

**AU-CNS onlus**



Multiplying people to understand  
neuroscientific topics

Associazione per l'Utilizzo delle  
Gestiscono Neuroscientifiche  
a fini Sociali  
Pietrasanta, Lucca - Pisa



G. De Lisio

Istituto di Scienze del Comportamento  
'G. De Lisio'  
Carrara - Pisa

# Aggiornamenti in PSICHIATRIA

**VII**

Diretti da  
Giulio Perugi e Icro Maremmani

**ANSIA SOCIALE COME DIMENSIONE TRANS-NOSOGRAFICA:  
ASPETTI CLINICI E TRATTAMENTI FARMACOLOGICI CON SSRI**

**PACIN**editore  
**MEDICINA**

**AU-CNS**  
*Onlus*

# Aggiornamenti in PSICHIATRIA

supplemento a Heroin Addiction and Related Clinical Problems

## **Direttori Scientifici**

GIULIO PERUGI - Pisa  
ICRO MAREMMANI - Pisa

## **Comitato di Redazione**

MATTEO PACINI - Carrara  
SONIA LUBRANO - Pisa

## **Direttore Responsabile**

ICRO MAREMMANI - Pisa

## **Comitato Scientifico Editoriale**

MARCO BATTAGLIA - Milano  
ROBERTO BRUGNOLI - Roma  
GRAZIELLA DE MONTIS - Sassari  
JOSEPH A. DELTITO - Rowayton, CT, USA  
CARLA GAMBARANA - Siena  
ANDREAS HERFURT - Muenster, G  
MERCEDES LOVRECIC - Ljubljana, SLO  
GABRIELE MASI - Pisa  
LUCA PANI - Cagliari  
PIER PAOLO PANI - Cagliari  
GIORGIO PEREZ - Milano  
SALVATORE SIGNORETTA - Carrara  
FABRIZIO STARACE - Napoli  
ALESSANDRO TAGLIAMONTE - Siena  
CRISTINA TONI - Carrara

## **Segreteria**

AU-CNS onlus  
Via XX Settembre, 83  
55045 - Pietrasanta, Lucca  
Tel. 0584-790073  
Fax 0584-72081  
E-mail: aucns.onlus@inwind.it

Istituto di Scienze del Comportamento  
"G. De Lisio"  
Viale Monzoni, 3  
54031 - Carrara  
Tel. e Fax 0585-855388  
E-mail: iscdelisisio@virgilio.it

## **Edizione**

Pacini Editore S.p.A.  
Via Gherardesca, 1  
56121 Ospedaletto (Pisa)  
Tel. 050-313011  
Fax 050-3130300

AU-CNS onlus  
Via XX Settembre, 83  
55045 - Pietrasanta, Lucca  
Tel. 0584-790073  
Fax 0584-72081  
E-mail: aucns.onlus@inwind.it

## **Aggiornamenti in Psichiatria**

Supplemento alla rivista Heroin Addiction & Related Clinical Problems Vol 5(2)-2003

Registrazione del Tribunale di Pisa n° 5 del 9-3-2000

© 2003 Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore

Finito di stampare nel mese di Novembre 2003 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa

