

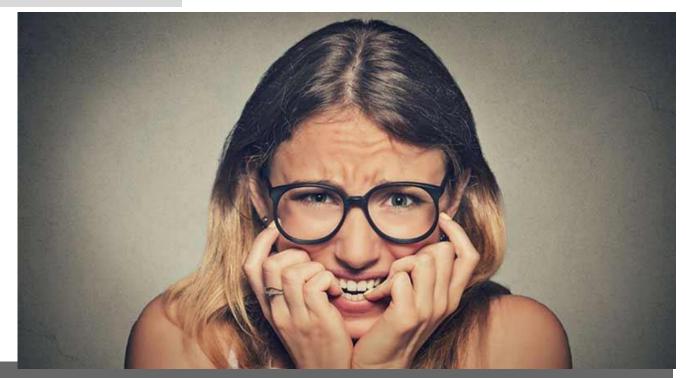
I DISTURBI D'ANSIA





Massimo Casacchia

2 luglio 2022 Primo anno CRP



Quando l'ansia diventa un disturbo d'ansia?

L'ansia è una normale emozione in circostanze di minaccia e fa parte della reazione evolutiva legata alla sopravvivenza denominata come «fight or flight».



Dimensioni sintomatologiche nei d. d'ansia

- Se l'ansia è normale ed adattativa all'arrivo di una tigre con i denti a sciabola minaccia di attaccarci...
- Ci sono molte circostanze in cui la presenza dell'ansia è maladattiva e costituisce un disturbo psichiatrico.



Non pericoloso per la sopravvivenza



Pericoloso per la sopravvivenza



predisposizione evolutiva al condizionamento verso stimoli potenzialmente dannosi

Amigdala

Attivazione preferenziale / facilitata di circuiti neuronali predisposti

Agenda

I trattamenti psicofarmacologici







Disturbi d'ansia (DSM-5)

- Disturbo da ansia di separazione
- Mutismo selettivo
- **7** Fobia specifica
- Disturbo da Ansia Sociale
- Disturbo di panico
- Agorafobia
- Disturbo d'ansia generalizzata
 - Indotto da sostanze/farmaci
- Disturbo dovuto ad altra condizione medica

Disturbo da ansia di separazione (1/3)

Il disturbo d'ansia da separazione (separation anxiety disorder, SEPAD) è stato a lungo considerato un disturbo dell'infanzia.

Tuttavia, poiché negli ultimi anni sono stati riportati alti livelli di SEPAD anche negli adulti, nella quinta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) è stato eliminato il criterio dell'età e il disturbo è stato incluso nel capitolo dei disturbi d'ansia (APA, 2014).

Disturbo d'Ansia da Separazione (2/3)

- A. Da un punto di vista evolutivo, paura o ansia inadeguata ed eccessiva relativa alla separazione da coloro ai quali l'individuo è attaccato, come evidenziato da almeno tre dei seguenti:
 - Malessere eccessivo ricorrente quando si anticipa o vive la separazione da casa o dalle principali figure di attaccamento
 - 2. Persistente ed eccessiva preoccupazione di perdere le principali figure di attaccamento o in caso di possibile rischio per loro (malattia, infortuni, calamità o morte)
 - 3. Persistente ed eccessiva preoccupazione di sperimentare un evento avverso (perdite, essere rapiti, avere un incidente, ammalarsi) che causa la separazione da una grande figura di attaccamento
 - 4. Persistente riluttanza o rifiuto uscire, allontanarsi da casa, a scuola, al lavoro o altrove per la paura della separazione
 - 5. Paura persistente ed eccessiva di stare soli o senza le principali figure di attaccamento a casa o in altri ambienti

Disturbo d'Ansia da Separazione (3/3)

- 6. Persistente riluttanza o rifiuto di dormire lontano da casa o di andare a dormire senza essere vicino ad un'importante figura di attaccamento
- 7. Incubi ripetuti che implicano il tema della separazione
- 8. Ripetute lamentele di sintomi fisici (mal di testa, dolori di stomaco, nausea, vomito) quando si verifica o si prevede la separazione dalle principali figure di attaccamento
- B. La paura, l'ansia o l'evitamento sono persistenti, per un periodo di almeno 4 settimane nei bambini e adolescenti e in genere 6 mesi o più negli adulti
- **C.** Il disturbo causa disagio clinicamente significativo o menomazione nel funzionamento sociale, scolastico, lavorativo o di altre aree importanti del funzionamento
- D. Il disturbo non è meglio spiegato da un altro disturbo mentale, come il rifiutodi uscire di casa a causa di un'eccessiva resistenza al cambiamento nel Disturbo dello Spettro Autistico; deliri o allucinazioni relativi la separazione nei disturbi psicotici; rifiuto di uscire senza un compagno fidato nell'Agorafobia; preoccupazioni per la cattiva salute o altro danno degli altri significativi nel Disturbo d'Ansia Generalizzato.

Disturbo da ansia generalizzata (1/4)

Questo disturbo si manifesta con eccessiva ansia e preoccupazione per eventi ed attività della vita quotidiana (come prestazioni lavorative o scolastiche), in un clima di attesa apprensiva non facilmente controllabile.

Disturbo da ansia generalizzata (2/4)

- Ad esse si associano:
 - irrequietezza,
 - stancabilità,
 - difficoltà di concentrazione,
 - irritabilità,
 - tensione muscolare,
 - disturbi del sonno e
 - sintomi fisici non gravi ma persistenti, quali nausea, mal di stomaco, difficoltà digestive, sudorazione, palpitazioni.

Disturbo da ansia generalizzata (3/4)

L'esordio può avvenire in età infantile o giovanile, in modo sfumato o a seguito di eventi stressanti, con un aumento dell'apprensività per possibili disgrazie, tensione motoria, tremori, incapacità a rilassarsi, sudorazione, tachicardia e respiro frequente.

Se il disturbo si aggrava, l'individuo perde totalmente la tranquillità, è sempre "in pensiero", in stato di vigilanza ed allarme, in costante attesa di un evento negativo. La sirena di una ambulanza, un banale ritardo, la notizia di un incidente stradale costituiscono la certezza di una disgrazia occorsa a qualcuno dei familiari.

