

I Disturbi d'Ansia

Carlo Marchesi

Dipartimento di Neuroscienze

Sezione di Psichiatria

Università di Parma

carlo.marchesi@unipr.it

Disturbi Psichici nella popolazione generale: 18-54 anni-prevalenza ad un anno

DISTURBI D'ANSIA	13.3%
Fobie	8.0%
Disturbo Ansia Generalizzata	2.8%
Disturbo di Panico	1.7%
Disturbo Ossessivo-Compulsivo	2.4%
DISTURBI MENTALI	20.9%

(Narrow et al, Arch Gen Psychiatry 2002; 59: 115-123)

Panic disorder

Peter P Roy-Byrne, Michelle G Craske, Murray B Stein

Panic disorder is a common mental disorder that affects up to 5% of the population at some point in life. It is often disabling, especially when complicated by agoraphobia, and is associated with substantial functional morbidity and reduced quality of life. The disorder is also costly for individuals and society, as shown by increased use of health care, absenteeism, and reduced workplace productivity. Some physical illnesses (eg, asthma) commonly occur with panic disorder, and certain lifestyle factors (eg, smoking) increase the risk for the disorder, but causal pathways are still unclear. Genetic and early experiential susceptibility factors also exist, but their exact nature and pathophysiological mechanisms remain unknown. Despite an imprecise, although increased, understanding of cause, strong evidence supports the use of several effective treatments (eg, pharmacological, cognitive-behavioural). The adaptation and dissemination of these treatments to the frontlines of medical-care delivery should be urgent goals for the public-health community.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

N ENGL J MED 354;22 WWW.NEJM.ORG JUNE 1, 2006

CLINICAL PRACTICE

Panic Disorder

Wayne J. Katon, M.D.

This Journal feature begins with a case vignette highlighting a common clinical problem. Evidence supporting various strategies is then presented, followed by a review of formal guidelines, when they exist. The article ends with the author's clinical recommendations.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

N ENGL J MED 350;3 WWW.NEJM.ORG JANUARY 15, 2004

CLINICAL PRACTICE

Obsessive–Compulsive Disorder

Michael A. Jenike, M.D.

This Journal feature begins with a case vignette highlighting a common clinical problem. Evidence supporting various strategies is then presented, followed by a review of formal guidelines, when they exist. The article ends with the author's clinical recommendations.

Attacco di Panico (DSM-IV)

Un periodo preciso di intensa paura o disagio, durante il quale 4 (o più) dei seguenti sintomi si sono sviluppati improvvisamente ed hanno raggiunto il picco nel giro di 10 minuti:

- 1) palpitazioni, cardiopalmo, o tachicardia
- 2) sudorazione
- 3) tremori fini o a grandi scosse
- 4) dispnea o sensazione di soffocamento
- 5) sensazione di asfissia
- 6) dolore o fastidio al petto
- 7) nausea o disturbi addominali
- 8) sensazioni di sbandamento, di instabilità, di testa leggera o di svenimento
- 9) derealizzazione (sensazione di irrealtà) o depersonalizzazione (essere distaccati da sé stessi)
- 10) paura di perdere il controllo o di impazzire
- 11) paura di morire
- 12) parestesie (sensazioni di torpore o di formicolio)
- 13) brividi o vampate di calore.

Disturbo di Panico (DSM-IV)

Entrambi 1) e 2):

- 1) **attacchi di panico inaspettati ricorrenti**
- 2) **almeno uno degli attacchi è stato seguito per 1 mese (o più) da uno (o più) dei seguenti sintomi:**
 - a) preoccupazione persistente di avere altri attacchi
 - b) preoccupazione a proposito delle implicazioni dell'attacco o delle sue conseguenze (per es., perdere il controllo, avere un attacco cardiaco, "impazzire")
 - c) significativa alterazione del comportamento correlata agli attacchi.

Disturbo di Panico

- prevalenza nella vita: 1.6-2.2%
- 2 volte più frequente nelle donne
- rischio 8 volte maggiore nei familiari di 1° grado
- esordio: 3° decade di vita
- Agorafobia → 30-50%
- Depressione Maggiore → 50-60% (in 1/3 precede il Panico)
- Abuso di alcool

(APA 1998)

Agorafobia

- A. Ansia relativa all'essere in luoghi o situazioni dai quali sarebbe difficile (o imbarazzante) allontanarsi, o nei quali potrebbe non essere disponibile aiuto nel caso di un Attacco di Panico inaspettato o sensibile alla situazione, o di sintomi tipo panico.
- B. Le situazioni vengono evitate (per es., gli spostamenti vengono ridotti), oppure sopportate con molto disagio o con l'ansia di avere un Attacco di Panico o sintomi tipo panico, o viene richiesta la presenza di un compagno.

Disturbo di Panico

Decorso

- dopo 4-6 anni dal trattamento:
 - 30% benessere
 - 40-50% meglio ma con sintomi
 - 20-30% nessun miglioramento o peggiorati

(Weissman et al, 1997)

- dopo 20 anni:
 - 50% senza attacchi
 - 30% senza agorafobia e depressione
 - 10% senza attacchi, depressione e compromissione sociale

(Keller e Baker, 1992)

Prevalenza Disturbi Psichici

	Comunità	MG	Ospedale
	%	%	%
Tutti i Disturbi	16	21-26	30-60
Depressione Maggiore	2-6	5-14	> 15
Disturbo Panico	1	11	-

(Academy of Psychosomatic Medicine, 1999)

Disturbo di Panico e Servizi di Emergenza

- visite al PS $> 4 \rightarrow 3$ volte più probabile il DP
- chiamate al 911 $> 2 \rightarrow 2$ volte più probabile il DP
 $> 10 \rightarrow 5$ volte più probabile il DP

(Zane et al, 2003)

Durante il peggior AP $\rightarrow 31\%$ PS

8% ambulanza

17% amici o familiari

12% MMG (palpitazioni pericolose per la vita)

7% psichiatra (prevedibilità degli attacchi)

5% psicologo

9% auto-trattamento

(Katerndahl, 2002)

Disturbo di Panico, PS e Medico di MG

Perché il paziente con DP si rivolge al PS ?
Perché non è disponibile il MMG ?



Utilizzo improprio del PS

- associato positivamente con ansia e depressione
 - non associato con condizione cronica
 - n° visite al MMG 2 volte maggiore
- n° di chiamate urgenti al MMG 10 volte maggiore

(Martin et al, 2002)

Disturbi psichici in Medicina d'Urgenza a PR

Pazienti arruolati 556

	ED ward	
Mental disorders	n.	%
No Disorder	309	55.6
All Disorders	247	44.4
Anxiety Disorders	121	21.7
Generalized Anxiety Disorder	62	11.1
Panic Disorder	52	9.3
Mood Disorders	57	10.2
Major Depression	35	6.3
Dysthymia	21	3.8
Adjustment Disorders	54	9.7

(Marchesi et al., Stress Health 2001; 17: 47-53)

Disturbi psichici in Medicina d'Urgenza a PR

Pazienti arruolati 556

Diagnoses at discharge		
ICD-9 Diagnostic Category	ED ward	
	n.	%
Injuries and adverse effects	146	26.3
Signs, symptoms and ill-defined conditions	127	22.8
Mental Diseases	23	4.1
Psychiatric consultation	32	5.7

(Marchesi et al., Stress Health 2001; 17: 47-53)

Pazienti ricoverati in MU a Parma

Follow-up a 1 anno

200 pazienti ricoverati in MU

Disturbi Depressivi o Ansiosi

	No	Si
Spediti per posta HADS e DUSOI	100	100
Questionari ritornati	80	85

Ricoveri nell'anno successivo
desunti dal database H e
dalle informazioni del paziente