# Aggiornamenti in PSICHIATRIA

## **Ansia Sociale come dimensione trans-nosografica: Aspetti clinici e trattamenti farmacologici con SSRI**

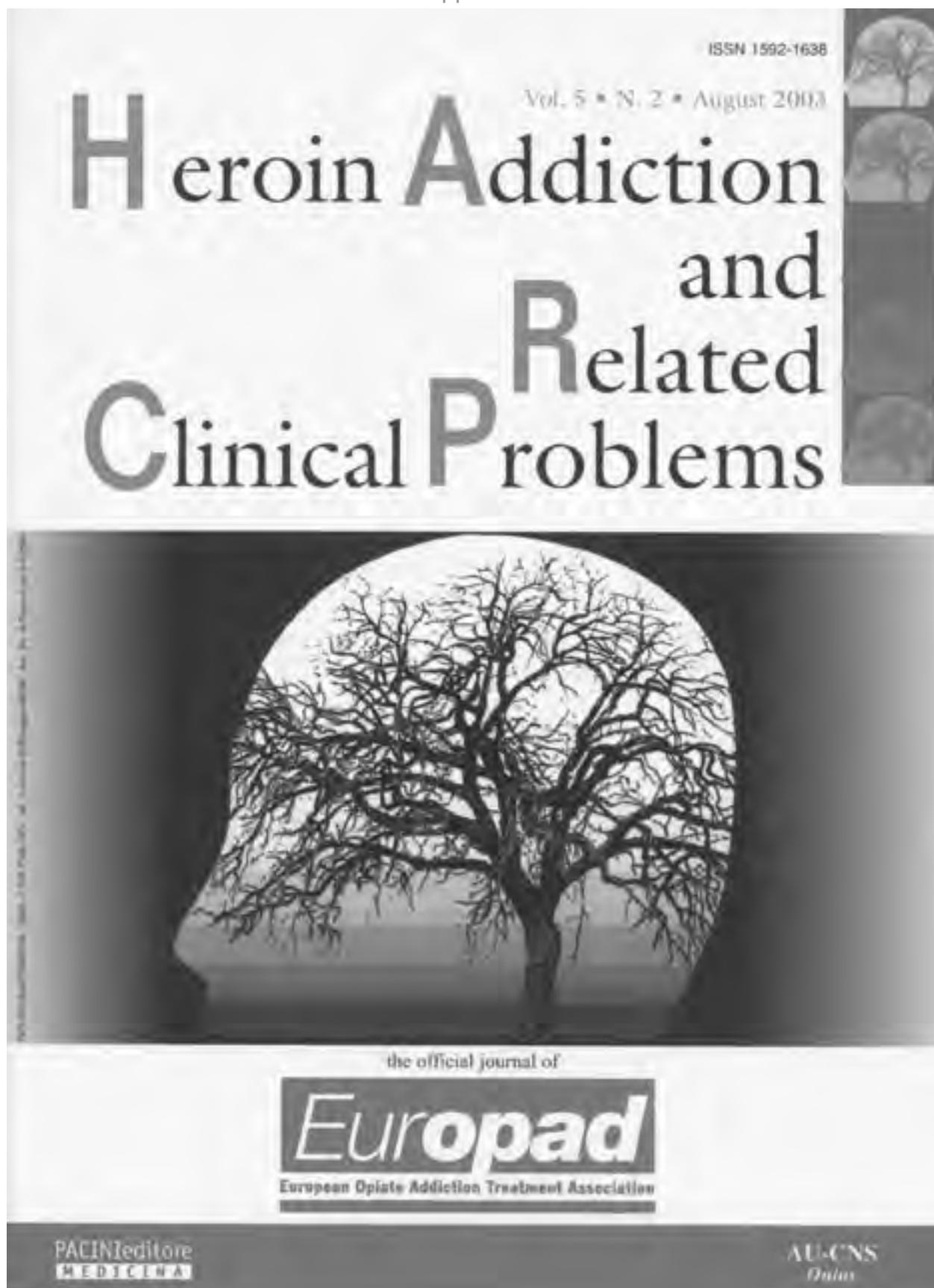
Giulio Perugi e Giuseppe Ruffolo

Ospedale "Santa Chiara", Dipartimento di Psichiatria NFB  
Università di Pisa

Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio"  
Carrara - Pisa

ISC  
AU-CNS on[us

Aggiornamenti in PSICHIATRIA  
è un supplemento di:



ISC  
AU-CNS on us

# ANSIA SOCIALE COME DIMENSIONE TRANS-NOSOGRAFICA: ASPETTI CLINICI E TRATTAMENTI FARMACOLOGICI CON SSRI

Giulio Perugi<sup>1,2</sup>, Giuseppe Ruffolo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ospedale "Santa Chiara", Dipartimento di Psichiatria NFB, Università di Pisa

