

Agorafobia: un problema irrisolto

Agoraphobia: an unsolved problem

M. CATENA DELL'OSSO

C. CONVERSANO

E. LENSI

F. GRANCHI

G. CONSOLI

L. FARAVELLI

F. ROTELLA

N. SARNO

C. FARAVELLI

Dipartimento di Psicologia, Università di Firenze

Key words

Agoraphobia • Panic disorder • Anxiety disorders • Epidemiology • Community surveys

Correspondence: Prof. Carlo Faravelli, Dipartimento di Psicologia, Università di Firenze, via Morgagni, 50134 Firenze, Italy
Tel. +39 055 4298447
Fax +39 055 4298424
carlo.faravelli@unifi.it

Summary

Objective

In the last few decades, there has been much controversy concerning the correct classification and definition of agoraphobia (AG). In the present review, the historical evolution of the concept of AG, as well as the problem of the relationships between AG and panic disorder (PD) are addressed through a revision of the most relevant studies published on this issue.

Method

Medline and PubMed databases were searched for English language articles using the keywords agoraphobia, panic disorder, anxiety disorders, epidemiology, community surveys.

Results

The term "agoraphobia" was firstly used by the German neurologist Westphal. In his article, "Agoraphobia: a neuropathic phenomenon", published at the end of the XIX century, he described patients who feared to cross open spaces and to go to crowded places such as squares, theatres and churches. During the XX century, several authors attempted to give an explanation of AG according to different theoretical approaches (i.e. biological, ethological, psychoanalytic). In the modern classifications of the mental diseases, the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) and the International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10), AG was firstly included in the section of phobias. However, since the publication of the DSM-III, which included AG in the chapter of panic disorder (PD), the relationship between AG and PD has always been controversial. On one hand, North American psychiatrists, in line with data coming from studies carried out on clinical samples, consider AG as a consequence of panic attacks (PAs) and deny its existence without panic. On the other hand, consistently with the most part of the community surveys, the European position maintains the existence of AG without PAs. In this contest, the ICD-10, in line with the "European" position, includes AG without PAs in the chapter of phobias, whereas the DSM-IV considers the association PAs-AG as a form of PD and specifies that AG without PAs is a consequence of limited panic symptoms or of an isolated full-blown PA. However, in the general population AG seems to occur also in subjects who never experienced PAs. We found 24 studies reporting the lifetime prevalence of AG without a history of PAs: on a total number of 159,130 subjects, the calculated rates of prevalence were of 3.16%, varying between 0.17% and 11.1% (Tab. I). Sixteen studies have reported the one-year prevalence of the disorder: on a total number of 139,092 subjects, the calculated rates of prevalence were of 1.07%, varying between 0.05% and 6.3% (Tab. II).

Conclusion

AG seems to exist also in the absence of history of PAs; the one-way relationship between the occurrence of PAs and a subsequent development of AG, postulated by the last version of the DSM, is open to criticism. A more stable definition of AG, totally independent of PA, should be considered for future classifications.

Introduzione

L'agorafobia (AG), patologia che consiste nell'evitamento di luoghi e situazioni dalle quali sarebbe difficile allontanarsi o in cui potrebbe non essere disponibile aiuto in caso di malessere improvviso, non ha trovato, ancora oggi, una sua precisa collocazione nosografica.

Infatti, se nell'ultima versione del *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-IV-TR)*¹ l'AG è stata accunata al disturbo di panico (DP), risultando così invariabilmente legata alla presenza di attacchi o di sintomi di panico, nell'*International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10)*² è stata inclusa nel capitolo delle fobie. Il dibattito

sulla più idonea definizione e classificazione della patologia risulta motivo di controversie in ambito internazionale. In questa *review* passeremo in rassegna il paradigma concettuale che sottende il concetto di AG, per poi discuterne gli aspetti epidemiologici e le relazioni intercorrenti con il DP.

Metodologia

È stata effettuata una *Medline* degli articoli pubblicati in lingua inglese fino al dicembre 2007 riguardanti il concetto di AG, le relazioni intercorrenti con il DP e la prevalenza dell'AG nella popolazione generale. Le parole-chiave utilizzate sono state le seguenti: *agoraphobia, panic disorder, anxiety disorders, community surveys*.

Evoluzione storica del concetto di agorafobia

Il termine AG, dal greco “paura dell’agorà o piazza del mercato”, fu utilizzato per la prima volta da Westphal, un neurologo tedesco, che nel suo articolo *Agoraphobia: un fenomeno neuropatico*, pubblicato nel 1871, dette una dettagliata descrizione di alcuni suoi pazienti di sesso maschile che manifestavano disagio e paura di attraversare spazi aperti e di recarsi in luoghi affollati come piazze, chiese o teatri^{3,4}.