Disturbo da ansia generalizzata (4/4)

- Questo stato di tensione perenne interferisce col funzionamento generale e determina sempre nuovi motivi di infelicità.
- I tentativi di rassicurare la persona, minimizzando le sue preoccupazioni, sono in genere inefficaci o determinano un sollievo di breve durata.
- Spesso il GAD è complicato da abuso o dipendenza da farmaci o sostanze (ansiolitici, antidolorifici, alcool), assunti dalla persona come impropria automedicazione.

Criteri diagnostici per Disturbo d'Ansia Generalizzato (1.) – DSM-5

A. Ansia e preoccupazione eccessive (attesa apprensiva), che si manifestano per la maggior parte dei giorni per almeno 6 mesi, a riguardo di una quantità di eventi o di attività (come prestazioni lavorative o scolastiche).

B. La persona ha difficoltà nel controllare la preoccupazione.

Criteri diagnostici per Disturbo d'Ansia Generalizzato (2.)

- C. 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). Nota Nei bambini è richiesto solo un item.
 - 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 o a mantenere il sonno, o sonno inquieto e insoddisfacente).

Criteri diagnostici per Disturbo d'Ansia Generalizzato (3.)

D. L'ansia, la preoccupazione, o i sintomi fisici causano disagio clinicamente significativo o menomazione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti.

E. L'alterazione non è dovuta agli effetti fisiologici diretti di una sostanza (per es., una droga, un farmaco) o di una condizione medica generale (per es., ipertiroidismo).

Criteri diagnostici per Disturbo d'Ansia Generalizzato (4.)

- F. Il disturbo non è meglio spiegato da un altro disturbo mentale,
 - per es., l'ansia o il timore di avere un attacco di panico (come nel Disturbo di Panico),
 - rimanere imbarazzati in pubblico (come nella Fobia Sociale),
 - essere contaminati (come nel Disturbo Ossessivo-Compulsivo),
 - essere lontani da casa o dai parenti stretti (come nel Disturbo d'Ansia di Separazione),
 - i ricordi di eventi traumatici (come nel Disturbo da Stress Post-Traumatico),
 - prendere peso (come nell'Anoressia Nervosa),
 - le lamentele fisiche (come nel Disturbo da Sintomi Somatici),
 - i difetti percepiti nell'aspetto fisico (come nel Disturbo di Dismorfismo Corporeo),
 - avere una grave malattia (come nel Disturbo da Ansia di Malattia),
 - Contenuto di convinzioni deliranti (come nella Schizofrenia o nel Disturbo Delirante).

L'ATTACCO DI PANICO





Disturbo di panico (a)

- Questo disturbo si manifesta con l'insorgere di stati di ansia improvvisi, "a ciel sereno", privi di causa apparente, denominati attacchi di panico, caratterizzati da intensa apprensione, paura o terrore, spesso con sensazione di catastrofe imminente. Ci si sente soffocare, si teme di morire, di impazzire o di perdere il controllo.
- Spesso si presentano sintomi come tachicardia, palpitazioni, senso di oppressione toracica, tremori, tensione muscolare, formicolii, senso di instabilità, vertigini, a volte nausea, vomito, vampate di caldo o freddo, sudorazione, visione offuscata, senso di irrealtà e di estraneità rispetto all'ambiente.

Disturbo di panico (b)

- In genere l'attacco inizia con un sintomo, al quale seguono, nell'arco di 10 minuti, gli altri sintomi "a cascata".
- Spesso l'esordio è in vicinanza con eventi importanti (matrimonio, cambiamento di casa o di lavoro, perdita di una persona cara, laurea, ecc.).
- L'insorgere dell'attacco determina una reazione angosciosa ed un'immediata richiesta di soccorso (medico di base, pronto soccorso), sostenuta dal timore di una grave malattia. Se il disturbo non viene riconosciuto e trattato, gli attacchi si susseguono con conseguenze spesso invalidanti.

Disturbo di panico (c)

- Gli attacchi di panico possono presentarsi in forma piena (4 o più sintomi), in forma attenuata (2-3 sintomi) o in forma di sintomi isolati.
- Possono essere spontanei (senza causa apparente) o situazionali (scatenati da particolari situazioni).

Se non vengono curati, determinano l'insorgere della cosiddetta ansia anticipatoria (la paura della paura, la paura costante di un nuovo attacco).

Disturbo di panico (d)

- Il trattamento si avvale di interventi sia farmacologici che psicoterapici.
- I farmaci più utilizzati sono:
 - i serotoninergici (paroxetina, citalopram, escitalopram e sertralina);
- le benzodiazepine, per periodi limitati (1-3 settimane).

Fattore scatenante:

Sono ad una cena: "E se sverrò?"



Spavento/ansia



Aumento dell'ansia: panico Sintomi fisici:

sensazione di soffocamento, tremore, respirazione affannata...

Interpretazione negativa dei sintomi fisici:

Sì, è vero. dunque mi sto sentendo male"

Ansia anticipatoria:

Devo prendere la macchina "E se avessi un attacco di panico?"



Pensieri negativi circa la situazione

Panico

Criteri diagnostici DSM-5 per Disturbo di Panico (1.)

- A. Ricorrenti attacchi di panico inaspettati. Un attacco di panico consiste nella comparsa improvvisa di paura o disagio intensi che raggiunge il picco in pochi minuti, periodo durante il quale si verificano quattro (o più) dei seguenti sintomi:
 - **1**) palpitazioni, cardiopalmo, o tachicardia
 - 2) sudorazione
 - **3**) tremori fini o a grandi scosse
 - **4**) dispnea o sensazione di soffocamento
 - **5**) sensazione di asfissia
 - **7** 6) dolore o fastidio al petto
 - 7) nausea o disturbi addominali
 - 8) sensazioni di vertigini, di instabilità, di testa leggera o di svenimento
 - 9) brividi o vampate di calore
 - **7** 10) parestesie (sensazioni di torpore o di formicolio)
 - 11) derealizzazione (sensazione di irrealtà) o depersonalizzazione (essere distaccati da sé stessi)
 - **1**2) paura di perdere il controllo o di impazzire
 - **7** 13) paura di morire

Criteri diagnostici DSM-5 per Disturbo di Panico (2.)

- **B.** Almeno uno degli attacchi è stato seguito da 1 mese (o più) di uno o entrambi i seguenti sintomi:
 - a) preoccupazione persistente di avere altri attacchi o le sue conseguenze (per es., perdere il controllo, avere un attacco cardiaco, "impazzire")
 - c) significativa alterazione del comportamento correlata agli attacchi (comportamenti di evitamento)

Criteri diagnostici DSM-5 per Disturbo di Panico (3.)