<sup>2</sup> Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio", Carrara

## RIASSUNTO

Le ricerche cliniche ed epidemiologiche indicano unanimemente come Fobia Sociale (FS) e Disturbo di Evitamento di Personalità (DEP) tendano a presentarsi associati con altri disturbi mentali quali Depressione, Disturbo Bipolare, Disturbo da Panico, Agorafobia, Disturbo Ossessivo-Compulsivo e Schizofrenia. La comorbidità sembra rappresentare la regola e l'ansia sociale può essere considerata come un precursore comune a molte condizioni, da manifestazioni ansiose come attacchi di panico ed agorafobia, a disturbi dell'umore, fino a gravi quadri psicotici e di abuso di alcol e sostanze. La concettualizzazione dell'ansia sociale come dimensione psicopatologica trans-nosografica, consente di ampliare il bagaglio diagnostico e terapeutico a disposizione in numerose situazioni cliniche, altrimenti difficilmente inquadrabili. Per quanto riguarda i trattamenti farmacologici, gli SSRI sono oggi i farmaci di prima scelta nel trattamento della FS. Tuttavia, molti studi sono stati condotti in aperto e su pazienti che presentavano comorbidità con Depressione, Distimia ed altri Disturbi d'Ansia, la qual cosa può rendere difficile la corretta valutazione della specificità di risposta. Dati validi, affidabili e su casistiche numerose sono stati riportati solamente per Sertralina e Paroxetina, composti per i quali è stato approvato l'impiego nella FS.

**Parole chiave:** Fobia sociale, aspetti clinici, trattamento farmacologico, SSRI, sertralina, paroxetina.

## SUMMARY

Clinical and epidemiological researches unanimously indicate that Social Phobia (SF) and Avoidant Personality Disorder (APD) tend to be concomitant with other mental disorders such as Depression, Bipolar Disorder, Panic Disorder, Agoraphobia, Obsessive-Compulsive Disorder and Schizophrenia. For social anxiety, comorbidity seems to be the rule and SF can be considered as a precursor of many other psychopathological conditions: panic attacks, agoraphobia, mood disorders, other psychotic disorders and alcohol or substance abuse. The conceptualization of social anxiety as a trans-nosographic psychopathological dimension permits the improvement of the diagnostic and therapeutic approach to numerous clinical situations. As concerns pharmacological treatment, today, SSRI are widely considered the first choice for SF; however, many studies have been conducted openly and included patients with concomitant depression, dysthymia and/or other anxiety disorders. This approach makes difficult to evaluate the specificity of the response. Valid and reliable data on adequate clinical samples have been reported only for Sertraline and Paroxetine; recently, these two compounds obtained the official indication for the treatment of SF also in Italy.

**Keywords:** Social phobia, clinical features, pharmacological treatment, SSRI, sertraline, paroxetine.

Sindromi caratterizzate da timidezza eccessiva, ansia sociale ed evitamento sono state descritte nella letteratura medica fin dai tempi di Ippocrate (V sec. A.C.). Egli racconta, infatti, di un suo paziente che "a causa della timidezza e della incertezza eccessive non usciva mai di casa, per il timore di essere giudicato non frequentava nessuno, per il terrore di sbagliare

non parlava mai; infine, riteneva di essere sempre osservato da tutti". In epoca più recente, agli inizi del 1900, il primo ad utilizzare la definizione di "fobia delle situazioni sociali" è stato Janet<sup>1</sup>, per descrivere pazienti che mostravano "paura di parlare in pubblico, suonare il piano e scrivere di fronte ad altri". Bisogna però attendere la fine degli anni '60 perché la Fobia Socia-

le (FS) venga distinta dalle altre manifestazioni fobiche, sulla base dei dati clinici e della risposta alle terapie comportamentali: infatti Marks e Gelder nel 1966, definirono per primi la FS come “paura di mangiare, bere, ballare, parlare, scrivere, etc., in presenza di altre persone per il timore di risultare ridicoli”<sup>2</sup>.