Le prime descrizioni di “individui che temono ciò che non necessita di essere temuto” risalgono ai medici ipocratici che avevano accomunato tali quadri psicopatologici nella categoria della “melancolia o bile nera”. Le fobie sono rimaste associate alla melancolia fino al XVIII secolo quando vari autori iniziarono a occuparsi della loro classificazione. Con il suo articolo Westphal, oltre ad aver dato all'AG il suo nome definitivo superando la teoria della “vertigine degli spazi” precedentemente formulata da Benedikt⁵, portò alla pubblicazione di numerose risposte da parte degli psichiatri americani dando così inizio alla storia dell'AG e se vogliamo della moderna visione delle fobie. Il primo paziente descritto da Westphal, un rappresentante di 32 anni, riportava un'intensa sensazione di paura quando doveva affrontare spazi aperti riferendo che, sebbene il cuore palpitasse, tale sensazione era per lo più localizzata alla testa; il secondo paziente, un mercante di 24 anni, presentava paura associata a vampate di calore e palpitazioni quando camminava negli spazi aperti o affrontava spostamenti in macchina, bus, treni o si recava in luoghi affollati. Per Westphal l'AG non era una forma di sindrome vertiginosa legata a un deficit della capacità visiva, come sostenuto da Benedikt, né una forma di epilessia, ma rappresentava un disturbo di tipo neuropatico.

Negli anni successivi furono formulate varie ipotesi sulle possibili cause del disturbo e, in un primo momento, l'AG venne considerata un disturbo fisiologico la cui origine poteva essere ricercata nel “corpo” del paziente. Furono così chiamate in causa una disregolazione del sistema nervoso simpatico con alterazione della funzionalità respiratoria⁶, un'irregolare stimolazione di isolati centri corticali⁷, la presenza di lesioni della cervice uterina, frequenti parti e l'allattamento nel causare una neurastenia di cui l'AG avrebbe rappresentato il sintomo⁸, la miopia in individui predisposti alla neurastenia e di debole costituzione⁹. Tuttavia, accanto a queste ipotesi più prettamente biologiche che prendevano spunto a partire dalle manifestazioni somatiche associate al disturbo, sono anche state formulate interpretazioni di diverso tipo. Secondo Mercier¹⁰ l'AG sarebbe derivata dal riemergere di istinti primordiali propri dell'epoca in cui l'habitat naturale dell'essere umano era rappresentato dalle foreste alberate che erano l'ambiente di maggior sicurezza e rifugio dai pericoli: in tal senso l'AG nascerebbe dall'istintiva paura primordiale dell'individuo a recarsi in spazi aperti allontanandosi dalle più sicure strutture “verticali”. Altri autori attribuirono l'origine del disturbo allo scarso senso della moralità tra cui eccessi alimentari, abuso alcolico, masturbazione e promiscuità sessuale^{11,12}. Freud non pubblicò nessun caso di AG ma, nei suoi trattati, si occupò diffusamente della “nevrosi ansiosa” ritenendo le fobie il sintomo di tensioni sessuali irrisolte; in particolare, in individui agorafobici con il timore di camminare da soli per strada, la reale paura consisterebbe nella tentazione sessuale rappresentata dalla strada e la sintomatologia neurovegetativa associata all'esposizione sarebbe il risultato del processo di inibizione degli istinti^{13,14}.

L'agorafobia nei sistemi nosografici internazionali

Nei sistemi nosografici internazionali l'AG fu inizialmente classificata nell'ambito della nevrosi fobica, categoria che comprendeva tutte le fobie (DSM-I e II)^{15,16}. Nella successiva edizione del DSM (III e IIIR)^{17,18} l'AG venne enucleata dalle altre fobie e classificata nel capitolo dei disturbi d'ansia, in cui era prevista, oltre che la diagnosi di DP con AG, la diagnosi di AG senza storia di attacchi di panico (PAs). L'AG era definita come “la paura di trovarsi in situazioni o luoghi dai quali sarebbe difficile (o imbarazzante) allontanarsi, o nei quali può non essere disponibile aiuto in caso di improvviso svilupparsi di uno o più sintomi che potrebbero essere inabilitanti o estremamente imbarazzanti”. Fin dalla pubblicazione del DSM-III, la relazione tra AG e DP è stata argomento di dibattito in ambito scientifico. Da un lato, gli psichiatri nord

americani considerano la presenza di PAs come la caratteristica nucleare del disturbo e l'AG viene interpretata come un fenomeno secondario, che si verifica unicamente in individui che hanno precedentemente esperito PAs¹⁹. Questo modello interpretativo che nega l'esistenza dell'AG senza storia di PAs trova sostegno nella maggior parte degli studi condotti su campioni clinici che riportano tassi di AG senza PAs estremamente bassi²⁰⁻²⁸.