Disturbi psichici in Ospedale

Follow-up a un anno di pazienti ricoverati in MU a PR

DISORDERS	None	Depressive	Anxiety
	n. 80	n. 37	n. 48
Patients re-admitted			
ED ward ^a	2 : 2.5%	8 ; 21.6%	6 ; 12.5%
All other wards	17 ; 21.3%	9 ; 24.3%	8 ; 16.7%
Number of re-admissions per person			
ED ward ^b	0.02±0.16	0.24±0.49	0.17±0.48
All other wards	0.38±0.82	0.38±0.76	0.17±0.38

^a χ^2 : 11.1; df=2; p=0.004

^b F: 5.2; df=2, 162; p=0.006 (Depressive, Anxiety Disorders > No Disorders)

(Marchesi et al., Int J Psychiat Med 2001;31:265-275)

I pazienti ansiosi

rispetto alla popolazione generale :

- sono responsabili del 6-12% delle visite ambulatoriali
- si rivolgono al Pronto Soccorso 10 volte più spesso
- il 70% viene visitato da almeno 10 medici prima della diagnosi corretta

(Katon e Schulber, 1992; Johnson et al., 1992)

Disturbo di Panico (DP)

Attacchi di Panico:

- n° di sintomi 8.8 ± 2.6
- n° di sintomi somatici 6.3 ± 2.8

(Roy-Byrne et al, 1999)

Tra i sintomi somatici più frequenti:
dolore toracico , palpitazioni

(Zaubler e Katon, 1998)

Dolore Toracico

- nella MG, 80-90% dei pazienti con dolore toracico → accertamenti negativi
- Angiografia nei pazienti con dolore toracico → 10-30% nessun segno di coronaropatia
- Ad un anno dall'angiografia (negativa) → 50% dei pazienti presentano un dolore toracico debilitante
- 16-20% dei pazienti con dolore toracico che si rivolgono al PS hanno un DP
- 40-60% dei pazienti con dolore toracico e angiografia negativa hanno un DP

Dolore toracico atipico e DP

Dolore tipico :

1. Retrosternale
2. Da sforzo
3. Passa col riposo o con la nitroglicerina

Dolore atipico quando non sono presenti tutte le caratteristiche → DP 46% dei pazienti (223/486)

Nei coronaropatici dolore **atipico** vs tipico → DP 41% vs 0%

(Huffman e Pollack, 2003)

Dolore Toracico e DP

In un paziente con dolore toracico il
DP è probabile se:

1. dolore atipico
2. giovane età
3. sesso femminile
4. assenza di coronaropatia
5. punteggi elevati ad un test per l'ansia

(Huffman e Pollack, Psychosomatics 2003; 44: 222-236)

Palpitazioni e DP

- nella MG, 16% dei pazienti lamentano palpitazioni
(Zaubler e Katon, 1998)
- DP responsabile di palpitazione nel 20% dei pazienti
(Barsky et al, 1994)
- 190 pazienti con palpitazioni: causa → cardiaca 43%,
psichiatrica 31%, miscellanea 10%, ignota 16%
(Weber e Kapoor, 1995)

Come trattare il Disturbo di Panico

Linee guida

Treatment of Panic Disorder	References
American Psychiatric Association	Am J Psychiatry 1998; 155(suppl may):1-34
Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists	Aust N Z J Psychiatry 2003; 37: 641-656
World Council of Anxiety	CNS Spectr 2003; 8 (suppl 1): 17-30
National Institute of Clinical Excellence 2004	available on web site: www.nice.org.uk
British Association for Psychopharmacology	J Psychopharmacology 2005; 19: 567-596
Canadian Psychiatric Association	Can J Psychiatry 2006; 51 (suppl 2): 9S-91S
Pharmacological treatment of Panic Disorder	
International Consensus Group on Depression and Anxiety	J Clin Psychiatry 1998; 59 (suppl 8): 47-54
World Federation of Societies of Biological Psychiatry	World J Biol Psychiatry 2008; 9: 248-312

Disturbo di Panico

Obiettivi del trattamento

1. Ridurre la frequenza e l'intensità degli attacchi;
2. Ridurre l'ansia anticipatoria;
3. Ridurre l'evitamento fobico
4. Trattare la depressione

Disturbo di Panico

Opzioni terapeutiche

1. Psicofarmaci: antidepressivi, ansiolitici
2. Psicoterapia cognitivo-comportamentale

**Efficacia pressoché sovrapponibile
dei due trattamenti**

Elevata risposta al placebo:
nei clinical trials, risposta al placebo=30-70%

(APA 1998)

Disturbo di Panico: opzioni terapeutiche

	Pharmacotherapy	CBT
Side-effects	++	0
Rapid onset of action	++ *	+
Efficacy on more severe panic attacks and anticipatory anxiety	++	+
Efficacy on phobic avoidance	+	++
Efficacy on severe depression	++ §	+
Persistence of effect after stopping treatment	0	+
Use in primary care setting	++	0
Used by experienced therapist	+	++
Need to perform “homework” or to confront feared situations	0	++

Particularly benzodiazepines * or antidepressants §

Disturbo di Panico

Opzioni terapeutiche

Psicofarmaci

AD → vantaggi: assenza sedazione, assuefazione, dipendenza;
→ svantaggi: latenza effetto (2-3 settimane); panic-like symptoms

BDZ → vantaggi : rapida comparsa effetto;
→ svantaggi: sedazione, assuefazione, dipendenza

(APA 1998)

Disturbo di Panico

Opzioni terapeutiche: gli antidepressivi

SSRI* da preferire ai TCA per effetti collaterali:**

- < effetti anti-Ach e cardiovascolari, sedazione, aumento di peso
- > ansia, agitazione, insonnia, effetti sessuali, nausea, cefalea
- > potenza → n° limitato di pastiglie, monosomministrazione

* fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram

** imipramina, clorimipramina

Disturbo di Panico

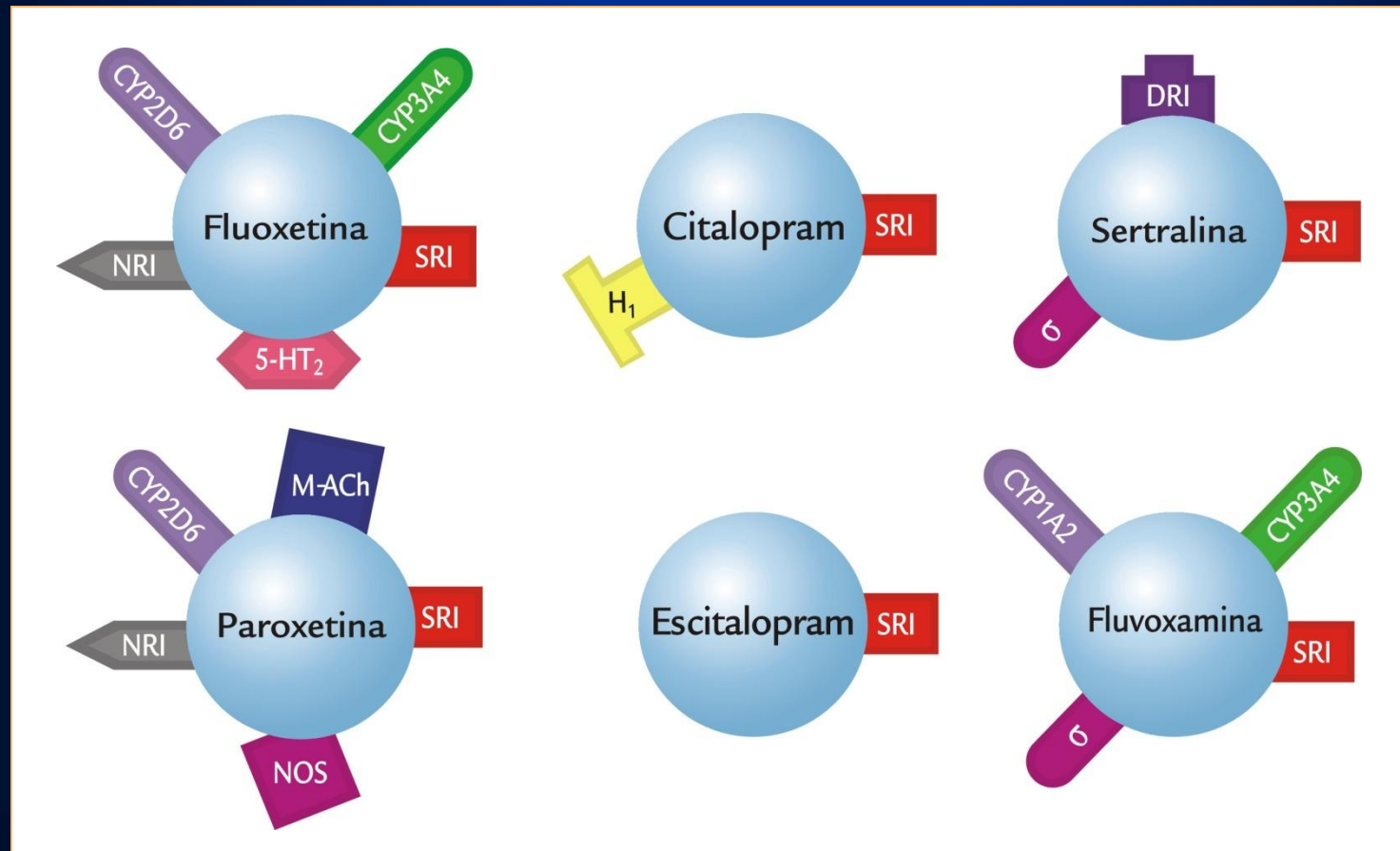
Opzioni terapeutiche: il dosaggio

SSRI	dose iniziale	terapeutica
Fluoxetina	10mg/die	20-40mg/die
Fluvoxamina	50	150-300
Paroxetina	10	20-40
Sertralina	25	50-150
Citalopram	10	20-40

BDZ (3 somministrazioni/die)

Alprazolam	4-8mg/die
Lorazepam	7
Clonazepam	1-2
Diazepam	5-40

Profilo farmacodinamico e farmacocinetico degli SSRI



Disturbo di Panico

Opzioni terapeutiche: il dosaggio

	Starting dose	Therapeutic dose	
	mg/day		
Citalopram	10	20-60	Once a day
Escitalopram	5	10-30	Once a day
Fluoxetine	10	20-60	Once a day
Fluvoxamine	25	100-300	Bis intra day
Paroxetine	10	20-60	Once a day
Sertaline	25	50-200	Once a day
Clomipramine	25	75-250	Once a day
Imipramine	25	75-300	Once a day
Alprazolam	0.75	2-9	Three times a day
Clonazepam	0.75	1.5-4.5	Three times a day
Lorazepam	1	2-7.5	Three times a day

Disturbo di Panico

Opzioni terapeutiche: il dosaggio

	citalopram	escitalopram	fluoxetina	fluvoxamina	paroxetina	sertraline
Anticholinergic effects	0	0	0/+	0	0/+	0
Sedation	0/+	0	0	0/+	0/+	0
Insomnia	0/+	+	+	0/+	+	+
Orthostatic hypotension	0	0	0	0	0	0
Hyperstimulation	+	+	++	+	++	+
Nausea,	+	+	+	+	+	+
Weight gain	0/+	0	0	0	+	0/+
Sexual dysfunction	+	+	+	+	++	+
Discontinuation symptoms	+	+	0/+	+	++	+
Cardiovascular effects	0	0	0	0	0	0
Safety in overdose	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+
Half-life (longer than 24 h)	+	+	+++	0	0	+
Inhibition cytochrome P450	0/+	0/+	++	++	+	0/+

Disturbo di Panico

Opzioni terapeutiche

Durata del trattamento

SSRI

- associare sol per le prime settimane BDZ
- risposta 8-12 settimane
- mantenerli per almeno un anno dopo la risposta

Disturbo di Panico

Opzioni terapeutiche

Psicoterapia cognitivo-comportamentale

- **Psicoeducazione** → informazione
- **Monitoraggio costante dei sintomi** → relazione con stimoli causali
- **Tecniche di respirazione** → controllo dei sintomi
- **Ristrutturazione cognitiva** → controllare il timore delle conseguenze dei sintomi
- **Esposizione alle situazioni temute**
- **Esercizi da ripetere a casa**

Disturbo di Panico

Opzioni terapeutiche

Psicoterapia

CBT → **vantaggi**: assenza degli effetti indesiderati dei farmaci
→ **svantaggi**: 10-30% dei pazienti non sono in grado di fare gli esercizi a casa o di esporsi alle situazioni temute
non è sempre reperibile un terapeuta

Frequenza → sedute settimanali

Durata trattamento

→ risposta 12-16 settimane

→ poi ridurre le sedute fino a sospenderle dopo diversi mesi

Disturbo di Panico

I β -bloccanti

Propanololo vs diazepam: miglioramento 7/21 vs 18/21

(Noyes et al, 1984)

Propanololo vs alprazolam vs placebo:

nessun attacco → alprazolam 75%

→ propanololo 37%

→ 43% placebo

(Munjack et al, 1989)

Propanololo vs alprazolam: alprazolam azione più rapida

(Ravari et al, 1991)

Alprazolam+Propanololo: aumento di efficacia

(Shehi e Patterson, 1984)

(APA 1998)

Disturbo di Panico

I β -bloccanti

I β -bloccanti, utilizzati in monoterapia, non appaiono efficaci nel ridurre gli attacchi di panico e i sintomi fobici

(APA 1998)

I β -bloccanti dovrebbero essere considerati un provvedimento terapeutico inefficace nel DP

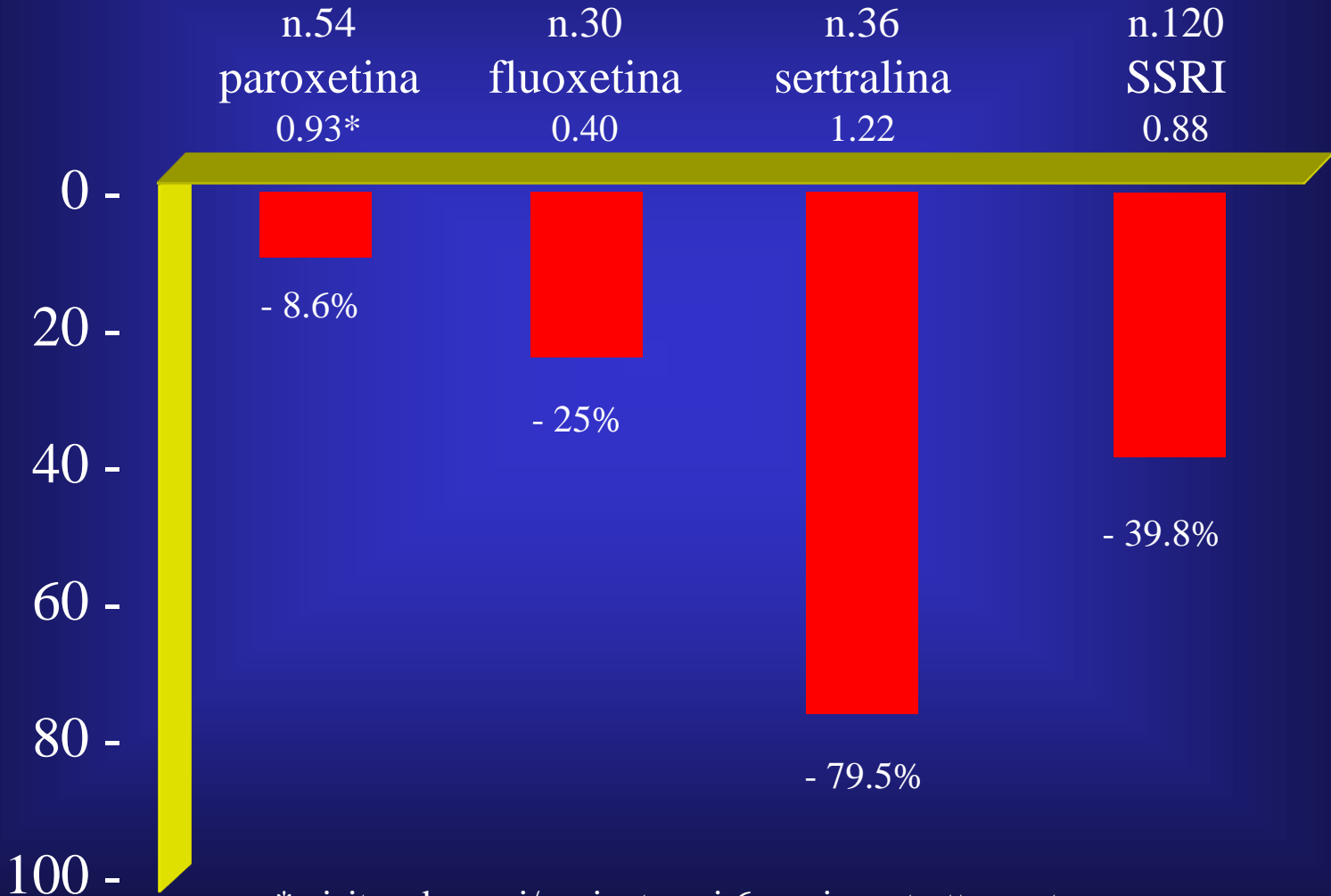
(Ballenger et al, 1998)

