seguire l'evoluzione dei criteri classificatori che hanno portato alla versione attuale attraverso le edizioni successive del DSM.

Il DSM-II, nel 1968, influenzato dalla nosografia accettata fino a quel momento, suddivideva i disturbi d'ansia in nevrosi d'ansia e nevrosi fobiche. Questa dicotomia rifletteva la differenza clinica tra condizioni d'ansia collegate ad una condizione-stimolo specifica e condizioni d'ansia più generali, senza causa specifica apparente (Fig. 4)<sup>8</sup>.

Il DSM-III, nel 1980, cambia questa impostazione nosografica.

Mantiene ancora questa dicotomia tradizionale tra disturbi fobici (o nevrosi fobiche) e stati d'ansia (o nevrosi d'ansia) ma introduce una divisione in sottocategorie diagnostiche specifiche nell'ambito di ciascun gruppo.

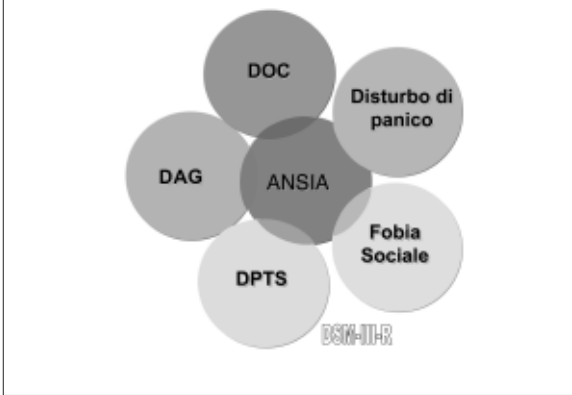
In particolare viene esplicitamente definita la categoria diagnostica del Disturbo d'Ansia Generalizzato (DAG) come entità sindromica indipendente dagli altri disturbi d'ansia<sup>9</sup>.

Il DSM-III-R, pubblicato nel 1988, elimina la dicotomia tra disturbi fobici e stati d'ansia e mantiene sostanzialmente tutte le sottocategorie diagnostiche del DSM-III perfezionando, con piccole modifiche, i criteri diagnostici operativi precedenti (Fig. 5)<sup>10</sup>.

Il DSM-IV, pubblicato nel 1996, amplia notevolmente il numero delle sottocategorie diagnostiche del DSM-III-R aggiungendo alcune nuove sindromi: il disturbo acuto da stress, il disturbo d'ansia dovuto ad una condizione medica generale, il disturbo d'ansia indotto da sostanze. Inoltre, inserisce tra i disturbi NAS il disturbo misto ansioso-depressivo (Fig. 6).

La Classificazione dei disturbi d'ansia del DSM è attualmente la più usata sia per fini clinici che di ri-

**Fig. 5.** Classificazione dei Disturbi d'Ansia nel DSM-III (1988). *Classification of Anxiety Disorders in DSM-III (1988).*

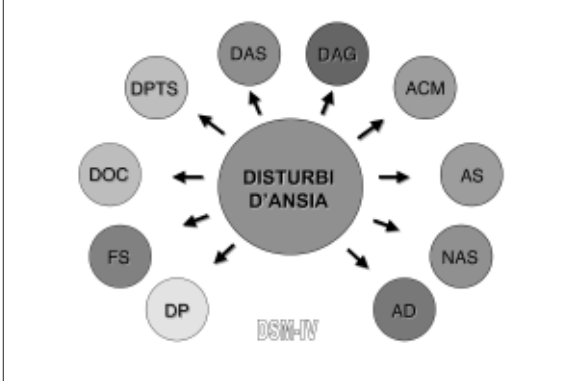


cerca. Le entità categoriali su cui si fonda sono basate sul consenso di una task force che ha esaminato un'ampia serie di dati clinici e sperimentali per dare un supporto empirico all'ordinamento proposto. Inoltre, nel DSM-IV, è stata posta una particolare attenzione nel definire, per ogni sindrome, i criteri che devono essere seguiti dal clinico per l'attribuzione diagnostica di ogni singolo caso. Per queste ragioni la classificazione DSM rappresenta un importante strumento di comunicazione tra gli psichiatri.