C. Gli Attacchi di Panico non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza (per es., una droga di abuso, un farmaco) o di una condizione medica generale (per es., ipertiroidismo).

- D. Gli Attacchi di Panico non sono meglio giustificati da un altro disturbo mentale,
 - come Disturbo da Ansia Sociale (per es., si manifestano in seguito all'esposizione a situazioni sociali temute),
 - **Fobia Specifica** (per es., in seguito all'esposizione ad una specifica situazione fobica),
 - **Disturbo Ossessivo-Compulsivo** (per es., in seguito all'esposizione allo sporco in qualcuno con ossessioni di contaminazione),
 - **Disturbo Post-traumatico da Stress** (per es., in risposta a stimoli associati con un grave evento stressante), o
 - Disturbo d'Ansia di Separazione (per es., in risposta all'essere fuori casa o lontano da congiunti stretti).

Disturbi d'Ansia – DSM 5

- Disturbo d'Ansia di Separazione
- Mutismo selettivo
- Fobie specifiche
- Disturbo d'Ansia Sociale (Fobia sociale)
- Disturbo di Panico
- Agorafobia
- Disturbo d'Ansia Generalizzata
- Disturbo d'Ansia indotto da sostanze/da farmaci
- Disturbo d'Ansia indotto da altra condizione medica
- Disturbo d'Ansia non specificato

Dimensioni sintomatologiche nei d. d'ansia

- Quali distinzioni con la depressione?
- ✓ I sintomi centrali dell'ansia sono:
 - eccessiva paura
 - preoccupazioni
- I sintomi centrali della depressione sono:
 - umore depresso
 - perdita di interesse e piacere

Altre condizioni di comorbilità

- Non solo depressione maggiore...
- Comorbilità fra disturbi d'ansia e con
 - Disturbi da uso di sostanze
 - Disturbo da deficit di attenzione ed iperattività
 - Disturbo Bipolare
 - Quadri di sintomatologia dolorosa
 - Disturbi del sonno



Il trattamento psicofarmacologico

Quale trattamento?

- Nella pratica clinica non è molto differente trattare una persona affetta da DDM con sintomi d'ansia rispetto a trattare
- una persona affetta da DDM con un Disturbo d'Ansia in comorbilità.
- Il cervello non è organizzato sulla base del DSM 5, ma in base a circuiti cerebrali (regolati da specifici neurotrasmettitori) con localizzazione topografica delle funzioni.



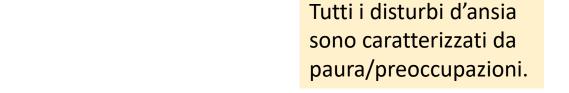
anxiety

Anxiety: The Phenotype









deconstruct the syndrome...

...into symptoms

fear

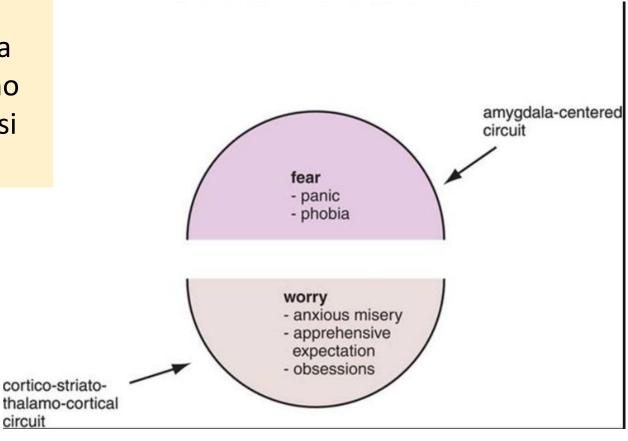
- panic
- phobia

worry

- anxious misery
- apprehensive expectation
- obsessions

Sintomi ansiosi associati con regioni cerebrali e circuiti regolatori

I 2 sintomi «core» dei disturbi d'ansia sono associati sono associati a 2 diversi circuiti cerebrali.



Il malfunzionamento dell'amigdala e del circuito delle «preoccupazioni»

- **GAD**: mulfunzionamento persistente
- **D. di Panico**: malfunzionamento intermittente e catastrofico in maniera inattesa
- **D. da Ansia Sociale**: malfunzionamento intermittente e catastrofico in maniera attesa
- DSPT: malfunzionamento traumatico all'inizio e poi condizionato

I 2 circuiti dell'ansia

Il circuito della paura

Il circuito delle preoccupazioni

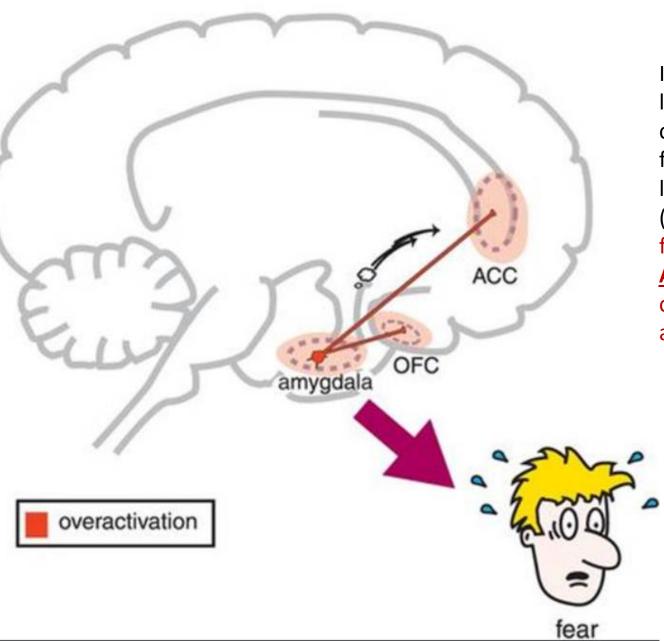
I 2 circuiti dell'ansia

Il circuito della paura

Il circuito delle preoccupazioni

L'amigdala e la neurobiologia della paura

- L'amigdala, un centro cerebrale a forma di mandorla, collocata vicino all'ippocampo, ha importanti connessioni anatomiche che permettono di integrare informazioni sensoriali e cognitive e determinare se ci sarà una risposta di «paura».
- Interconnesioni con l'area della <u>corteccia pre-</u> <u>frontale</u> che regola le emozioni (corteccia frontoorbitaria e corteccia cingolata anteriore).