Benzodiazepine

- efficacia ---> ansia, agitazione, insonnia
- attività recettoriale ---> GABA_A
- emivita ---> 3-100 h
- potenza ---> 0.125-30 mg
- metabolismo ---> epatico e non
- latenza d'azione ---> 10-40 min
- assuefazione
- astinenza

Disturbo di Panico

Riduzione visite in PS ed esami diagnostici



* visite ed esami/paziente nei 6 mesi pre-trattamento

(Roy-Byrne et al, 2001)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

N ENGL J MED 350;3 WWW.NEJM.ORG JANUARY 15, 2004

CLINICAL PRACTICE

Obsessive–Compulsive Disorder

Michael A. Jenike, M.D.

This Journal feature begins with a case vignette highlighting a common clinical problem. Evidence supporting various strategies is then presented, followed by a review of formal guidelines, when they exist. The article ends with the author's clinical recommendations.

Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DSM-IV)

```
graph TD; A[Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DSM-IV)] --> B[Ossessioni]; A --> C[Compulsioni];
```

Ossessioni

1. idee, pensieri, impulsi o immagini, ricorrenti o persistenti, che vengono esperiti come intrusivi e privi di senso;
2. il soggetto tenta di ignorare o di sopprimere questi pensieri o impulsi o di neutralizzarli con qualche altro pensiero o azione;
3. il soggetto li riconosce come prodotto della sua mente;
4. se è presente un altro Disturbo di Asse I, il contenuto dell'ossessione non è collegato ad esso.

Compulsioni

1. Comportamenti ripetitivi, finalizzati e intenzionali messi in atto in risposta ad una ossessione, o secondo certe regole, o in maniera stereotipata;
2. hanno lo scopo di neutralizzare o prevenire qualche situazione temuta; non sono connesse in modo realistico a ciò che dovrebbero prevenire o sono chiaramente eccessivi;
3. il soggetto li riconosce come eccessivi o irragionevoli.

Sono causa di un marcato disagio, costituiscono una notevole perdita di tempo (più di un'ora/die), o interferiscono significativamente con la normale attività del soggetto

Caratteri differenziali tra idea ossessiva e idea prevalente.

IDEA OSSESSIVA

vissuta come estranea alla personalità

non ha rapporti diretti con l'affettività

non viene accettata dal paziente (“psichismo di difesa”)

criticata come assurda

limita l'espressione della personalità

IDEA PREVALENTE

vissuta come parte integrante della personalità

sostenuta da un fondo affettivo intenso

viene accettata anche se spiacevole

criticabile, ma non ritenuta assurda

talora connessa ad attività creative

Editorial

As the American Psychiatric Association committees begin formal work on DSM-V, we welcome brief editorials on issues that should be considered in its formulation.

Issues for DSM-V: How Should Obsessive-Compulsive and Related Disorders Be Classified?

Am J Psychiatry 164:9, September 2007

There is insufficient consensus at present to decide whether or not OCD should be removed from the supraordinate category of anxiety disorders. An important research question is whether anxiety is a core phenomenon of OCD or just a consequence of obsessions and compulsions.

DOC

Approccio classico

- ansia è la componente centrale



Classificato tra i Disturbi d'Ansia nel DSM-IV

Ma il ruolo dell'ansia nella formazione dei sintomi è lungi dall'essere chiarita

(McKay et al. *Clin Psychol Rev* 2004; 24: 283-313)

DOC

Thought-Action-Fusion



Pazienti DOC credono che :

- pensare un evento negativo lo possa far accadere
- pensare un evento “catastrofico” equivalga, in senso etico, a compierlo

(Amir et al. *Behav Res Ther* 2001; 39: 765-776)

Reasons Given by Experts for Removing or Maintaining OCD Under the Anxiety Disorders Category in DSM-V (N=186)

Expert View and Reason	Frequency	Percent
OCD should be <u>removed from anxiety disorders category</u> ^a	115	61.5
The key features of OCD are obsessions and compulsions	93	80.9
Some patients do not experience pathological anxiety	66	57.4
Anxiety is a by-product of OCD	56	48.7
ICD-10 has already put OCD in a separate category	31	27.0
Anxiety is not in the current DSM-IV-TR criteria	14	12.2
OCD should <u>remain with anxiety disorders category</u> ^b	71	38
OCD and other anxiety disorders respond to similar treatments	48	67.6
OCD co-occurs with other anxiety disorders	37	52.1
All patients experience pathological anxiety	31	43.7
Anxiety is the core problem (obsessions and compulsions are by-products)	31	43.7

DOC

Caratteristiche cognitive

- **alterazione attenzione e vigilanza:** aumentate per parole a contenuto di “contaminazione”; ricordano maggiormente le parole a contenuto negativo e le dimenticano più difficilmente;
- **incapacità di inibire o spostare l’attenzione** da pensieri o azioni che creano disagio ad altri più piacevoli;
 - **alterazioni delle strategie organizzative**
- **rallentamento psicomotorio**, conseguente al deficit delle strategie esecutive e dell’attenzione e al dubbio nelle decisioni.

(Chamberlain et al, *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 399-419;
Aouizerate et al. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 195-221)

Disturbi dello Spetto Ossessivo

DOC → Tricotillomania: 3%

Dismorfofobia: 8-12%

Ipocondria: 13%

Sindrome di Tourette: 2-7% adulti

15% bambini

Tricotillomania: DOC 13-15%

Dismorfofobia: DOC 30%

Ipocondria: DOC 10%

Sindrome di Tourette: sintomi ossessivi 30-60%

(Aouizerate et al. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 195-221)

Disturbi dello Spetto Ossessivo

1. Disturbo del Controllo degli Impulsi
(gioco d'azzardo, cleptomania, tricotillomania, auto-lesionismo, comportamenti sessuali compulsivi)
2. Dismorfofobia
3. Ipocondria
4. Anoressia Nervosa
5. Sindrome di Tourette
6. Corea di Sydenham
7. Corea di Huntington

(Micallef and Blin. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 191-207)

Editorial

As the American Psychiatric Association committees begin formal work on DSM-V, we welcome brief editorials on issues that should be considered in its formulation.