Da un punto di vista generale di logica classificatoria e da un punto di vista più pragmatico di guida all'intervento terapeutico l'ordinamento nel DSM dei disturbi d'ansia si presta tuttavia ad alcune osservazioni:

- 1) vengono poste sullo stesso piano nosografico condizioni di ansia primaria (ad es. il DAG) e condizioni di ansia secondaria (ad es. il disturbo d'ansia da assunzione di sostanze). Ciò pone il problema di un'eventuale classificazione separata

**Fig. 6.** Classificazione dei Disturbi d'Ansia nel DSM-IV (1996). *Classification of Anxiety Disorders in DSM-IV (1996).*



dei due gruppi o, al limite, dell'inquadramento indipendente di alcuni disturbi attualmente compresi nei disturbi d'ansia;

- 2) nella identificazione delle categorie diagnostiche vengono utilizzati principi organizzatori di tipo eterogeneo. In alcuni casi il principio è causale (ad esempio nel disturbo acuto da stress), in altri casi è basato sul contenuto (ad es. nella fobia sociale), in altri casi ancora è sindromico (ad es. nel disturbo di panico);
- 3) vi è da chiedersi, al di là della sua ovvia funzione descrittiva e comunicativa, se la classificazione DSM possa essere una guida ottimale alla terapia. Vi è motivo di ritenere che questa classificazione ha rappresentato uno stimolo alla ricerca e alla possibile applicazione di terapie specifiche per disturbi specifici. In realtà questa aspettativa è stata in gran parte disattesa;
- 4) il DSM non sembra risolvere in modo adeguato il difficile problema dell'inquadramento dell'ansia libera o generalizzata in tutte le sue manifestazioni di fenomeno sintomatico o categoriale, sindromico o sub-sindromico, dipendente o indipendente.

Ne consegue che l'attuale e più diffusa classificazione dei disturbi d'ansia appare eterogenea dal punto di vista nosografico. Inoltre, le singole categorie non hanno, nella maggior parte dei casi un supporto patofisiologico specifico, né un'adeguata specificità terapeutica (Tab. III).

#### IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

Fino ad oggi, la farmacoterapia dei disturbi d'ansia ha seguito una logica categoriale. Ciò è dovuto alla necessità, per ottenere l'autorizzazione al commercio di una molecola con una specifica indicazione, che la relativa sperimentazione clinica sia effettuata su pazienti diagnosticati in modo "categoriale" sulla base di una classificazione dei disturbi psichiatrici ufficialmente riconosciuta.

Gli studi clinici randomizzati e controllati di tollerabilità ed efficacia condotti su categorie diagnostiche discrete sono alla base di questa procedura che ha portato ad un progressivo allargamento delle indicazioni "categoriali" per una serie di farmaci originariamente autorizzati al commercio solo per la terapia dei disturbi depressivi (Tab. IV).

La situazione attuale delle indicazioni dei farmaci "antidepressivi" per la terapia dei disturbi d'ansia appare tuttavia sempre più critica per varie ragioni.

La prima ragione è la crescente genericità terapeutica. Gli stessi farmaci che, al momento della loro introduzione avevano una "dimostrata efficacia" solo per i disturbi dello spettro depressivo, hanno visto espandersi in modo progressivo questa "dimostrata efficacia" ad un numero crescente di disturbi d'ansia "categoriali".

**Tab. III.** Disturbi d'ansia del DSM-IV. *Anxiety disorders of DSM-IV.*

	Timore paura	Specificità patogenetica	Specificità terapeutica	Collocazione nosografica
Attacco di Panico	Secondaria	Probabile	Probabile	Autonoma?
Agorafobia	Primaria	Incerta	Possibile	Disturbo d'ansia
Fobia Specifica	Primaria	Incerta	Possibile	Disturbo d'ansia
Fobia Sociale	Primaria	Incerta	Possibile	Disturbo d'ansia
Disturbo Ossessivo Compulsivo	Secondaria	Probabile	Probabile	Autonoma?
Disturbo Post Traumatico da Stress	Secondaria	Incerta	Incerta	Autonoma?
Disturbo d'Ansia Generalizzato	Primaria	Incerta	Possibile	Disturbo d'ansia

La seconda ragione è la solo apparente specificità delle indicazioni riportate in scheda tecnica di alcune molecole per particolari disturbi d'ansia. Nel caso degli SSRI alcune molecole coprono gran parte dei disturbi d'ansia, altre hanno indicazioni molto limitate. Questa specificità è solo apparente in quanto dipende dalla decisione delle aziende di promuovere studi controllati nell'ambito di particolari categorie di disturbi d'ansia per ottenere l'indicazione relativa in scheda tecnica.