Al contrario, secondo la posizione europea, l'AG rappresenterebbe una patologia a se stante, distinta dal DP, a cui eventualmente può associarsi, ma non invariabilmente legata a una storia di PAs. Tale posizione considera l'AG come un'attitudine fobica che solo in presenza di altri specifici tratti temperamentali si assocerebbe allo sviluppo del DP. In linea con questa visione, numerosi studi epidemiologici di comunità hanno riportato discreti tassi di prevalenza dell'AG senza PAs e la presenza di AG prima dell'esordio del DP²⁹⁻³⁰; tali evidenze deporrebbero a sfavore dell'esistenza di un univoco nesso di relazione causale ed eziopatogenetico per cui l'AG risulti necessariamente secondaria al DP.

Tuttavia, sotto l'influenza del modello americano, nel DSM-IV³¹, l'AG è stata inclusa nella più grande categoria diagnostica del DP e risulta invariabilmente legata alla presenza di sintomi di panico (dal PA sporadico a sintomi isolati): il DSM-IV, infatti, pur prevedendo la diagnosi di AG senza PAs, la definisce come "paura di trovarsi in luoghi o situazioni dai quali sarebbe difficile (o imbarazzante) allontanarsi, o nei quali potrebbe non essere disponibile aiuto nel caso di un PA o di sintomi tipo panico". Al contrario, l'ICD-10 si pone in linea con la sopra citata posizione "europea", includendo l'AG nel capitolo delle fobie. Di seguito, nel tentativo di far chiarezza sulle relazioni esistenti tra DP e AG e sulla reale prevalenza dell'AG senza PAs, verranno illustrati i principali studi epidemiologici condotti su campioni di comunità e disponibili in letteratura.

Agorafobia: aspetti epidemiologici

Sono stati individuati 30 studi epidemiologici che hanno riportato la prevalenza dell'AG nella popolazione generale (Tabb. I, II). Per quanto concerne l'AG senza storia di PAs, negli studi che hanno utilizzato i criteri diagnostici del DSM-III o III-R, la prevalenza *lifetime* del disturbo varia dallo 0,36 all'11,1%; gli studi più recenti, che utilizzano i criteri del DSM-IV, riportano tassi di prevalenza *lifetime* del disturbo leggermente inferiori, tra lo 0,17 e l'8,5% (Tab. I). Anche per quanto riguarda i tassi di prevalenza a 12 mesi gli studi che utilizzano i criteri del DSM-III riportano tassi lievemente superiori rispetto agli studi effettuati in base ai criteri previsti dal DSM-IV (rispettivamente

compresi tra l'1,6 e il 6,3% e tra lo 0,05 e il 4,26%) (Tab. II).

Da un calcolo eseguito in base ai dati riportati negli studi epidemiologici considerati sono stati estrapolati tassi di prevalenza complessiva. La prevalenza *lifetime* dell'AG senza storia di PAs è risultata del 3,16% su un totale di 159.130 soggetti mentre quella a 12 mesi dell'1,07% su un totale di 139.092 soggetti.