Interconnesioni con l'area della corteccia prefrontale che regola le emozioni

(<u>OFC:</u> corteccia fronto-orbitaria e

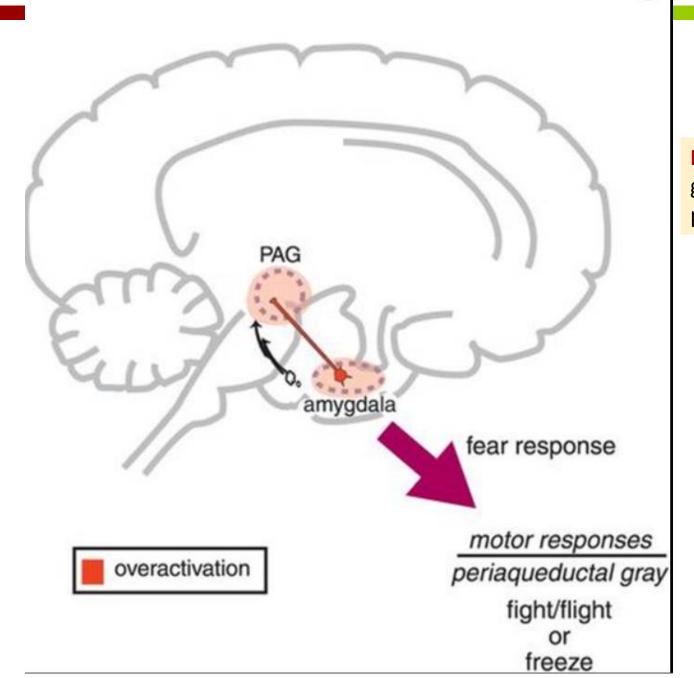
ACC: corteccia cingolata

anteriore).

Arrivano i nostri...

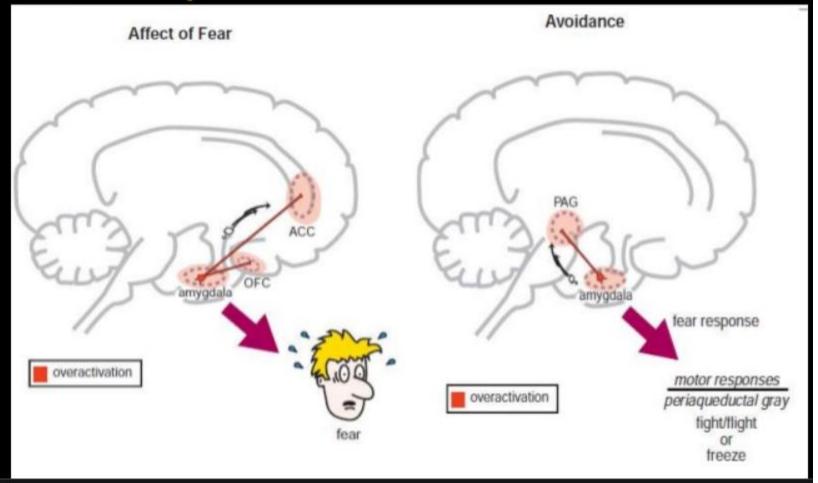
- - Fight
 - Flight
 - Freezing in place.
- Le risposte motorie sono regolate in parte dalle connessioni tra l'amigdala e la sostanza grigia periacqueduttale.