L'assenza di una indicazione per una categoria diagnostica specifica non significa quindi necessariamente una mancanza di potenziale efficacia rispetto ad altre molecole dello stesso gruppo a simile azione farmacodinamica.

La terza ragione è la scarsa corrispondenza tra i dati degli studi controllati di efficacia categoriale e la risposta nella pratica clinica dove i quadri clinici reali hanno spesso difficoltà di inquadramento categoriale preciso e dove sono presenti complesse situazioni di

comorbidità con altri disturbi psichiatrici. Non va dimenticato che gli studi controllati danno un'indicazione di efficacia generica su base statistica che non tiene conto della variabilità individuale.

Alla luce di queste considerazioni e dei dati disponibili si pongono due quesiti rilevanti ai fini terapeutici.

Il primo quesito è se sia possibile stabilire una corrispondenza bi-univoca tra singoli disturbi categoriali e molecole con specificità terapeutica. Allo stato delle conoscenze, la risposta è negativa. Gli attacchi di panico vengono controllati da molecole eterogenee (TCA, BDZ, SSRI) ma le stesse molecole hanno una discutibile efficacia nell'agorafobia. La fobia sociale risponde in modo aspecifico a vari SSRI. L'efficacia delle stesse molecole nel DPTS è ancora in discussione, data anche la sua dubbia collocazione nello spettro dei disturbi d'ansia. Il DAG, infine, al di là dei suoi problemi di inquadramento nosografico, sembra rispondere anch'esso a molecole relativa-

**Tab. IV.** Ansia e terapia con antidepressivi: indicazioni in scheda tecnica. *Anxiety and treatment with antidepressants: indications in technical notes* (Annuario Italiano dei Medicinali e dei Laboratori 65° OEMF, eds 2005).

Disturbo d'Ansia	Farmaco (categoria farmacologica)
Disturbo d'Ansia Generalizzato (DAG)	Paroxetina (SSRI) Venlafaxina (SNRI) (ansia, anche a lungo termine)
Attacchi di Panico ± Agorafobia (DP)	Paroxetina (SSRI) Sertralina (SSRI) Citalopram - Es-Citalopram (SSRI) Clomipramina (TCA) (Alprazolam) (BDZ)
Disturbo Ossessivo Compulsivo (DOC)	Fluoxetina (SSRI) Fluvoxamina (SSRI) Paroxetina (SSRI) Sertralina (SSRI) Clomipramina (TCA)
Fobia Sociale (FS)	Paroxetina (SSRI)
Disturbo post-traumatico da stress (DPTS)	Paroxetina (SSRI) Sertralina (SSRI)

mente eterogenee dal punto di vista farmacodinamico (SSRI, SNRI) <sup>11-14</sup>.

Queste incertezze nella farmacoterapia categoriale dell'ansia impediscono al clinico una scelta ragionata del trattamento e portano ad una prescrizione condizionata da determinanti contingenti.

Il secondo quesito è se un approccio dimensionale al problema possa avviare alle mancate risposte della farmacoterapia categoriale.

Un razionale per una farmacoterapia dimensionale in un raggruppamento sindromico deve basarsi su dati, almeno indicativi, ricavabili dagli studi controllati.

Nel caso dei disturbi d'ansia mancano sub analisi condotte su sottogruppi omogenei nell'ambito della categoria diagnostica generale. Mancano *item analysis* sul *data base* delle scale di valutazione utilizzate. Mancano analisi differenziali delle caratteristiche dei responders verso i non responders.