Discussione

La revisione della letteratura riguardante la prevalenza dell'AG nella popolazione generale sembrerebbe confermare l'esistenza del disturbo anche in individui che non hanno mai esperito PAs o sono affetti da DP. Infatti, sebbene in ambito clinico l'AG esista quasi esclusivamente in associazione con il DP, nella maggior parte degli studi epidemiologici di popolazione emergono discreti tassi di prevalenza dell'AG senza una precedente storia di PAs, che variano tra lo 0,17 e l'11,1%. Una possibile spiegazione della discrepanza tra i tassi di prevalenza dell'AG senza PAs riscontrata negli studi clinici e in quelli di popolazione può essere ricercata nel fatto che individui con patologie più severe e più alti tassi di comorbidità si riscontrano più frequentemente in ambito clinico che in comunità⁶¹: i pazienti con AG senza PAs, quindi, si rivolgerebbero meno frequentemente al medico e questo spiegherebbe i bassi tassi di prevalenza riscontrati in ambito clinico⁴⁵⁻⁵⁷. I fautori del DSM-IV, in linea con la cosiddetta posizione "americana", sostengono che gli studi epidemiologici sovrastimano la prevalenza dell'AG: da un lato, l'utilizzo di interviste cliniche strutturate comporterebbe un *bias* legato alla non corretta interpretazione delle ragioni che sottendono l'evitamento, dall'altro l'impiego di intervistatori non clinici condurrebbe alla mancata diagnosi di precedenti PAs⁶². Wittchen et al.⁴⁵, che avevano riscontrato, tramite l'utilizzo di un'intervista clinica strutturata (*Composite International Diagnostic Interview [CIDI]*⁶³), una prevalenza *lifetime* dell'AG senza PAs dell'8,5%, hanno riportato un decremento del tasso di prevalenza al 3,5% quando gli stessi pazienti erano stati rivalutati clinicamente. In un altro studio, la re-intervista di 22 soggetti diagnosticati come agorafobici senza storia di PAs nell'*Epidemiologic Catchment Area*, ha confermato la diagnosi solo in 1 soggetto⁶⁴. Al contrario, nello studio epidemiologico di popolazione di Sesto Fiorentino, che riportava tassi di prevalenza *lifetime* dell'AG senza PAs dello 0,4%, la diagnosi originaria è stata confermata, alla rivalutazione clinica, in circa l'80% dei casi (10 sui 12 re-intervistati) e i risultanti tassi di prevalenza sono rimasti invariati⁶⁵. Altri studi hanno recentemente riportato bassi tassi di prevalenza dell'AG senza PAs nella popolazione generale (Tab. I): nello studio epidemiologico multicentrico condotto

Tab. I. Tassi di prevalenza *lifetime* dell'AG emersi negli studi epidemiologici condotti su campioni di comunità. *Lifetime prevalence of AG in the community.*

Studio	Campione		Strumento diagnostico	Sistema classificativo di riferimento	Prevalenza (%)		
	N	% soggetti intervistati			% AG no PAs	% AG + DP	% DP
Weissman et al. (1986) ³²	15.000	n.r.	DIS	DSM-III	3,84	2,01	n.r.
Pollard et al. (1987) ³³	500	n.r.	ASI	DSM-III	0,80	2,00	n.r.
Bland et al. (1988) ³⁴	3258	71,6	DIS	DSM-III	2,90	n.r.	1,20
Faravelli et al. (1989) ³⁵	1110	n.r.	Intervista clinica strutturata, SADS-L	DSM-III	0,36	0,90	1,35
Joyce et al. (1989) ³⁶	1498	70	DIS	DSM-III	3,80	n.r.	2,20
Thompson et al. (1989) ²⁹	3258	71,6	DIS	DSM-III	2,90	n.r.	1,20
Eaton et al. (1990) ³⁰	18560	80	DIS	DSM-III	8,00	n.r.	n.r.
Wittchen et al. (1992) ³⁷	483	n.r.	DIS	DSM-III; ICD-9	5,74	n.r.	2,39
Lindal & Stefansson (1993) ³⁸	1087	79,3	DIS	DSM-III	3,80	1,70	2,10
Degonda & Angst (1993) ³⁹	591	n.r.	CIDI	DSM-III-R; ICD-10	2,90	n.r.	n.r.
Dick et al. (1994) ^{40 41}	3258	n.r.	DIS	DSM-III	2,90	13,10	n.r.
Kessler et al. (1994) ⁴²	9804	82,6	CIDI	DSM-III-R	5,30	n.r.	3,50
Magee et al. (1996) ⁴³	8098	82,4	WHO-CIDI	DSM-III-R	6,70	n.r.	n.r.
Bijl et al. (1998) ⁴⁴	7076	n.r.	CIDI	DSM-III-R	3,40	n.r.	3,80
Wittchen et al. (1998) ⁴⁵	3021	71,0	CIDI	DSM-IV	8,50	0,80	0,80
Kringlen et al. (2001) ⁴⁶	2066	n.r.	CIDI	DSM-III-R	6,10	n.r.	4,50
Faravelli et al. (2004) ⁴⁷	2500	94,5	MINI, FPI, rating scales	DSM-IV	0,40	n.r.	2,20
ESEMeD/MHEDEA (2004) ⁴⁸	21.425	n.r.	WMH-CIDI	DSM-IV	0,90	n.r.	2,10
Lepine et al. (2005) ⁴⁹	2894	46,0	WHO-CIDI	DSM-IV	1,80	n.r.	3,00
Kessler et al. (2005) ⁵⁰	5692	n.r.	WMH-CIDI	DSM-IV	1,40	n.r.	4,70
Grant et al. (2006) ⁵¹	43.093	81,0	AUDADIS-IV	DSM-IV	0,17	1,10	4,00
Kringlen et al. (2006) ⁵²	1080	n.r.	CIDI	DSM-III-R	3,60	n.r.	2,60
Vicente et al. (2006) ⁵³	2978	n.r.	CIDI	DSM-III-R	11,10	n.r.	1,60
Kadri et al. (2007) ⁵⁴	800	n.r.	MINI	DSM-IV	8,40	n.r.	2,30