Per quanto riguarda la nosografia psichiatrica, la FS compare nelle classificazioni internazionali dei disturbi mentali (Diagnostic Statistic Manual o DSM, dell’American Psychiatric Association ed International Classification of Diseases o ICD, dell’Organizzazione Mondiale della Sanità) a partire dagli anni ‘80 ed è definita come paura ed evitamento di situazioni nelle quali l’individuo è esposto al giudizio degli altri, per il timore di mostrarsi imbarazzato ed ansioso, di apparire ridicolo ed incapace o di comportarsi in modo goffo, inopportuno ed umiliante (Tabella 1).

<b>Tabella 1. Importanza clinica dell’Ansia Sociale</b>
Prevalenza elevata
Grande impatto sull’adattamento sociale, lavorativo e familiare
Fattore di rischio per Disturbi dell’Umore, Uso di Alcol o Sostanze, Suicidio
Sottodiagnosticata, sottotrattata

Le categorie diagnostiche utilizzate per la classificazione delle manifestazioni patologiche legate all’ansia sociale sono, ancora oggi, ampiamente dibattute. La diagnosi di FS riunisce infatti, sotto un’unica etichetta, la fobia di situazioni specifiche (come ad es. parlare di fronte ad un uditorio, mangiare o scrivere in pubblico) e l’ansia sociale di tipo generalizzato (presente in tutti i contesti che richiedono una interazione con gli altri). Quest’ultima appare in continuum con la timidezza e l’inibizione comportamentale che, essendo caratteristiche stabili ad esordio precoce, sono meglio definite come tratti temperamentali o di personalità. Sul piano sintomatologico, patogenetico e, verosimilmente, anche per quanto riguarda la risposta ai trattamenti, non è chiaro se le forme “generalizzate” e quelle “non generalizzate” riconoscano una matrice comune o rappresentino piuttosto disturbi differenti; molti quadri clinici possono, inoltre, essere classificati indifferentemente come FS (Asse I del DSM) e come Disturbo di Evitamento di Personalità (DEP) (Asse II) (Tabella 2).

Descritto inizialmente da Millon<sup>3</sup>, il DEP

<b>Tabella 2. Disturbi da Ansia Sociale</b>
<b>PRIMARI</b>
Fobia Sociale (forma specifica e generalizzata)
Disturbo di Evitamento di Personalità
<b>SECONDARI</b>
Disturbi Mentali
Disturbo da Panico
Dismorfofobia
Disturbi della Condotta Alimentare
Disturbi dell’Umore
Disturbo Ossessivo-Compulsivo
Malattie Fisiche Disabilitanti
Balbuzie
Tremore del Morbo di Parkinson
Tremore benigno essenziale
Strabismo
Obesità
Altre malattie neurologiche

è caratterizzato dalla riduzione dell’assertività e dalla resistenza ad entrare in contesti che comportino un coinvolgimento interpersonale, indipendentemente dall’evitamento di situazioni specifiche. Gli individui con DEP incontrano difficoltà in molte circostanze interpersonali e sociali e tendono a condurre una vita ritirata, talora di isolamento; inoltre non sempre giudicano esagerati e irrazionali i propri timori. Il sovrapporsi delle definizioni e dei criteri diagnostici ha portato a ritenere che, in molti casi, DEP e FS generalizzata rappresentino lo stesso disturbo osservato da prospettive differenti.

Nella realtà clinica i disturbi legati alla presenza di livelli elevati di ansia sociale sono disposti lungo un continuum che si estende dalla semplice timidezza a quadri clinici complessi, caratterizzati da evitamento marcato di tutte le situazioni che comportano contatti con gli altri a causa dell’eccessiva sensibilità al giudizio ed alla critica.

Indipendentemente dalla gravità e dalla collocazione nosografia autonoma, ansia sociale, sensibilità interpersonale ed inibizione comportamentale sembrano costituire spesso gli antecedenti morbosi di numerosi altri Disturbi d’Ansia e dell’Umore. Sul piano patogenetico FS e DEP possono essere interpretati sia come condizioni predisponenti, sia come manifestazioni precoci di disturbi che evolveranno, in

tempi successivi, verso quadri più complessi ed invalidanti. Comportamenti inibiti in determinati contesti, uso di alcol o sostanze a scopo disinibente e socializzante, insicurezza in situazioni interpersonali o sociali, percezione di sé stessi come inetti ed inadeguati di fronte agli altri costituiscono elementi importanti al fine di una corretta interpretazione clinica di numerosi quadri psicopatologici, oltre ad avere un significato prognostico ed implicazioni terapeutiche importanti.