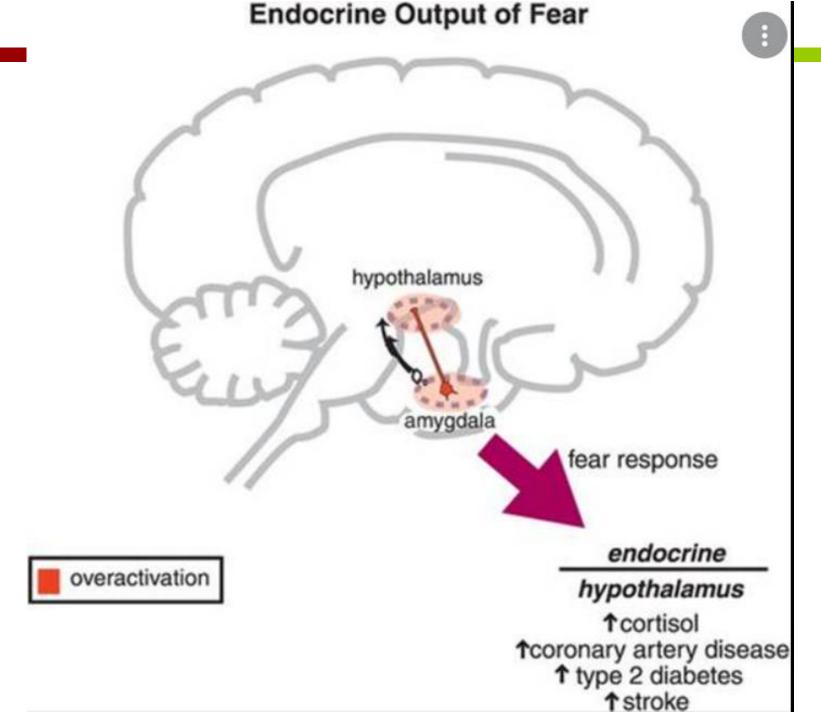
Avoidance

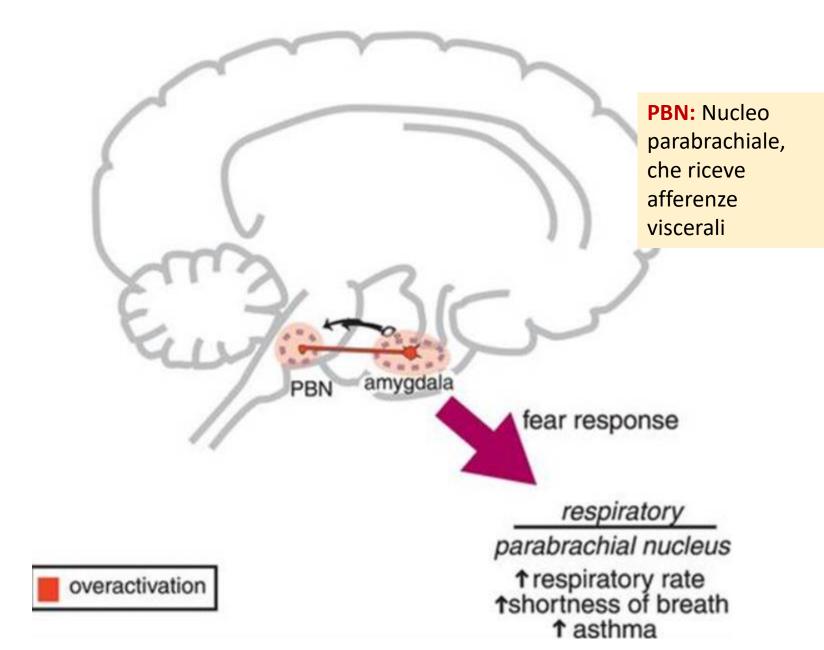


PAG: sostanza grigia periacqueduttale

Feelings and avoidance with anxiety

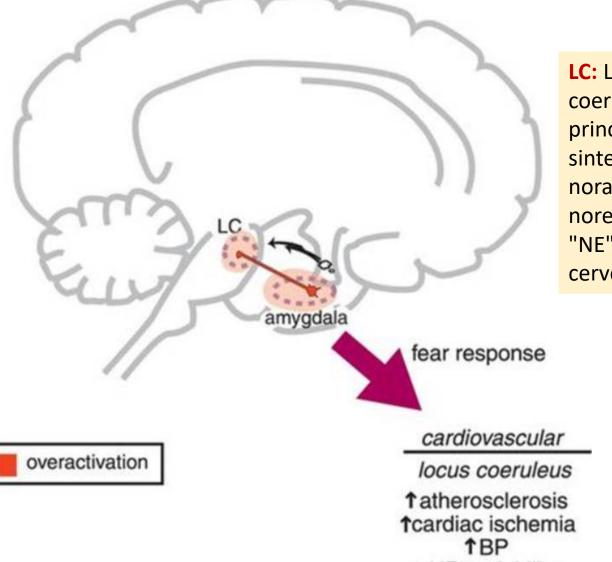






Autonomic Output of Fear





LC: Locus coeruleus, sito principale per la sintesi della noradrenalina (o norepinefrina "NE") nel cervello

↓ HR variability

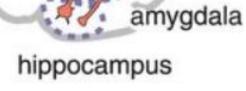
†MI sudden death

Spaventato a morte!!!

L'ansia può essere scatenata anche da stimoli interni legati a memorie traumatiche depositate nell'ippocampo ed attivate dalle connessioni con l'amigdala, specialmente in condizioni come quelle del DSPT.



L'ippocampo: un elemento interno timoroso!!!



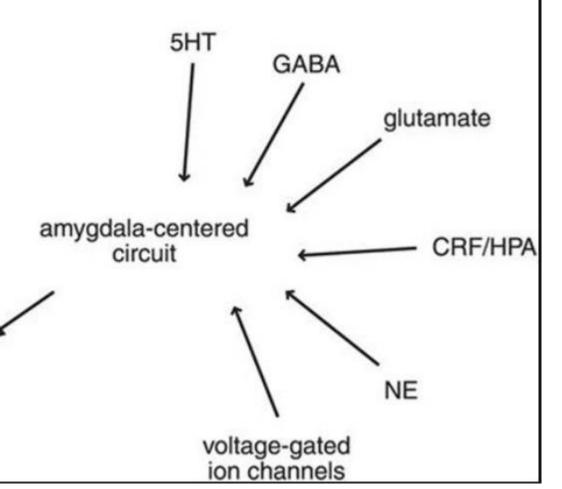


Associate Symptoms With Brain Regions, Circuits, and Neurotransmitters That Regulate Them

Numerose sono le connessioni dell'amigdala, con specifici neurotrasmettitori, sui quali agiscono gli ansiolitici.

fear

panicphobia



I 2 circuiti dell'ansia

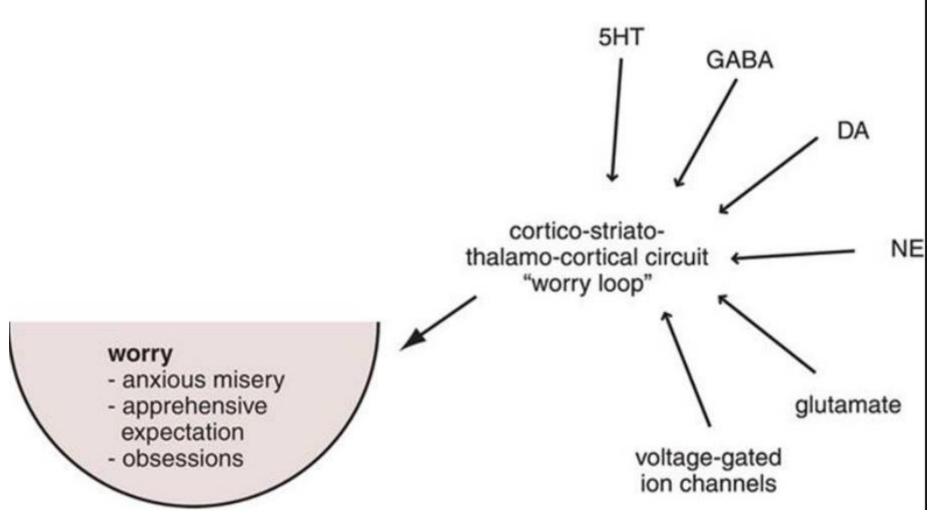
Il circuito della paura

Il circuito delle preoccupazioni



Associate Symptoms With Brain Regions, Circuits and Neurotransmitters That Regulate Them

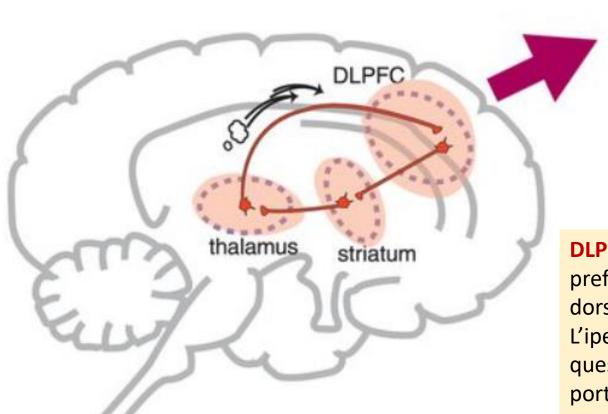




Il circuito cortico-striato-talamo-corticale (CSTC) e la neurobiologia delle preoccupazioni

- Il secondo sintomo «core» dell'ansia coinvolge il circuito cortico-striato-talamo-corticale (CSTC) che riceve feedback dalla corteccia pre-frontale.
- Tali feedback regolano i correlati sintomi di ruminazione, ossessivi ed i pensieri ricorrenti.