n.r. = non riportato; AG no PAs = agorafobia senza panico; AG + DP = agorafobia con disturbo di panico; DP = disturbo di panico (senza agorafobia).

in vari paesi europei, lo studio ESEMeD (*European Study of the Epidemiology of Mental Disorders*) ⁴⁸, è emersa una prevalenza dell'AG senza PAs intorno allo 0,9%; nello studio di Grant et al. ⁵¹, condotto su un ampio campione tratto dalla popolazione generale americana, la prevalenza dell'AG senza PAs è risultata dello 0,17%. Una possibile spiegazione del fatto che gli studi di popolazione più recenti riportano più bassi tassi di prevalenza della patologia rispetto a

quelli emersi in studi precedenti può essere ritrovata, oltre che nella maggiore accuratezza metodologica, nell'utilizzo dei nuovi criteri del DSM-IV che legano più fortemente l'AG al DP. L'AG senza PAs sembra quindi rappresentare una patologia estremamente rara non solo nei *settings* clinici, ma anche nella popolazione generale: i più recenti studi epidemiologici e gli studi di rivalutazione clinica delle diagnosi ottenute

Tab. II. Tassi di prevalenza a 12 mesi dell'AG emersi negli studi epidemiologici condotti su campioni di comunità. *Twelve-month prevalence of AG in the community.*

Studio	Campione		Strumento diagnostico	Sistema classificativo di riferimento	Prevalenza (%)		
	N	% soggetti intervistati			% AG no PAs	% AG + DP	% DP
Kessler et al. (1994) ⁴²	9804	82,6	CIDI	DSM-III-R	2,80	n.r.	2,30
Offord et al. (1996) ⁵⁵	13.002	76,5	CIDI	DSM-III-R	1,60	n.r.	1,10
Bijl et al. (1998) ⁴⁴	7076	n.r.	CIDI	DSM-III-R	1,60	n.r.	2,20
Wittchen et al. (1998) ⁴⁵	3021	71,0	CIDI	DSM-IV	4,26	0,61	0,55
Kringlen et al. (2001) ⁴⁶	2066	n.r.	CIDI	DSM-III-R0	3,10	n.r.	2,60
McConnell et al. (2002) ⁵⁶	1242	n.r.	GHQ-28 (fase 1); SCAN; NFCAS-C (fase 2)	ICD-10	0,68	n.r.	2,44
Andrews & Slade (2002) ⁵⁷	13.624	78,1	CIDI 2.0	DSM-IV	1,60	0,90	1,30
Faravelli et al. (2004) ⁵⁸	2500	n.r.	MINI.FPI, <i>rating scales</i>	DSM-IV	0,10	n.r.	1,40
ESEMeD/MHEDEA (2004) ⁴⁸	21425	n.r.	WMH-CIDI	DSM-IV	0,40	n.r.	0,80
Jacobi et al. (2004) ⁵⁹	4181	87,6	M-CIDI	DSM-IV	n.r.	n.r.	2,30
Lepine et al. (2005) ⁴⁹	2894	46,0	WHO-CIDI	DSM-IV	0,60	n.r.	1,20
Pirkola et al. (2005) ⁶⁰	6005	n.r.	CIDI	DSM-IV	1,20	n.r.	1,90
Kessler et al. (2005) ⁵⁰	9282	n.r.	WMH-CIDI	DSM-IV	0,80	n.r.	2,70
Grant et al. (2006) ⁵¹	43.093	81,0	AUDADIS-IV	DSM-IV	0,05	0,60	1,60
Kringlen et al. (2006) ⁵²	1080	n.r.	CIDI	DSM-III-R	1,60	n.r.	1,20
Vicente et al. (2006) ⁵³	2978	n.r.	CIDI	DSM-III-R	6,30	n.r.	0,90

n.r. = non riportato; AG no PAs = agorafobia senza panico; AG + DP = agorafobia con disturbo di panico; DP = disturbo di panico (senza agorafobia).

dagli studi di comunità indicherebbero bassi tassi di prevalenza del disturbo, inferiori all'1%.