Issues for DSM-V: How Should Obsessive-Compulsive and Related Disorders Be Classified?

Am J Psychiatry 164:9, September 2007

The survey also revealed that if a new OCD spectrum disorders category is created, the expert consensus is to keep it narrow and only include body dysmorphic disorder (72% agree), trichotillomania (70% agree), and possibly tic disorders (61% agree) and hypochondriasis (57% agree). There was mixed support (45% agree) for the inclusion of obsessive-compulsive personality disorder. A majority of experts disagreed with the inclusion of other disorders classified elsewhere in DSM-IV-TR (see the data supplement).

Disturbo Ossessivo-Compulsivo di Personalità (DSM-IV)

Un quadro pervasivo di preoccupazione per l'ordine, perfezionismo, e controllo mentale e interpersonale, a spese di flessibilità, apertura ed efficienza, che compare entro la prima età adulta ed è presente in una varietà di contesti, come indicato da quattro (o più) dei seguenti elementi:

- 1) attenzione per i dettagli, le regole, le liste, l'ordine, l'organizzazione o gli schemi, al punto che va perduto lo scopo principale dell'attività;
- 2) mostra un perfezionismo che interferisce con il completamento dei compiti;
- 3) eccessiva dedizione al lavoro e alla produttività, fino all'esclusione delle attività di svago e delle amicizie;
- 4) esageratamente coscienzioso, scrupoloso, inflessibile in tema di moralità, etica o valori;
- 5) è incapace di gettare via oggetti consumati o di nessun valore, anche quando non hanno alcun significato affettivo
- 6) è riluttante a delegare compiti o a lavorare con altri, a meno che non si sottomettano esattamente al suo modo di fare le cose
- 7) adotta una modalità di spesa improntata all'avarizia, sia per sé che per gli altri; il denaro è visto come qualcosa da accumulare in vista di catastrofi future
- 8) manifesta rigidità e testardaggine.

DOC

1. **Prevalenza** life-time: 2-3%
2. Età media di **esordio**: ~ 20 anni
3. Rapporto **maschio-femmina**: 1-1.5
4. **Sottotipi**: contaminazione/lavaggio; controllo; collezione; simmetria/ordine;
5. **Decorso**: tendenzialmente cronico con fluttuazione di intensità dei sintomi (tipicamente alcuni persistono anche dopo un trattamento efficace);
6. Intervallo tra esordio dei sintomi e **diagnosi corretta**: 9 anni (prima della diagnosi consultati mediamente 3-4 medici);
7. Richiedono più spesso un **trattamento medico** (20% dei pazienti a visita dermatologica);
8. Tempo tra esordio sintomi ed inizio **trattamento adeguato**: 17 anni

(Jenike, *Lancet* 2004;350:259-256; Aouizerate et al. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 195-221
Chamberlain et al, *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 399-419)

DOC

Basi genetiche

- Prevalenza DOC → 1.9-2.7% nella popolazione generale
 - 10-11% nei familiari di I grado
 - 25-30% nei familiari di bambini DOC
- Tasso di concordanza → 67% monozigoti
 - 31% dizigoti

candidato → polimorfismo regione che codifica:

- trasportatore 5HT
- recettori 5HT
- recettori D₄

(Aouizerate et al. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 195-221
Chamberlain et al, *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 399-419)

DOC

Comorbilità life-time

1. Depressione Maggiore: 67%
2. Fobia semplice 22%
3. Fobia Sociale 18%
4. Disturbo di Panico 12%
5. DCA 17%
6. Abuso o dipendenza da alcool 14%

(Aouizerate et al. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 195-221)

DOC

Alterazioni neuro-funzionali

1. Nell'animale, l'attivazione della corteccia pre-frontali e del caudato si associa a comportamenti ripetitivi indotti da agonisti DA;
2. nell'uomo, lesioni traumatiche corteccia orbito-frontale determina la comparsa di DOC, in assenza di pregressi sintomi;
3. sintomi ossessivo-compulsivi come manifestazione dei PANDAS o di patologie determinate da compromissione dei gangli della base ;
4. modificazione dell'attività pre-frontale e sottocorticale indotta dal trattamento.

PANDAS

(**P**ediatric **A**utoimmune **N**europsychiatric **D**isorders
Associated with **S**treptococcal Infection)

Sintomi

- sintomi ossessivi-compulsivi;
- anomalie neurologiche: tic, iperattività, movimenti coreiformi, deficit cognitivi;
- possono essere presenti: labilità emotiva, ansia, irritabilità, incubi notturni, comportamenti oppositivi;

Esordio

- età prepuberale (media 6-7 anni);
- improvviso ed esplosivo con un decorso caratterizzato da esacerbazioni e remissioni;
- relazione temporale tra la comparsa dei sintomi, le esacerbazioni e l'infezione streptococcica (6 settimane prima);

(Swedo et al, *Am J Psychiatry* 1998; 155: 264-271)

PANDAS

Fisiopatologia

- infezione streptococcica
- suscettibilità genetica
(Ag D8/17 linfociti B)

una risposta immunitaria anomala

alterazioni infiammatorie gangli della base

sintomi neuropsichiatrici

(Swedo, *Mol Psychiatry* 2002; 7: S24-S25)

Trattamento del DOC

Linee guida

THE JOURNAL OF
CLINICAL PSYCHIATRY

Volume 58

1997

Supplement 4

S U P P L E M E N T

The Expert Consensus Guideline Series

TREATMENT OF
OBSESSIVE-COMPULSIVE
DISORDER

EDITORS FOR THE GUIDELINES

John S. March, Allen Frances,
Daniel Carpenter, and David A. Kahn

WCA Recommendations for the Long-Term Treatment of Obsessive- Compulsive Disorder in Adults

By John H. Greist, MD, Borwin Bandelow, MD, Eric Hollander, MD, Donatella Marazziti, MD, Stuart A. Montgomery, MD, David J. Nutt, MD, FRCP, FRCPsych, FMedSci, Ahmed Okasha, MD, PhD, FRCP, FRCPsych, FACP, Richard P. Swinson, MD, FRCPC, FRCPsych, DPM, and Joseph Zohar, MD

FOCUS POINTS

- Both psychotherapy and pharmacotherapy are recommended for the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD).
- Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are

paroxetine, sertraline, or citalopram) in preference to clomipramine, due to the latter's less favorable adverse-event profile. Further, pharmacotherapy for a minimum of 1–2 years is recommended before very gradual withdrawal may be considered.

CNS Spectr 2003;8(suppl 1):7-16

International Journal of Neuropsychopharmacology (2005), 8, 107–129. Copyright © 2004 CINP
DOI: 10.1017/S1461145704004675

Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder

Naomi A. Fineberg¹ and Tim M. Gale²

¹ Department of Psychiatry, Queen Elizabeth II Hospital, Welwyn Garden City, UK

² Department of Psychology, University of Hertfordshire, Hatfield, UK

Trattamento del DOC

Expert Consensus Guidelines *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 4)

	Adult OCD	
	Milder	More Severe
First line	CBT first	CBT+SRI SRI first
Second line	CBT+SRI SRI first	CBT first

YBOCS: 0-7 sub-clinico
8-15 lieve
16-23 moderato
24-31 grave
32-40 gravissimo

Trattamento farmacologico del DOC

Quesiti

1. Scelta del farmaco
2. Dose efficace
3. Durata del trattamento
4. Strategie terapeutiche per i resistenti
5. Come trattare i bambini e gli adolescenti