L'analisi dei risultati degli studi controllati non permette dunque di stabilire, nell'ambito di una categoria diagnostica dove una molecola ha una "dimostrata efficacia", su quali componenti psicopatologiche essa sia più attiva e su quali invece non mostri un impatto significativo.

Il problema è reso più complesso dall'eterogeneità classificatoria dei disturbi d'ansia nelle nosografie attuali.

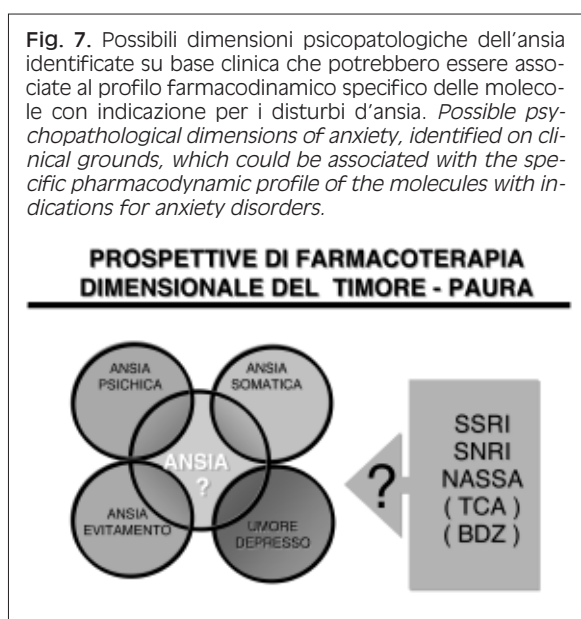
Mancano d'altra parte studi sistematici di analisi fattoriali condotte con scale di valutazione ad ampio spettro sui disturbi d'ansia nel loro insieme per identificare le componenti principali come possibili target per trattamenti specifici.

Allo stato attuale, queste componenti principali possono solo essere proposte sulla base dell'osservazione clinica. Le dimensioni "ansia psichica, ansia somatica e ansia da evitamento" possono essere proposte come ipotesi di lavoro. Inoltre va tenuto presente il continuum esistente tra i disturbi depressivi e d'ansia, dove la dimensione timore-paura e la dimensione umore depresso si associano in un'estrema varietà di combinazioni cliniche (Fig. 7).

Data l'incertezza sulla dimensionalità dell'ansia e la mancanza di studi di correlazione tra queste possibili dimensioni con farmaci a specifico profilo farmacodinamico, il problema va considerato come aperto.

## Diagnosi e terapia dimensionale di terzo livello

Il terzo livello di analisi ai fini terapeutici è basato sulla dimensione temporale. L'approccio tradizionale alla psicopatologia dimensionale si basa sull'identificazione di "componenti principali" attraverso l'indagine trasversale o con strumenti clinici o con l'analisi fattoriale. Manca, in questo contesto, la dimensione temporale definita come lo studio della sequenza



degli eventi di interesse psicopatologico che hanno preceduto la condizione attuale e i loro collegamenti significativi.

Nel caso di ansia attuale clinicamente significativa è evidentemente importante controllare due condizioni:

- 1) se l'ansia attuale è comparsa successivamente ad un disturbo psichiatrico o somatico "primario";
- 2) se essa sia una conseguenza (rapporto di causa-effetto) di questo disturbo primario.

Se queste due condizioni sono soddisfatte si potrà parlare di ansia "secondaria", in caso contrario l'ansia andrà considerata come "primaria". Se sono presenti le condizioni minime essenziali per l'inquadramento come "disturbo" la situazione clinica potrà essere inquadrata come Disturbo d'Ansia primario o secondario. Questo ha rilevanti implicazioni sul piano terapeutico in quanto, sulla base delle evidenze disponibili, i disturbi d'ansia primari possono essere oggetto di terapie "patogenetiche" (SSRI, SNRI, TCA), mentre l'ansia secondaria potrà invece essere oggetto di terapia sintomatica con BDZ.

### IL FATTORE DISTURBANTE: IL PROBLEMA DELL'ANSIA LIBERA O GENERALIZZATA

Il termine "ansia libera" non viene utilizzato in nessuna classificazione, non ha dignità di categoria sindromica, è semanticamente impreciso e non compare se non occasionalmente o incidentalmente nelle trattazioni scientifiche.