## EPIDEMIOLOGIA

Informazioni sufficientemente valide ed attendibili sono disponibili a partire dalla metà degli anni '80, con l'introduzione di criteri diagnostici operativi e l'utilizzo di interviste standardizzate (Tabella 3). L'Epidemiologic

<i>Tabella 3. Prevalenza della Fobia Sociale (DSM IV)</i>	
Prevalenza (Lifetime):	
- National Comorbidity Survey (NCS):	13%
- Ontario Health Survey (MHS):	14%
- Munich Survey:	10%
Sex ratio (F vs M):	2:1
Età d'insorgenza:	15 – 25 anni

Catchment Area Study (ECA), commissionato dal National Institute of Mental Health (NIMH), è stata la prima ricerca condotta su larga scala. Lo strumento diagnostico utilizzato era la Diagnostic Interview Schedule (DIS). Per quanto riguarda la FS, la DIS esplora solo tre situazioni (mangiare in pubblico, parlare di fronte ad un piccolo gruppo di persone conosciute, parlare ad estranei o incontrare nuove persone), non contempla il timore dell'umiliazione o dell'imbarazzo in situazioni sociali né comprende i criteri di esclusione per la FS secondaria a disturbo da panico o depressione. Myers e coll.<sup>4</sup> fornirono alcuni risultati preliminari di questo studio da cui risultava che la prevalenza a sei mesi della FS nei distretti di Baltimora e St. Louis era stimata allo 0,9-1,7% nell'uomo e all'1,5-2,5% nella donna. Dati più dettagliati dello studio ECA sulla FS sono riportati da Schneier e coll.<sup>5</sup> i quali separarono dal campione selezionato in 4 dei 5 distretti in osservazione (il distretto di New Heaven fu escluso perché era stata utilizzata una versione della DIS che non comprendeva i tre items per la FS) i soggetti con diagnosi di Schizofrenia in modo da

ottenere una maggiore compatibilità con i criteri del DSM III R. Il campione così selezionato risultava composto da 13537 soggetti di cui 361 (2.4%) avevano sofferto di FS nel corso della loro vita.

Allo studio ECA sono seguite altre ricerche che hanno impiegato lo stesso strumento di valutazione. La prevalenza della FS in Canada, in Nuova Zelanda e in Porto Rico (rispettivamente 1.7%, 3.0% e 1.6%) è molto simile a quella riportata dallo studio ECA. Uno studio condotto sulla popolazione dell'Islanda riporta una prevalenza del 3.5%, che si pone agli estremi superiori dei risultati ottenuti sulla popolazione Statunitense. La prevalenza "lifetime" della FS ottenuta in Taiwan ed in Corea è, invece, considerevolmente più bassa (0.6% e 0.5% rispettivamente), al pari di quella di tutti i Disturbi d'Ansia e dell'umore in queste popolazioni.

Esistono numerose spiegazioni per giustificare queste variazioni nei diversi paesi. È poco verosimile che esse siano legate ad errori nella selezione del campione, dato il gran numero di soggetti considerati, oppure che siano determinate da differenti modalità di traduzione e somministrazione della DIS. È possibile, invece, che esse siano collegate a modalità culturali che condizionano l'espressività della FS che può essere inserita all'interno di modalità comportamentali socialmente accettate, deplorate, oppure peculiari delle comunità indagate. Un esempio tipico di presentazione peculiare di una sindrome almeno in parte sovrapponibile alla FS è il Taijin Kyofu-sho, degli autori giapponesi. Questa sindrome, distinta dalle fobie semplici e dall'agorafobia sin dagli anni 20, si caratterizza per il timore persistente ed irrazionale di offendere gli altri a causa dalla propria inadeguatezza o incapacità.