Worry/Obsessions

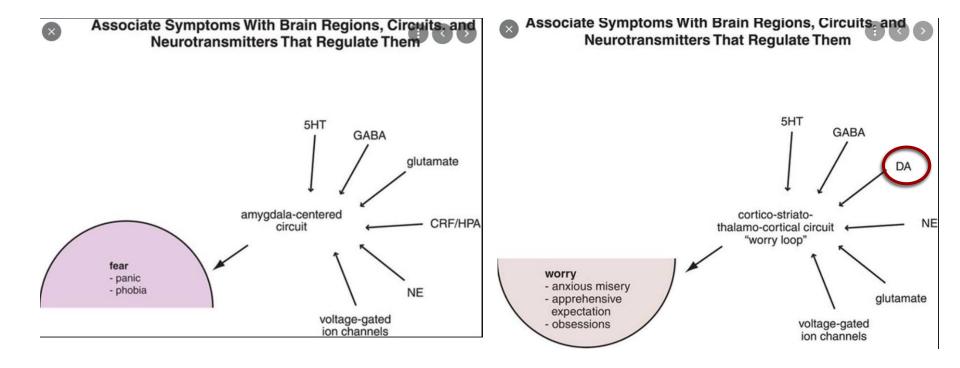


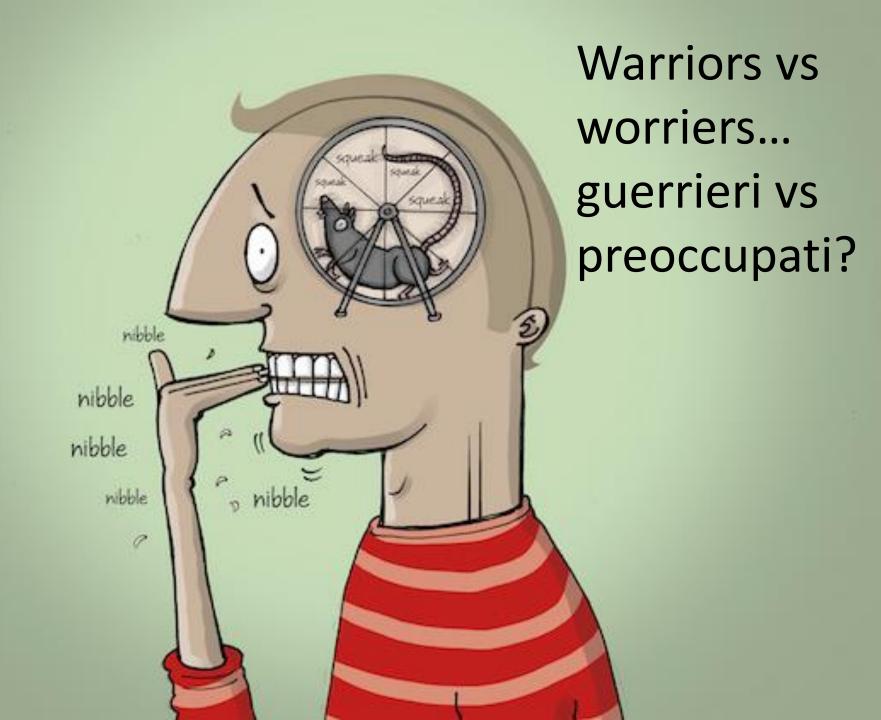
prefrontale dorsolaterale L'iperattivazione di questo circuito porta a preoccupazioni ed ossessioni.

worry

overactivation

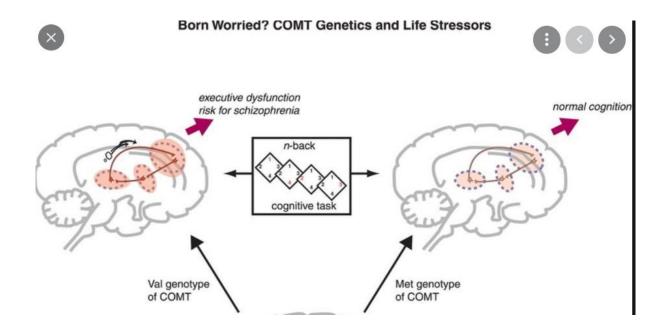
- ❖ Molti neurotrasmettitori e neuroregolatori si sovrappongono nei 2 circuiti.
- Diversi genotipi per l'enzima COMT (catecol-O-metiltransferasi) regolano la disponibilità di DA nella corteccia prefrontale.
- La differenza nella disponibilità di DA può influenzare l'impatto del rischio di sviluppare preoccupazioni e disturbi d'ansia (e «nascere preoccupati» e vulnerabili ai D. d'Ansia, in particolare in condizioni di stress).





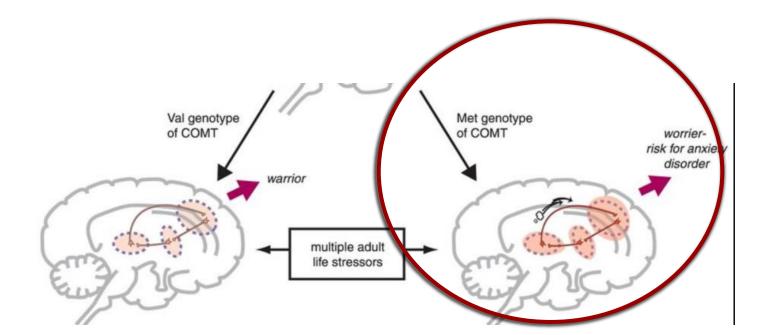
Guerrieri o preoccupati? (1/3)

Soggetti con varianti MET della COMT (minore attività COMT e più alti livelli di DA) hanno a livello cognitivo un migliore information processing della corteccia dorsolaterale pre-frontale, durante test cognitivi.