D'altra parte tutti i clinici sanno intuitivamente cosa esso significhi, lo usano correntemente nella obiezione dei malati, spesso lo ritengono il miglior descrittore per una condizione dove vissuti di timore, di paura, di irrequietezza fisica e psichica immotivata,

di preoccupazioni eccessive e di malesseri fisici non strutturati caratterizzano il quadro clinico attuale.

Tutti i clinici sanno che l'ansia libera può essere motivata o immotivata, persistente o fluttuante, associata ad altri disturbi o da essi indipendente, lieve e fastidiosa o grave e destrutturante. E, intuitivamente, ogni clinico percepisce di trovarsi di fronte a un fenomeno dove i confini tra normalità e patologia sono forse più labili che altrove e dove esiste piuttosto un continuum ininterrotto di gravità che non un quadro sindromico netto e preciso.

Gli estensori del DSM si sono trovati a dover affrontare il problema dell'ansia libera e a dover inquadrare in modo "categoriale" una variabile con spiccate caratteristiche intrinseche di tipo dimensionale.

La soluzione scelta è stata quella di creare una categoria specifica, di dare ad essa una denominazione apparentemente più rigorosa (Disturbo d'Ansia Generalizzato) e di tentare di stabilirne i confini diagnostici nel modo più preciso e "operativo" possibile.

Questa operazione, necessaria nell'ambito della filosofia dell'inquadramento categoriale dei disturbi psichiatrici, ha fatto tuttavia emergere vari problemi.

Il primo problema è quello dell'inquadramento delle condizioni di ansia "libera" che si accompagnano quasi costantemente a gran parte dei disturbi psichiatrici ed in particolare ai disturbi dello spettro depressivo<sup>15</sup>. Stabilire se una condizione di "ansia" abbia un carattere "primario" o "secondario" ad altri disturbi ha una notevole importanza ai fini terapeutici. Consapevoli di questo problema, gli estensori del DSM-IV hanno introdotto un criterio "gerarchico" per quanto riguarda la diagnosi di Disturbo d'Ansia Generalizzato. Il criterio "D" del DSM-IV esclude infatti la diagnosi di DAG se l'oggetto dell'ansia sono le manifestazioni di alcuni disturbi di Asse I inquadrati in altri disturbi d'ansia e in taluni disturbi somatoformi (Tab. V). I quadri di ansia generalizzata che si accompagnano ad altri disturbi di Asse I dovrebbero invece essere diagnosticati come condizioni di "comorbidità".

Nella clinica il sintomo ansia (paura, timore, preoccupazione) si accompagna in realtà a molti disturbi in Asse I e a gran parte delle malattie somatiche come reazione ad una condizione di sofferenza soggettiva o al timore delle conseguenze del proprio stato. In alcuni casi il sintomo può assumere la dignità categoriale del DAG, ma la sua indipendenza dal disturbo in Asse I "primario" non è sempre facilmente valutabile.

Il secondo problema riguarda la possibilità che l'ansia inquadrata come DAG rappresenti una semplice esacerbazione temporanea di una condizione di personalità e di temperamento meglio classificabile in Asse II secondo i criteri multiassiali del DSM-IV. Il DSM-IV, nella sua discutibile classificazione dei disturbi di personalità, non prevede, contrariamente ad

**Tab. V.** Ansia primaria vs. ansia secondaria. Il criterio diagnostico "D" del DSM-IV per il DAG. *Primary anxiety vs. secondary anxiety. The diagnostic criterion "D" of DSM-IV for GAD.*

**"The focus of anxiety and worry is not confined to features of an Axis I disorder..."**

- *Worry of having a panic attack*
- *Being embarrassed in public*
- *Being away from home*
- *Gaining weight*
- *Having physical complaints*
- *Having a serious illness*

ogni evidenza clinica, l'esistenza di un "disturbo ansioso di personalità".