Trattamento farmacologico del DOC

Scelta del farmaco

Efficacia



Maggiore del placebo

Uguale al placebo

Clorimipramina
Fluoxetina
Fluvoxamina
Paroxetina
Sertralina
Citalopram

Amitriptilina
Nortriptilina
Imipramina
Desimipramina
Fenelzina

Trattamento farmacologico del DOC

Scelta del farmaco

Efficacia

```
graph TD; Efficacia --> SRI_vs_placebo; Efficacia --> Confronti_tra_SRI;
```

SRI vs placebo

Clorimipramina

maggiori % di risposta

(efficacia negativamente correlata a selettività 5HT)

Confronti tra SRI

% di risposta simili

Tollerabilità

Minori effetti collaterali per SSRI vs clorimipramina

Trattamento farmacologico del DOC

Table 2. Recommended Treatments for OCD.*

Treatment	Initial Daily Dose	Target Daily Dose	Common Side Effects
	<i>mg</i>		
Selective serotonin-reuptake inhibitors†			Anxiety, decreased libido, sexual dysfunction, diarrhea, sedation, headache, insomnia, dizziness, nausea
Fluoxetine (Prozac)	20	80	
Fluvoxamine (Luvox)	50	300	
Sertraline (Zoloft)	50	200	
Paroxetine (Paxil)	20	60	
Citalopram (Celexa)	20	60	
Escitalopram (Lexapro)	10	Unknown	
Clomipramine (Anafranil, tricyclic antidepressant)	25–50	250	Dizziness, sedation, dry mouth, weight gain, sexual dysfunction
Venlafaxine (Effexor)	75	375	Accommodation disorder, blurred vision, headache, sexual dysfunction, paresthesias, nausea, weight loss, withdrawal syndrome (dizziness, nausea, weakness)

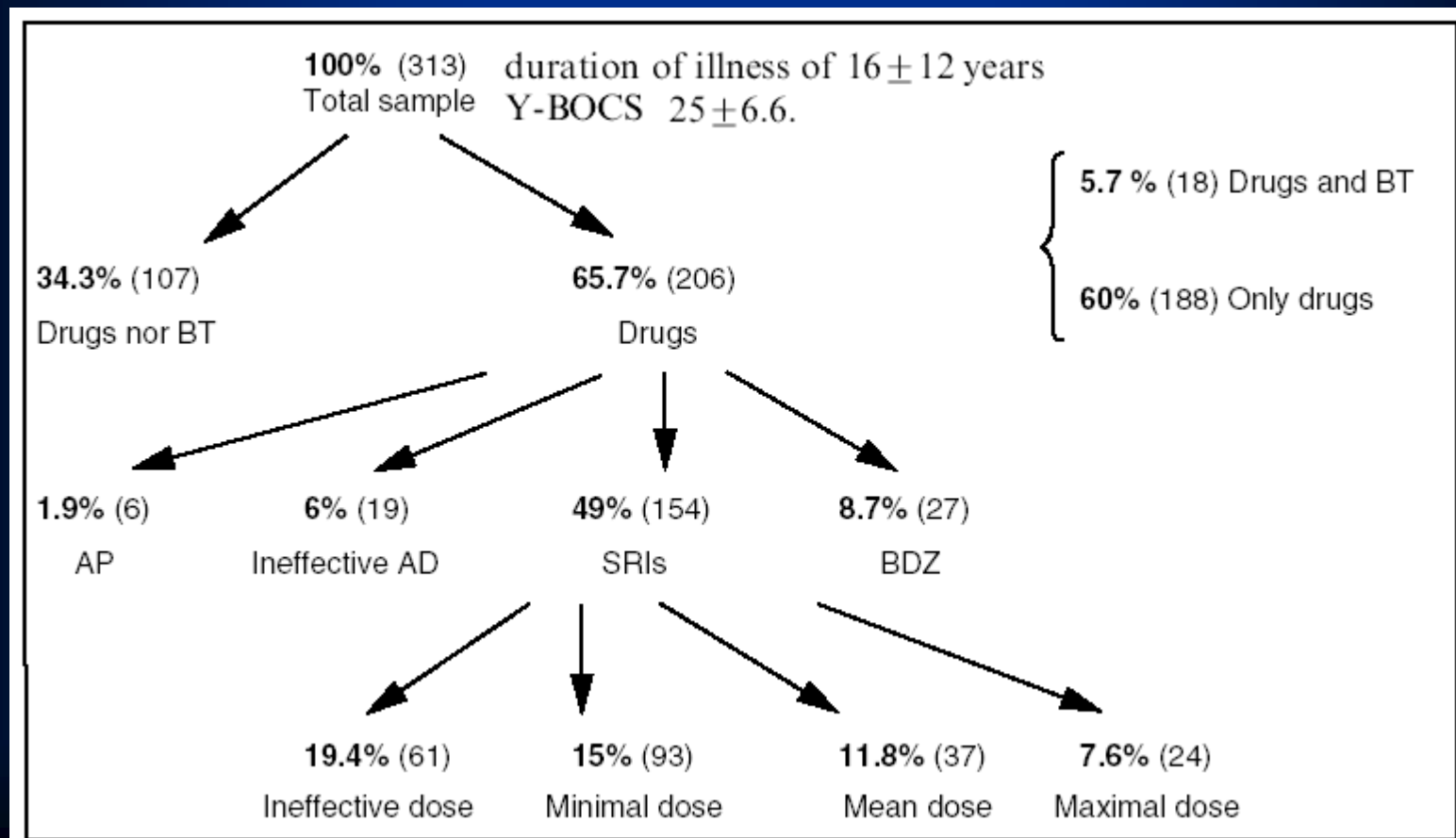
* OCD denotes obsessive–compulsive disorder.

† All selective serotonin-reuptake inhibitors except escitalopram have been formally studied in patients with OCD. Side-effect profiles may vary among these agents; an alternative agent in this class should be tried if one agent proves to be ineffective or is associated with substantial side effects.

The adequacy of pharmacotherapy in outpatients with obsessive–compulsive disorder

D. Denys, H. van Megen and H. Westenberg

Department of Psychiatry, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands



Trattamento farmacologico del DOC

Durata del trattamento

Expert Consensus Guidelines *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 4)

	Visit schedule for first 3–6 months after acute treatment ⁴²	When to consider medication taper ⁴³	How to discontinue medications ⁴⁴	Long-term prophylactic maintenance medication ⁴⁵
Recommendations	Monthly visits	Not before 1–2 years	Gradual* with monthly follow-up	After 2–4 severe relapses After 3–4 mild-to-moderate relapses

Dose → la stessa della fase acuta

(Finenberg and Gale, *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 107-129)

Trattamento farmacologico del DOC

Durata del trattamento

Peggioramento dei sintomi entro le prime (4-8) settimane di sospensione del SRI, anche dopo un lungo periodo di trattamento (fino a 2 anni).

Il trattamento ha una funzione protettiva sulle “ricadute” fin quando è mantenuto.