Quale sia il modo più corretto di definire e classificare l'AG rimane tutt'oggi un argomento controverso. Recentemente, Andrews & Slade ⁵⁷ hanno ipotizzato l'esistenza di un unico nucleo psicopatologico consistente in un *continuum* che varia dall'AG senza PAs al DP senza AG: si delineerebbe, pertanto, un quadro eterogeneo che va a comprendere pazienti che evitano per il timore di un PA a piena espressione, altri per il timore del sopraggiungere di sintomi tipo panico isolati (vertigini, tachicardia, dispnea ecc.) fino a pazienti che non sono in grado di specificare il sintomo temuto e che non hanno nessuna esperienza di PAs. Lungo questo *continuum*, il nucleo psicopatologico dell'evitamento agorafobico consisterebbe in ogni caso nella paura di "sentirsi improvvisamente inabilitato o a disagio" sia in presenza sia in assenza del DP ⁶⁵. Alla re-intervista clinica dei casi di AG riscontrati nello studio di Sesto Fiorentino, non è risultata nessuna differenza significativa tra soggetti agorafobici con o senza DP sia per quanto concerne la ragione

che sottende l'evitamento (che era rappresentata, nella quasi totalità dei casi, dalla "paura di sentirsi improvvisamente inabilitato"), sia per quanto concerne le caratteristiche cliniche del disturbo ⁶⁶.

Conclusioni

La controversia sulla corretta definizione e classificazione dell'AG rimane ancora aperta. Gli studi epidemiologici condotti nella popolazione generale confermano l'esistenza dell'AG senza precedente storia di PAs, sebbene la prevalenza del disturbo si riduca drasticamente quando le metodologie utilizzate si avvicinano all'approccio clinico. Il tentativo operato nel DSM-IV di risolvere la problematica della relazione tra DP e AG, legando invariabilmente l'AG alla presenza di sintomi di panico, non sembra aver dato i risultati sperati. Una definizione di AG, totalmente indipendente dal DP, sembrerebbe auspicabile per le future classificazioni dei disturbi psichici.