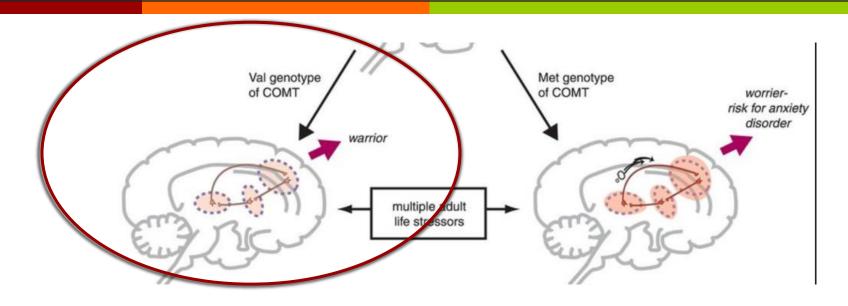


Guerrieri o preoccupati? (2/3)

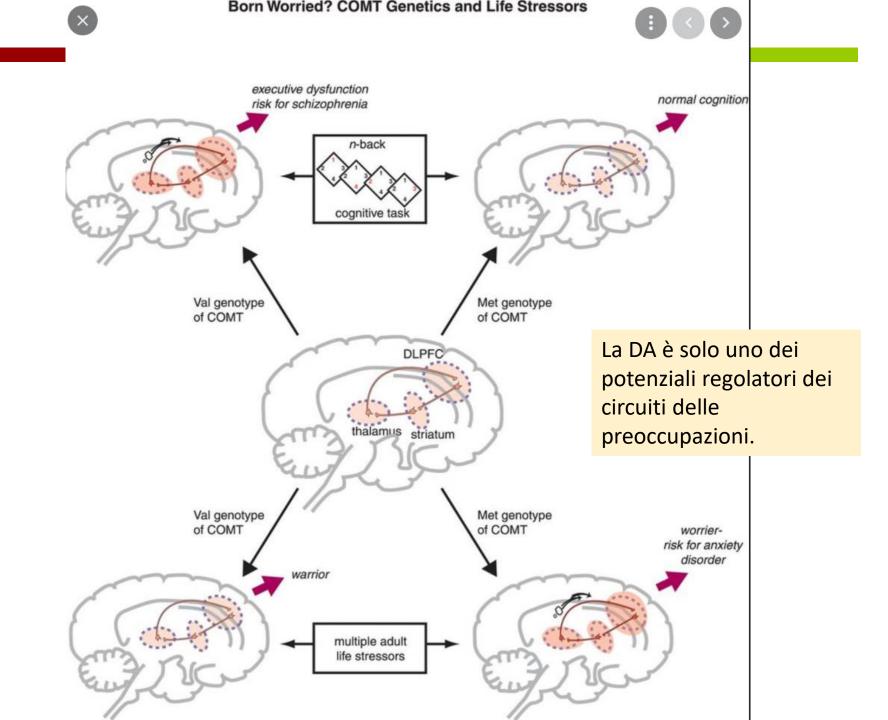
In condizioni di stress, il genotipo MET e la bassa attività COMT con alti livelli di DA, diviene svantaggioso, perché si produce troppa DA, che, a sua volta, influenza negativamente l'information processing sotto stress e crea i sintomi di ansia e preoccupazioni.



Guerrieri o preoccupati? (3/3)

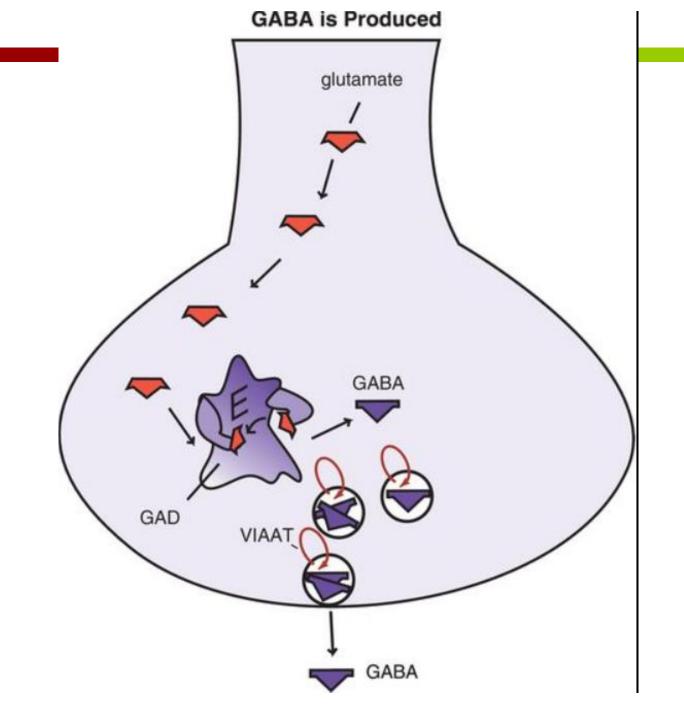


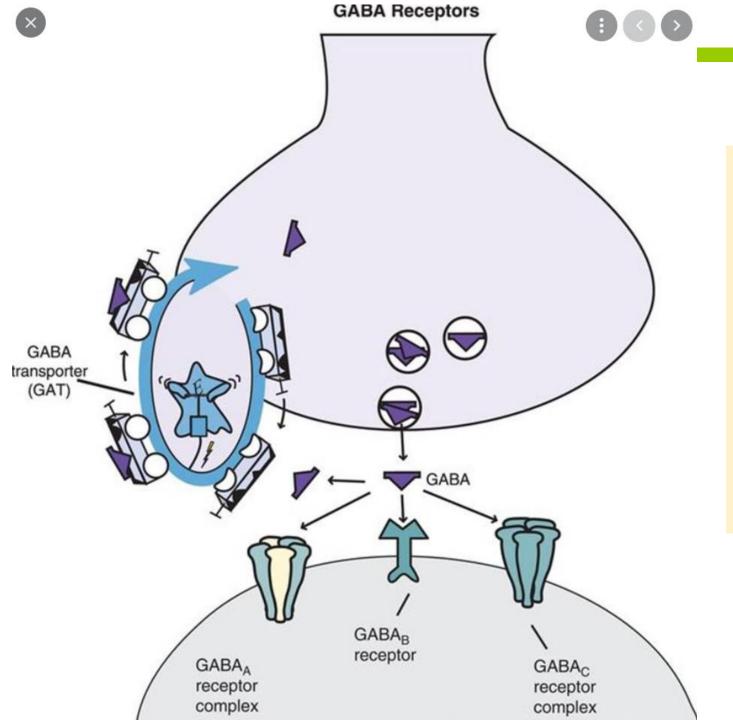
In condizioni di stress, il genotipo VAL e l'alta attività COMT con bassi livelli di DA, diviene vantaggioso, e produce i «warriors»!