Quasi sempre, l'entità sindromica che risponde ai criteri diagnostici del Disturbo d'Ansia Generalizzato si inserisce su di un quadro temperamentale di base che ha i medesimi caratteri qualitativi del DAG, ma in forma attenuata. In particolare questi tratti di ansia "sub-sindromica" sono solitamente compatibili con un adeguato funzionamento sociale, familiare e lavorativo. Su questa base "temperamentale" fa la sua comparsa il "disturbo categoriale", più spesso in modo progressivo, a volte in modo più rapido, frequentemente in rapporto a eventi o situazioni stressanti della vita.

In questo contesto, si aprono due possibilità. *La prima* è che il DAG possa manifestarsi in forme sia sindromiche-categoriali, come disturbo di Asse I nelle sue manifestazioni più gravi, che in forme sub-sindromiche più attenuate, come tratti o disturbi di personalità.

*La seconda* possibilità è che il DAG come disturbo di Asse I non abbia una specificità categoriale ma che sia semplicemente un accentuarsi di caratteristiche di base di tipo temperamentale a seguito di stimoli esterni o interni, acuti o cronici di varia natura.

Anche in questo caso, le implicazioni terapeutiche possono essere diverse in quanto un'entità clinica indipendente richiede una terapia patogenetica, mentre una semplice esacerbazione di tratti di personalità dovuta a cause contingenti potrebbe essere controllata anche con terapie di tipo sintomatico.

E, infine, l'ansia "libera" potrebbe essere una modalità di risposta comune e aspecifica a stimoli e alterazioni di varia natura, senza le caratteristiche di un'entità sindromica indipendente.

#### IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

L'intervento farmacoterapeutico nell'ansia libera (generalizzata) è differenziato sulla base del suo inquadramento effettuato sulla base della variabile temporale (Fig. 8)<sup>16 17</sup>.

Se un quadro di ansia generalizzata è inquadrato come "disturbo primario" (variabile temporale non si-

gnificativa), la terapia ottimale è data dai farmaci a primo impatto sui sistemi 5HT e NA. Alcuni SSRI e SNRI hanno l'indicazione per l'ansia generalizzata a seguito di studi controllati che ne hanno dimostrato l'efficacia.

Va comunque ricordato come, in passato, anche altre molecole, ad azione sui medesimi sistemi avevano dimostrato una significativa efficacia (imipramina, buspirone).

L'efficacia di alcune molecole nel Disturbo d'Ansia Generalizzato va visto alla luce di due considerazioni:

- 1) la mancata presenza del DAG tra le indicazioni in scheda tecnica di alcune molecole non è indicativa per la mancanza di efficacia di queste ultime, ma semplicemente della mancanza di studi controllati;
- 2) la dimostrata efficacia di alcuni SSRI e SNRI nel DAG se da un lato può deporre per il carattere "primario" di quest'ultimo, rinforza d'altra parte i dubbi sulla specificità terapeutica di molecole "antidepressive", a "dimostrata efficacia" su di un numero crescente dei disturbi d'ansia, nonché in gran parte dei disturbi dello spettro depressivo.

Nel caso invece di un'ansia libera o generalizzata secondaria ad un disturbo primario psichiatrico di Asse I o ad una malattia somatica classificata in Asse III, la prospettiva farmacoterapeutica è differente.

La terapia di base è ovviamente quella etiologica o patogenetica del disturbo o della malattia "primaria", mentre l'intervento sull'ansia libera o generalizzata secondaria è di *tipo sintomatico*.

In quanto terapia sintomatica essa va protratta fino a quando non si sia verificata la remissione o la guarigione del disturbo o della malattia primaria a seguito della terapia etiologica o patogenetica di base.

La terapia sintomatica di elezione per l'ansia generalizzata secondaria è rappresentata dalle *benzodiazepine*.