Bibliografia

- 1 World Health Organization (WHO). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: WHO 1992.
- 2 American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual, 4th ed. Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Press 2000.
- 3 Westphal CO. *Die Agoraphobie: eine neuropathische Erscheinung*. Arch Psychiatr Nervenkr 1871;3:138-61.
- 4 Knapp TJ, Schumacher MT. *Westphal's 'Die Agoraphobie'*. Lanham, MD: University Press of America 1988.
- 5 Benedikt M. *Über platzschwindel*. Allgemeine Wiener Medizinische Zeitung 1870;15:488-90.
- 6 Blodgett AN. *A case of agoraphobia*. Boston Medical and Surgical Journal 1887;117:407-10.
- 7 Jones R. *A Case of agoraphobia with remarks upon obsessions*. Lancet 1898;1:568-70.
- 8 Potter LT. *Agoraphobia: a contribution to clinical medicine*. Chicago Medical Journal and Examiner 1882;45:472-5.
- 9 Ruttle R. *Agoraphobia*. BMJ 1889;2:818.
- 10 Mercier C. *Agoraphobia - a remedy*. Lancet 1906;2:990-1.
- 11 Sutherland H. *On "agoraphobia" (so called)*. Journal of Psychological Medicine and Mental Pathology 1877;3:265-9.
- 12 Webber SG. *Agoraphobia*. Boston Medical and Surgical Journal 1872;10:295-6.
- 13 Freud S. *Obsessions and phobias: their psychical mechanisms and their aetiology*. In: Rieff P, editor. *Sigmund Freud: early psychoanalytic writings*. New York: Collier Books 1963, pp. 81-90.
- 14 Freud S. *Anxiety and instinctual life*. In: Strachey J, editor. *The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud, Volume XXII*. London: Hogarth Press and the Institute of Psychoanalysis 1964, pp. 81-111.
- 15 American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1952.
- 16 American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-II*. 2nd edn. Washington, DC: American Psychiatric Press 1968.
- 17 American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III*. 3rd edn. Washington, DC: American Psychiatric Press 1980.
- 18 American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III-R*. Revised 3rd edn. Washington, DC: American Psychiatric Press 1987.
- 19 Klein DF. *Anxiety reconceptualized*. In: Klein DF, editor. *Anxiety*. Basel: Karger 1987, pp. 1-35.
- 20 Di Nardo PA, O'Brien GT, Barlow DH, Waddell MT, Blanchard EB. *Reliability of DSM-III anxiety disorder categories using a new structured interview*. Arch Gen Psychiatry 1983;40:1070-4.
- 21 Thyer BA, Parrish RT, Curtis GC, Nesse RM, Cameron OG. *Ages of onset of DSM-III anxiety disorders*. Compr Psychiatry 1985;26:113-22.
- 22 Argyle N, Roth M. *The relationship of panic attacks to anxiety states and depression*. In: Shagass C, editor. *Abstract of the World Congress of Biological Psychiatry*. New York: Elsevier 1986, pp. 460-5.
- 23 Breier A, Charney DS, Heninger GR. *Agoraphobia with panic attacks. Development, diagnostic stability, and course of illness*. Arch Gen Psychiatry 1986;43:1029-36.
- 24 Noyes JR, Crowe RR, Harris EL, Hamra BJ, McChesney CM, Chaudhry DR. *Relationship between panic disorder and agoraphobia. A family study*. Arch Gen Psychiatry 1986;43:227-32.
- 25 Pollard CA, Bronson SS, Kenney MR. *Prevalence of agoraphobia without panic in clinical settings*. Am J Psychiatry 1989;146:559.
- 26 Massion AO, Warshaw MG, Keller MB. *Quality of life and psychiatric morbidity in panic disorder and generalized anxiety disorder*. Am J Psychiatry 1993;150:600-7.
- 27 Dyck IR, Phillips KA, Warshaw MG, Dolan RT, Shea MT, Stout RL, et al. *Patterns of personality pathology in patients with generalized anxiety disorder, panic disorder with and without agoraphobia, and social phobia*. J Personal Disord 2001;15:60-71.
- 28 Yonkers KA, Bruce SE, Dyck IR, Keller MB. *Chronicity, relapse and illness-course of panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder: findings in men and women from 8 years of follow-up*. Depress Anxiety 2003;17:173-9.
- 29 Thompson AH, Bland RC, Orn HT. *Relationship and chronology of depression, agoraphobia, and panic disorder in the general population*. J Nerv Ment Dis 1989;77:456-63.
- 30 Eaton WW, Keyl PM. *Risk factors for the onset of Diagnostic Interview Schedule/DSM III Agoraphobia in a prospective, population-based study*. Arch Gen Psychiatry 1990;47:819-24.
- 31 American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*. 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Press 1994.
- 32 Weissman MM, Leaf PJ, Blazer DG, Boyd JH, Florio L. *The relationship between panic disorder and agoraphobia: an epidemiologic perspective*. Psychopharmacol Bull 1986;22:787-91.
- 33 Pollard CA, Gibson Henderson J. *Prevalence of agoraphobia: some confirmatory data*. Psychol Rep 1987;60:1305.
- 34 Bland RC, Orn H, Newman SC. *Lifetime prevalence of psychiatric disorders in Edmonton*. Acta Psychiatr Scand 1988;77:24-32.
- 35 Faravelli C, Guerrini Degl'Innocenti B, Giardinelli L. *Epidemiology of anxiety disorders in Florence*. Acta Psychiatr Scand 1989;79:308-12.
- 36 Joyce PR, Bushnell JA, Oakley-Browne MA, Wells E, Hornblow AR. *The epidemiology of panic symptomatology and agoraphobic avoidance*. Compr Psychiatry 1989;30:303-12.
- 37 Wittchen HU, Essau CA, von Zerssen D, Krieg JC, Zaudig M. *Lifetime and six-month prevalence of mental disorders in the Munich Follow-Up Study*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1992;241:247-58.
- 38 Línal E, Stefánsson JG. *The lifetime prevalence of anxiety disorders in Iceland as estimated by the US National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule*. Acta Psychiatr Scand 1993;88:29-34.
- 39 Degonda M, Angst J. *The Zurich study. XX. Social phobia and agoraphobia*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1993;243:95-102.
- 40 Dick CL, Sowa B, Bland RC, Newman SC. *Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Phobic disorders*. Acta Psychiatr Scand Suppl 1994;376:36-44.