(Finenberg and Gale, *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 107-129)

Trattamento farmacologico del DOC

Risposta al trattamento

Circa il 40-60% dei pazienti presentano un miglioramento medio dei sintomi del 20-40% dopo trattamento con un SRI

Raramente si manifesta la remissione, ma se i sintomi diminuiscono i pazienti possono lavorare, formare una famiglia e avere una vita sociale attiva

(Jenike, *Lancet* 2004;350:259-256)

Trattamento farmacologico del DOC

Indici predittivi di risposta al trattamento

- precoce età d'esordio,
- compulsioni,
- maggior gravità dei sintomi,
- maggior durata,
- decorso cronico,
- presenza di tics, ADHD,
- disturbo di personalità (schizotipico)



risposta SRI

(Finenberg and Gale, *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 107-129)

Trattamento farmacologico del DOC

Resistenza al trattamento

Expert Consensus Guidelines *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 4)

	Inadequate Response to SRI Alone ²⁹		Inadequate Response to Combined CBT/SRI ³⁰	
	No response	Partial response	No response	Partial response
First line	<i>Add CBT</i> Switch SRIs	<i>Add CBT</i> Switch SRIs	Switch SRIs	Switch SRIs New CBT technique or intensity Add augmenting medication
Second line	Add augmenting medication ^{ss} New CBT setting or format	Add augmenting medication New CBT setting or format	Add augmenting medication New CBT technique or intensity New CBT setting or format	New CBT setting or format

Trattamento farmacologico del DOC

Resistenza al trattamento

In alcuni casi la risposta può manifestarsi anche dopo 6 mesi

Consigliato → cambiamento dopo 8-12 settimane di non risposta o risposta parziale alla dose massima di SSRI

- 40% probabilità di risposta ad un secondo SRI
- dopo il fallimento di 2-3 SSRI, passare alla CMI

(Finenberg and Gale, *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 107-129)

Trattamento farmacologico del DOC

Resistenza al trattamento

Finenberg and Gale,
Int J Neuropsychopharmacol
2005; 8: 107-129

Double-blind, placebo-controlled pharmacotherapy studies

May be effective

- Intravenous clomipramine^a
- Adding haloperidol^c
- Adding risperidone
- Adding quetiapine
- Adding clonazepam^b

Apparently ineffective

- Adding lithium
- Adding buspirone
- Adding triiodothyronine (liothyronine)
- Adding desipramine
- Adding inositol

Promising treatments warranting controlled study

- Higher-dose SSRI monotherapy
- Combined SSRI-clomipramine treatment
- Extended SRI therapy
- Adding olanzapine
- Adding amisulpride
- Intravenous citalopram
- Tryptans that enter the CNS, e.g. zolmitriptan
- Immunoglobulins and plasmapheresis
- Deep brain stimulation
- Neurosurgery (gamma knife surgery)

Trattamento del DOC nell'infanzia e adolescenza

Expert Consensus Guidelines *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 4)

	Adolescent OCD		Prepubertal OCD	
	Milder	More Severe	Milder	More Severe
First line	CBT first	CBT + SRI	CBT first	CBT first
Second line	CBT + SRI SRI first	CBT first SRI first	CBT+SRI SRI first	CBT+SRI SRI first

Which SSRI? A Meta-Analysis of Pharmacotherapy Trials in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder

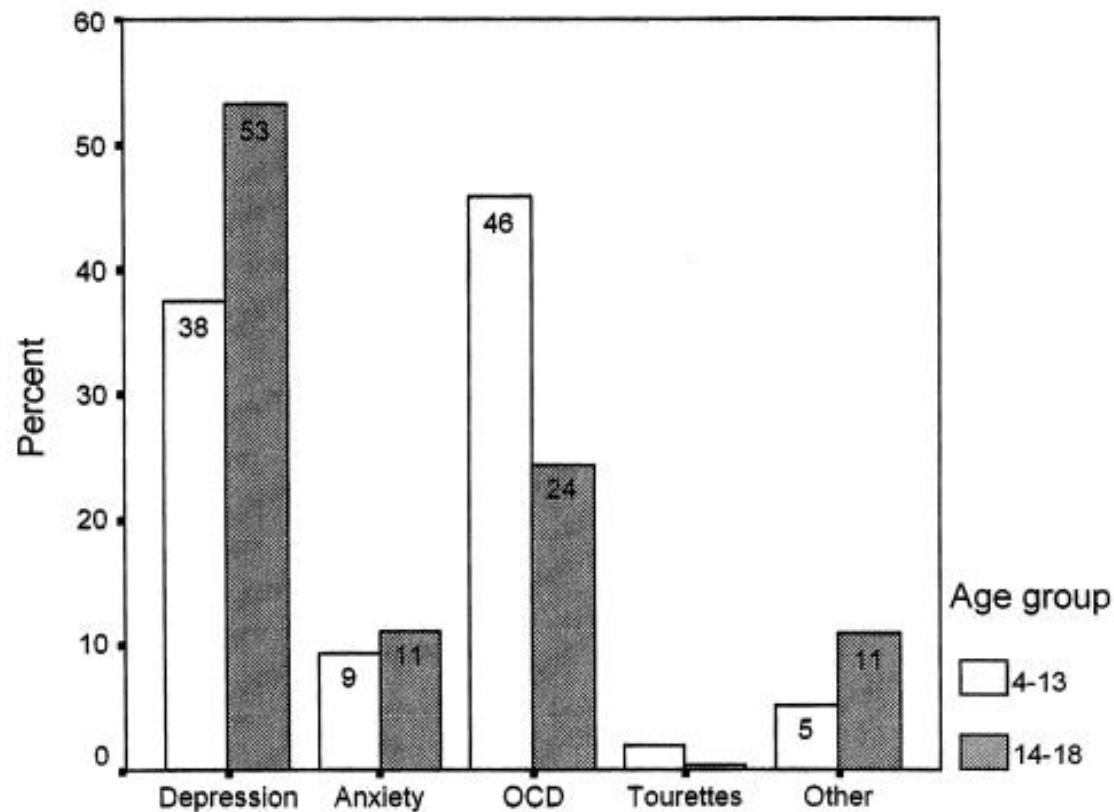
Geller et al *Am J Psychiatry* 2003; 160:1919–1928

To conclude, this meta-analysis showed that serotonergic medications are highly significantly superior to placebo in treating OCD in pediatric patients, with consistent findings across studies and a modest overall effect. Clo-mipramine, a nonselective serotonergic drug, was statistically superior to the more selective agents in reducing OCD symptoms but may not be a first-line treatment due to its pharmacokinetic properties and side effect profile. The SSRIs examined in this meta-analysis were more or less comparably effective in this population.

Christine Buhl Sørensen
Ea Bøhm Jepsen
Per Hove Thomsen
Søren Dalsgaard

Indications for and use of antidepressants in child and adolescent psychiatry

A cross-sectional survey in Denmark



Christine Buhl Sørensen
Ea Bøhm Jepsen
Per Hove Thomsen
Søren Dalsgaard**Indications for and use of antidepressants
in child and adolescent psychiatry**
A cross-sectional survey in Denmark

		Age group	
		0–13 (N = 96)	14–18 (N = 286)
SSRI	Citalopram	57 (59.4)	126 (44.0)
	Sertraline	27 (28.1)	85 (29.7)
	Paroxetine	8 (8.3)	32 (11.2)
	Fluoxetine	3 (3.1)	8 (2.8)
	Fluvoxamine	0	6 (2.1)
Dual action	Mirtazapin	1 (1.0)	12 (4.2)
	Venlafaxin	0	5 (1.7)
	Reboxetin	0	2 (0.7)
	Nefazodon	0	2 (0.7)
Cyclic	Nortriptylin	0	2 (0.7)
	Amitriptylin	0	1 (0.3)
	Mianserin	0	1 (0.3)
MAO	Moclobemid	0	3 (1.0)
Lithium	Li-carbonate	0	1 (0.3)

	Age group		Total
	0–13 (N = 96)	14–18 (N = 286)	
Medical treatment:			
Antipsychotic	14 (1.6)	50 (17.5)	64 (16.8)
Anxiolytica	1 (1.0)	10 (3.5)	11 (2.9)
Antidepressant (second)	0	8 (3.2)	8 (2.1)
Hypnotica	0	6 (2.1)	6 (1.6)
Antiepileptica	2 (2.1)	4 (1.4)	6 (1.6)
Therapy:			
Individual	42 (43.8)	182 (63.6)	224 (58.6)
Family	45 (46.9)	80 (28.0)	125 (32.7)
Environment	6 (6.3)	29 (10.1)	35 (9.2)
Group	1 (1.0)	4 (1.4)	5 (1.3)
Other:			
Physio-, light therapy etc.	14 (14.6)	55 (19.1)	71 (18.6)
None:	8 (8.3)	20 (8.1)	34 (8.9)

Citalopram was prescribed in daily dosages ranging from 5–160 mg, with a mean daily dosage in both age groups at approximately 40 mg. Sertraline was prescribed with a mean daily dosage of approximately 50 mg in the younger age group and 75 mg in the older group, with a range of daily dosages of 20–125 mg and 20–200 mg respectively.