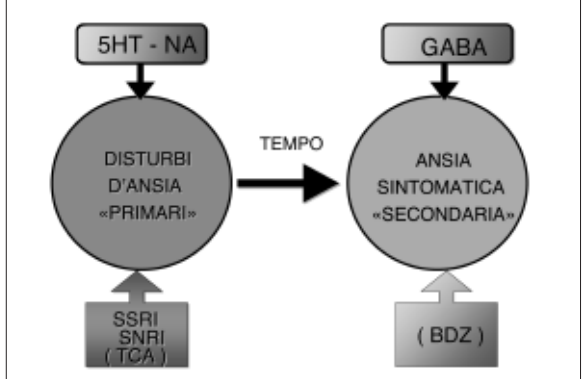
È un dato di comune conoscenza che le BDZ sono, tra i farmaci psicoattivi, il gruppo con il maggior numero sia relativo che assoluto di prescrizioni mediche, data anche la loro bassa tossicità, la loro tollerabilità, la loro maneggevolezza e la loro rapidità di azione. Sono d'altra parte ampiamente noti i dati pubblicati relativi all'abuso delle BDZ, di fenomeni di abitudine e di rimbalzo alla sospensione, nonché della difficoltà di ottenere l'ansiolisi evitando la sedazione (Fig. 9).

Le BDZ sono tuttavia i farmaci più efficaci e sicuri per il controllo sintomatico dell'ansia secondaria.

In particolare le BDZ sono la terapia sintomatica di elezione nell'ansia generalizzata comparsa a seguito di una malattia somatica soprattutto quando quest'ultima si accompagna a sintomatologia dolorosa o nell'ansia di attesa per un intervento chirurgico. In psichiatria le BDZ sono indicate nell'ansia secondaria a disturbi primari dello spettro DOC per i quali sia stata instaurata una terapia patogenetica specifica.

Naturalmente, scelta della molecola, dosaggi e tempi di trattamento, sono in funzione della terapia di base e delle modalità di evoluzione del disturbo primario.

**Fig. 8.** Ai disturbi d'ansia primari sottende un'alterazione funzionale dei sistemi 5HT-NA. La terapia "patogenetica" è basata sui farmaci "antidepressivi" che hanno un primo impatto su questi sistemi. All'ansia secondaria sottende un'alterazione funzionale del sistema GABA. La terapia sintomatica è rappresentata dalle BDZ. *Corresponding to primary anxiety disorders is a functional impairment in the 5HT-NA systems. "Pathogenetic" treatment is based upon "antidepressant" drugs which have an initial impact on these systems. Corresponding to secondary anxiety is a functional impairment in the GABA system. BDZ is used for symptomatic treatment.*

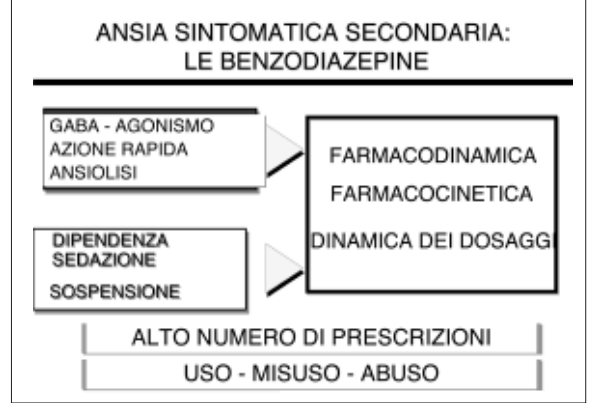


## Conclusioni

La terapia dei disturbi d'ansia è oggi effettuata con scarse basi razionali.

Le BDZ continuano ad essere ampiamente prescritte,

**Fig. 9.** Benzodiazepine: indicazione, modalità d'uso, problemi di misuso e di abuso. *Benzodiazepine: indications, mode of administration, misuse and abuse problems.*



in gran parte correttamente come terapia sintomatica per l'ansia secondaria ma spesso, soprattutto da parte dei medici di base, come terapia patogenetica per i disturbi d'ansia primaria.

I farmaci "antidepressivi" utilizzati per la terapia patogenetica dei disturbi d'ansia hanno visto aumentare progressivamente la loro prescrizione, da parte degli specialisti, parallelamente all'inserimento in scheda tecnica di nuove indicazioni in questa area terapeutica. D'altra parte la loro utilizzazione "selettiva" nei vari disturbi categoriali d'ansia è ben lontana dall'essere realizzata. Ciò è dovuto essenzialmente alla scarsa utilità, ai fini terapeutici, di nosografie categoriali (DSM, ICD) realizzate principalmente a scopi statistici e comunicativi. Il progressivo inserimento, a seguito di studi controllati, di indicazioni per particolari disturbi d'ansia in un numero crescente di molecole "antidepressive" non risolve il problema dell'aspecificità della terapia patogenetica dell'ansia<sup>18 19</sup>.