- 41 Dick CL, Bland RC, Newman SC. *Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. Panic disorder*. Acta Psychiatr Scand Suppl 1994;376:45-53.
- 42 Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. *Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey*. Arch Gen Psychiatry 1994;51:8-19.
- 43 Magee WJ, Eaton WW, Wittchen HU, McGonagle K, Kessler R. *Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey*. Arch Gen Psychiatry 1996;53:159-68.
- 44 Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G. *Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)*. Soc Psychiatry Epidemiol 1998;33:587-95.
- 45 Wittchen HU, Reed V, Kessler RC. *The relationship of agoraphobia and panic in a community sample of adolescents and young adults*. Arch Gen Psychiatry 1998;55:1017-24.
- 46 Kringlen E, Torgersen S, Cramer B. *A Norwegian psychiatric epidemiological study*. Am J Psychiatry 2001;158:1091-98.
- 47 Faravelli C, Abrardi L, Bartolozzi D, Cecchi C, Cosci F, D'Adamo D, et al. *The Sesto Fiorentino Study: background, methods and preliminary results*. Psychoter Psychosom 2004;73:216-25.
- 48 Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. *Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project*. Acta Psychiatr Scand Suppl 2004;420:21-7.
- 49 Lepine JP, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Negre-Pages L, Nachbaur G, et al. *Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population*. Encephale 2005;31:182-94.
- 50 Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. *Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication*. Arch Gen Psychiatry 2005;62:593-602.
- 51 Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Goldstein RB, Smith S, et al. *The epidemiology of DSM-IV panic disorder and agoraphobia in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and related conditions*. J Clin Psychiatry 2006;67:363-74.
- 52 Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. *Mental illness in a rural area: a Norwegian psychiatric epidemiological study*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2006;41:713-9.
- 53 Vicente B, Kohn R, Riseco P, Saldivia S, Levav I, Torres S. *Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R disorders in the Chile Psychiatric Prevalence Study*. Am J Psychiatry 2006;163:1362-70.
- 54 Kadri N, Agoub M, El Gnaoui S, Berrada S, Moussaoui D. *Prevalence of anxiety disorders: a population-based epidemiological study in metropolitan area of Casablanca, Morocco*. Ann Gen Psychiatry 2007;6:1-6.
- 55 Offord DR, Boyle MH, Campbell D, Goering P, Lin E, Wong M, et al. *One-year prevalence of psychiatric disorder in Ontarians 15 to 64 years of age*. Can J Psychiatry 1996;41:559-63.
- 56 McConnell P, Bebbington P, McClelland R, Gillespie K, Houghton S. *Prevalence of psychiatric disorder and the need for psychiatric care in Northern Ireland*. BJP 2002;181:214-9.
- 57 Andrews G, Slade T. *Agoraphobia without a history of panic disorder may be part of the panic disorder syndrome*. J Nerv Ment Dis 2002;190:624-30.
- 58 Faravelli C, Abrardi L, Bartolozzi D, Cecchi C, Cosci F, D'Adamo D, et al. *The Sesto Fiorentino Study: point and one year prevalence of psychiatric disorders in an Italian community sample using clinical interviewers*. Psychoter Psychosom 2004;73:226-34.
- 59 Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, Höfler M, Pfister H, Müller N, et al. *Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German health Interview and Examination Survey GHS*. Psychol Med 2004;34:597-611.
- 60 Pirkola S, Isometsä E, Suvisaari J, Aro H, Joukamaa M, Poikolainen K, et al. *DSM-IV mood-, anxiety-, and alcohol use disorders and their comorbidity in the Finnish general population. Results from the Health 2000 Study*. Soc Psychiatry Epidemiol 2005;40:1-10.
- 61 Cohen P, Cohen J. *The clinicians' illusion*. Arch Gen Psychiatry 1984;41:11778-92.
- 62 Klerman GL. *Diagnosis of psychiatric disorders in epidemiologic field studies*. Arch Gen Psychiatry 1985;42:723-4.
- 63 Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J, et al. *The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures*. Arch Gen Psychiatry 1988;45:1069-77.
- 64 Horwath E, Lish JD, Johnson J, Hornig CD, Weissman MM. *Agoraphobia without panic: clinical reappraisal of an epidemiologic finding*. Am J Psychiatry 1993;150:1496-501.
- 65 Bienvenu OJ, Onyike CU, Stein MB, Chen LS, Samuels J, Nestadt G, et al. *Agoraphobia in adults: incidence and longitudinal relationship with panic*. Br J Psychiatry 2006;188:432-8.
- 66 Faravelli C, Cosci F, Rotella F, Faravelli L, Catena Dell'Osso M. *Agoraphobia between panic and phobias: clinical epidemiology from the Sesto Fiorentino Study*. Compr Psychiatry 2008; in press.