Side effects	Citalopram (%)			Sertraline (%)		
	0–13 years	14–18 years	total	0–13 years	14–18 years	total
Nausea	3.5	5.6	4.9	7.4	11.8	10.7
Sleeping problems	1.8	5.6	4.4	3.7	5.9	5.4
Agitation	10.5	1.6	4.4	0.0	0.0	0.0
Headache	2.5	3.9	3.3	0.0	4.7	3.6

ferent agent groups: SSRIs had been prescribed for a period of time between 1 week and 58 months; the dual-ac-

Trattamento farmacologico

Disturbi Spettro Osessivo

Expert Consensus Guidelines
J Clin Psychiatry
1997; 58 (suppl 4)

	Responsiveness to SRI Pharmacotherapy (
First line	Body Dysmorphic Disorder Bulimia
Second line	Trichotillomania Hypochondriasis Picking skin Anorexia Self-mutilation Paraphilias Other impulse control disorders Gambling Shoplifting

listed in order of decreasing responsiveness

Fobia Sociale

- A. Paura marcata e persistente di una o più situazioni sociali o prestazionali nelle quali la persona è esposta a persone non familiari o al possibile giudizio degli altri. L'individuo teme di agire (o di mostrare sintomi di ansia) in modo umiliante o imbarazzante.
- B. L'esposizione alla situazione temuta quasi invariabilmente provoca l'ansia, che può assumere le caratteristiche di un Attacco di Panico causato dalla situazione o sensibile alla situazione.
- C. La persona riconosce che la paura è eccessiva o irragionevole.
- D. Le situazioni temute sociali o prestazionali sono evitate o sopportate con intensa ansia o disagio.
- E. L'evitamento, l'ansia anticipatoria, o il disagio nella/e situazione/i sociale o prestazionale interferiscono significativamente con le abitudini normali della persona, con il funzionamento lavorativo (scolastico) o con le attività o relazioni sociali, oppure è presente marcato disagio per il fatto di avere la fobia.
- F. Negli individui al di sotto dei 18 anni la durata è di almeno 6 mesi.
- G. Non dovuto ad un altro Disturbo Mentale o ad un'altra condizione medica o fisica

Fobia Specifica

- A. Paura marcata e persistente, eccessiva o irragionevole, provocata dalla presenza o dall'attesa di un oggetto o situazione specifici (per es., volare, altezze, animali, ricevere un'iniezione, vedere il sangue).
- B. L'esposizione allo stimolo fobico quasi invariabilmente provoca una risposta ansiosa immediata, che può prendere forma di Attacco di Panico situazionale o sensibile alla situazione. Nota Nei bambini l'ansia può essere espressa piangendo, con scoppi di ira, con l'irrigidimento, o con l'aggrapparsi a qualcuno.
- C. La persona riconosce che la paura è eccessiva o irragionevole.
- D. La situazione (le situazioni) fobica viene evitata oppure sopportata con intensa ansia o disagio.
- E. L'evitamento, l'ansia anticipatoria o il disagio nella situazione (situazioni) temuta interferiscono in modo significativo con la normale routine della persona, con il funzionamento lavorativo (o scolastico), o con le attività o le relazioni sociali, oppure è presente disagio marcato per il fatto di avere la fobia.
- F. Negli individui al di sotto dei 18 anni la durata è di almeno 6 mesi.
- G. L'ansia, gli Attacchi di Panico o l'evitamento fobico associati con l'oggetto o situazione specifici non sono meglio giustificati da un altro disturbo mentale

Disturbo d'Ansia Generalizzata (DSM-IV)

- Ansia e preoccupazione eccessive, che si manifestano per la maggior parte dei giorni per almeno 6 mesi, a riguardo di una quantità di eventi o di attività.
- La persona ha difficoltà nel controllare la preoccupazione.
- L'ansia e la preoccupazione sono associate con tre (o più) dei sei sintomi seguenti (con almeno alcuni sintomi presenti per la maggior parte dei giorni negli ultimi 6 mesi):
 - 1) irrequietezza, o sentirsi tesi o con i nervi a fior di pelle
 - 2) facile affaticabilità
 - 3) difficoltà a concentrarsi o vuoti di memoria
 - 4) irritabilità
 - 5) tensione muscolare
 - 6) alterazioni del sonno (difficoltà ad addormentarsi, a mantenere il sonno, sonno inquieto e insoddisfacente).
- L'ansia, la preoccupazione, o i sintomi fisici causano disagio clinicamente significativo o menomazione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti.

Disturbo post-traumatico da stress

A. La persona è stata esposta ad un evento traumatico nel quale erano presenti entrambe le caratteristiche seguenti:

- 1) la persona ha vissuto, ha assistito, o si è confrontata con un evento o con eventi che hanno implicato morte, o minaccia di morte, o gravi lesioni, o una minaccia all'integrità fisica propria o di altri
- 2) la risposta della persona comprendeva paura intensa, sentimenti di impotenza, o di orrore.

B. L'evento traumatico viene rivissuto persistentemente in uno (o più) dei seguenti modi:

- 1) ricordi spiacevoli ricorrenti e intrusivi dell'evento, che comprendono immagini, pensieri, o percezioni.
- 2) sogni spiacevoli ricorrenti dell'evento.
- 3) 3) agire o sentire come se l'evento traumatico si stesse ripresentando (ciò include sensazioni di rivivere l'esperienza, illusioni, allucinazioni, ed episodi dissociativi di flashback, compresi quelli che si manifestano al risveglio o in stato di intossicazione).
- 4) disagio psicologico intenso all'esposizione a fattori scatenanti interni o esterni che simbolizzano o assomigliano a qualche aspetto dell'evento traumatico
- 5) reattività fisiologica o esposizione a fattori scatenanti interni o esterni che simbolizzano o assomigliano a qualche aspetto dell'evento traumatico.

Disturbo post-traumatico da stress

C. Evitamento persistente degli stimoli associati con il trauma e attenuazione della reattività generale (non presenti prima del trauma), come indicato da tre (o più) dei seguenti elementi:

- 1) sforzi per evitare pensieri, sensazioni o conversazioni associate con il trauma
- 2) sforzi per evitare attività, luoghi o persone che evocano ricordi del trauma
- 3) incapacità di ricordare qualche aspetto importante del trauma
- 4) riduzione marcata dell'interesse o della partecipazione ad attività significative
- 5) sentimenti di distacco o di estraneità verso gli altri
- 6) affettività ridotta (per es., incapacità di provare sentimenti di amore)
- 7) sentimenti di diminuzione delle prospettive future (per es. aspettarsi di non poter avere una carriera, un matrimonio o dei figli, o una normale durata della vita).

D. Sintomi persistenti di aumentato arousal (non presenti prima del trauma), come indicato da almeno due dei seguenti elementi:

- 1) difficoltà ad addormentarsi o a mantenere il sonno
- 2) irritabilità o scoppi di collera
- 3) difficoltà a concentrarsi
- 4) ipervigilanza
- 5) esagerate risposte di allarme.

Disturbo post-traumatico da stress

- E. La durata del disturbo (sintomi ai Criteri B, C e D) è superiore a 1 mese.
- F. Il disturbo causa disagio clinicamente significativo o menomazione nel funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti.

Specificare se:

Acuto: se la durata dei sintomi è inferiore a 3 mesi

Cronico: se la durata dei sintomi è 3 mesi o più.

Ad esordio ritardato: se l'esordio dei sintomi avviene almeno 6 mesi dopo l'evento stressante.