## Bibliografia

- 1 Pancheri P. *Approccio dimensionale e approccio categoriale alla diagnosi psichiatrica*. Giorn Ital di Psicopat 1995;1:8-23.
- 2 American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4<sup>th</sup> Ed. Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000.
- 3 World Health Organization. *International statistical classification of diseases and related health problems*. 10<sup>th</sup> Revision. Geneva: World Health Organization 1992.
- 4 Brugnoli R, Pacitti F, Iannitelli A, Pancheri P. *La comune matrice delle psicosi maggiori*. Giorn Ital Psicopat 2000;7:25-39.
- 5 Pancheri P. *Metodologia generale del trattamento farmacologico in psichiatria*. In: Pancheri P, a cura di. *Farmacoterapia Psichiatrica. III Edizione. Trattato Italiano di Psichiatria*. Milano: Masson Editore 2003.
- 6 Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University 1990, pp. 292-302.
- 7 American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4<sup>th</sup> Ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 1990.
- 8 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 2<sup>nd</sup> Ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 1968.
- 9 American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3<sup>th</sup> Ed. Washington, DC: American Psychiatric Association 1980.

L'approccio dimensionale appare oggi l'unica via di uscita per una farmacoterapia razionale dell'ansia. Richiede tuttavia una identificazione clinica e una conferma fattoriale delle componenti principali dei reali disturbi d'ansia.

Sul piano terapeutico un approccio dimensionale ideale richiederebbe la realizzazione di studi controllati per l'associazione di molecole a profilo farmacodinamico caratteristico con specifiche dimensioni psicopatologiche dell'ansia. In pratica questi studi sono tuttavia di problematica alterazione.

Un approccio più realistico al problema è dato dalla possibilità di effettuare analisi dimensionali del *data base* utilizzato negli studi di tollerabilità/efficacia controllati condotti dalle aziende su raggruppamenti categoriali. L'ultima possibilità è data dagli studi naturalistici su ampie popolazioni di pazienti dove la variabile indipendente è rappresentata dalle dimensioni psicopatologiche e non dai raggruppamenti categoriali.

- 10 American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3<sup>th</sup> Ed-R. Washington, DC: American Psychiatric Association 1988.
- 11 Pancheri P. *Lo spettro dei disturbi d'ansia*. In: Pancheri P, ed. *Ansia e non ansia. Diagnosi e terapia di un continuum psicopatologico in evoluzione*. Firenze: Scientific Press 2001.
- 12 Brugnoli R. *Terapia del disturbo di panico*. In: Pancheri P, ed. *Ansia e non ansia. Diagnosi e terapia di un continuum psicopatologico in evoluzione*. Firenze: Scientific Press 2001.
- 13 Delle Chiaie R. *Terapia della fobia sociale*. In: Pancheri P, ed. *Ansia e non ansia. Diagnosi e terapia di un continuum psicopatologico in evoluzione*. Firenze: Scientific Press 2001.
- 14 Ravizza L. *Terapia del disturbo d'ansia generalizzato*. In: Pancheri P, ed. *Ansia e non ansia. Diagnosi e terapia di un continuum psicopatologico in evoluzione*. Firenze: Scientific Press 2001.
- 15 Devane CL, Chiao E, Franklin M, Kruep EJ. *Anxiety disorders in the 21<sup>st</sup> century: status, challenges, opportunities, and comorbidity with depression*. Am J Manag Care 2005;11(12 Suppl):S344-53.
- 16 Goodman WK. *Selecting pharmacotherapy for generalized anxiety disorder*. J Clin Psychiatry 2004;65(Suppl 13):8-13.
- 17 Vasile RG, Bruce SE, Goisman RM, Pagano M, Keller MB. *Results of a naturalistic longitudinal study of benzodiazepine and SSRI use in the treatment of generalized anxiety disorder and social phobia*. Depress Anxiety 2005;22:59-67.
- 18 [www.fda.com](http://www.fda.com)
- 19 [www.giofil.it](http://www.giofil.it)