GABA e benzodiazepine

- L'acido Gamma-Amminobutirrico, o l'acido γamminobutirrico, (GABA) è un neurotrasmettitore trovato nel cervello implicato nell'ansia e nell'azione ansiolitica di molti farmaci impiegati per il trattamento dei Disturbi d'Ansia.
- E' il principale neurotrasmettitore inibitorio e gioca un ruolo regolatorio rilevante nella riduzione dell'attività neuronale di molti neuroni, inclusi quelli dell'amigdala e del circuito CSTC, riducendo l'ansia.

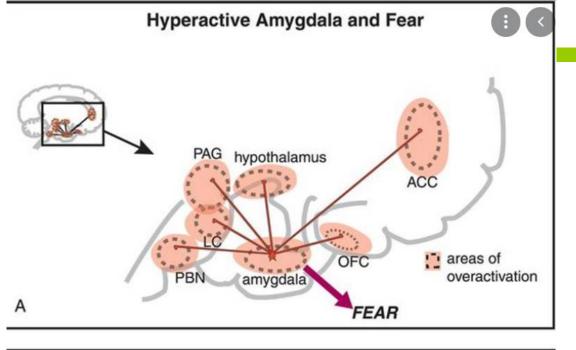




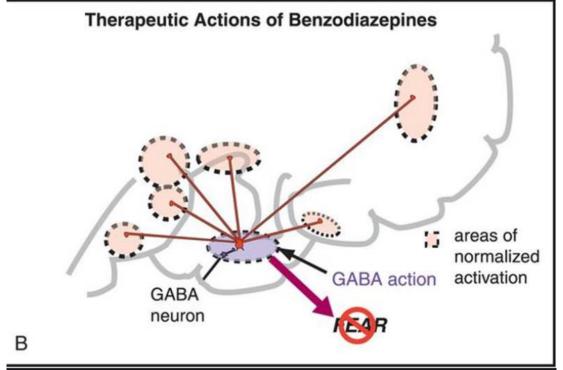
L'azione del GABA termina per via di

- pompe di reuptake o
- 2) un enzima
 GABAtransaminasi
 (GABA-T) che
 lo converte in
 una sostanza
 inattiva.

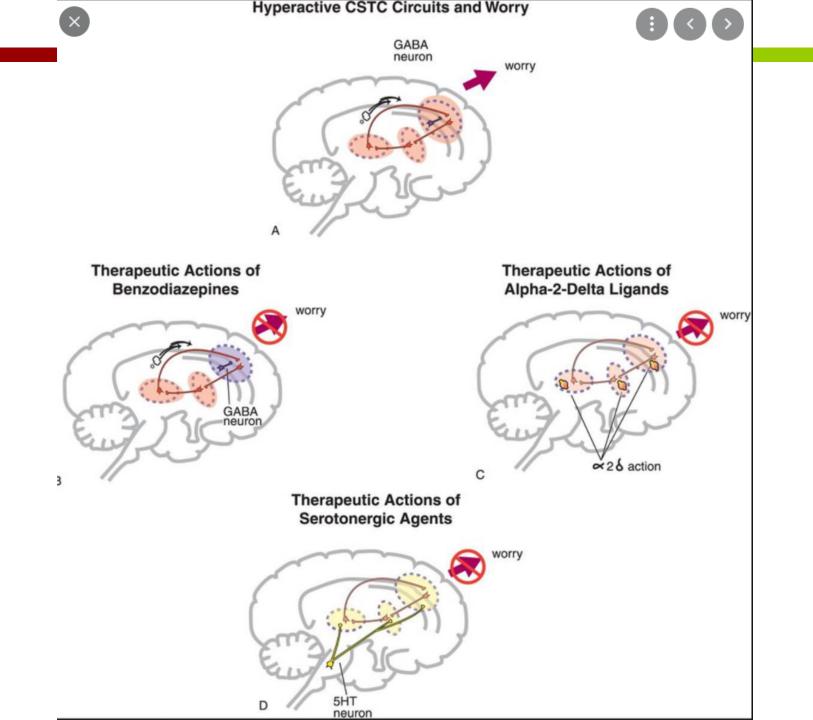
3 tipi di recettori



A. L'ansia patologica porta ad un'attivazione dei circuiti dell'amigdala.

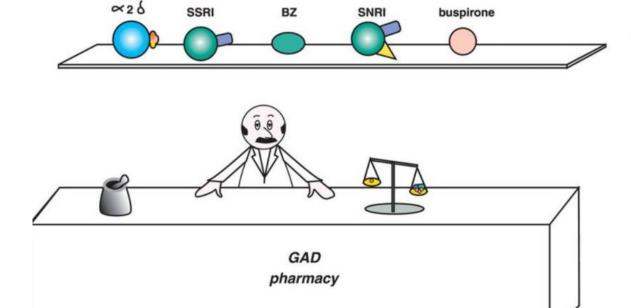


B. I farmaci GABAergici, quali le BDZ, alleviano l'ansia e la paura incrementando l'azione inibitoria dei recettori post-sinaptici GABAA nell'amigdala.



Trattamento dei D. D'Ansia – D. Ansia Generalizzato (GAD)

- I trattamenti per il GAD si sovrappongono ai trattamenti per gli altri D. d'Ansia e per la Depressione.
- La 1 linea di trattamento include:
 - Antidepressivi (SSRI, SNRI)
 - Benzodiazepine



1st-line

D. Ansia Generalizzato (GAD) Le benzodiazepine???

- Riluttanza a prescrivere BDZ nel GAD:
 - Disturbo a lungo termine
 - Possibilità di dipendenza, abuso e sintomi di astinenza
- Possibile utilizzazione
 - nelle prime fasi del trattamento con SSRI o SNRI
 - per uso sporadico intermittente
- Nel GAD la remissione sintomatologica con trattamento antidepressivo è più lenta rispetto alla remissione nella Depressione.