Altri studi epidemiologici non hanno utilizzato la DIS per la diagnosi, tra questi quello realizzato a Firenze da Faravelli e coll.<sup>6</sup> mediante una intervista semistrutturata derivata dalla Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-lifetime version (SADS-L). Questa ricerca riporta una prevalenza lifetime della FS intorno allo 0.99%, con una prevalenza al momento dell'osservazione dello 0.45%; queste stime sono sensibilmente inferiori a quelle riportate dalla maggior parte degli studi in letteratura.

Tra gli studi recenti, il più accurato dal punto di vista metodologico è senza dubbio il National Comorbidity Survey (NCS) condotto da Kessler e coll.<sup>7</sup> utilizzando una versione

modificata ed aggiornata della DIS: la Composite International Diagnostic Interview (CIDI). In questo modo Kessler e coll.<sup>7</sup> hanno stimato una prevalenza “lifetime” della FS del 13.3% e una prevalenza a 12 mesi del 7.9%. Questi valori sono più elevati rispetto ai dati dello studio ECA, probabilmente in relazione al fatto di avere utilizzato criteri diagnostici più ampi, ispirati alla nuova edizione del DSM e alla assenza nella CIDI di criteri discriminanti tra la FS primaria e quella secondaria ad altri disturbi fisici o mentali. Weiller e coll.<sup>8</sup> con lo stesso strumento di indagine, in uno studio su di una popolazione di pazienti di medicina generale, hanno rilevato una prevalenza mensile della FS del 4.9% e lifetime del 14.4%.

La sola indagine epidemiologica pubblicata basata sui criteri del DSM-IV per la FS è l’Early Developmental Stages of Psychopathology (EDSP), una ricerca longitudinale su 3021 soggetti, di età compresa tra 14 e 24 anni, basata sull’uso di una versione recente della CIDI, la M-CIDI (Munich-CIDI). La prevalenza lifetime della FS é risultata del 4,9% nelle donne e del 9,5% negli uomini, con una prevalenza media del 7,3% nella popolazione generale; la prevalenza a 12 mesi era solo lievemente più bassa, e ciò indicherebbe una tendenza elevata della malattia alla cronicizzazione<sup>9</sup>.

In realtà, il problema maggiore che si incontra per ottenere stime reali di incidenza o prevalenza della FS nella popolazione generale è legata alla difficoltà di stabilire con precisione il livello di soglia per la diagnosi. Una recente indagine condotta sulla popolazione generale in Francia ha definito due livelli di gravità per la FS, basati sul numero di sintomi e sul grado di evitamento: la prevalenza lifetime di FS moderata era del 7,3% mentre, la prevalenza di FS grave, era solo dell’1,9%<sup>10</sup>. E’ evidente che criteri e livelli di soglia differenti rendono difficile confrontare i risultati dei vari studi.

Un altro problema rilevante è determinato dalla frequente comorbidità della FS con altri disturbi mentali, al punto da renderne dubbia l’autonomia nosografica. Secondo lo studio ECA il 69% dei soggetti con diagnosi di FS presentava almeno un altro disturbo maggiore in comorbidità nel corso della vita; in particolare, il 44.9% di questi era affetto da Agorafobia, il 17% da depressione, l’11.1% da DOC e il 4.7% da Disturbo Bipolare<sup>5</sup>. Infine, il 19% e il 13% presentavano rispettivamente abuso di alcol e di sostanze. L’esordio della FS precedeva quello degli altri disturbi nel 77% dei casi. Questi dati

sono sostanzialmente confermati dal NCS<sup>7</sup> e dagli altri studi epidemiologici che riportano percentuali di comorbidità con altri disturbi mentali dal 70 al 90%<sup>9,10</sup>.

Percentuali così elevate di comorbidità con altri disturbi mentali, anche negli studi epidemiologici, finiscono con il mettere in dubbio la validità e l’autonomia nosografica della FS, suggerendo la possibilità che l’ansia sociale rappresenti una dimensione psico(pato)logica transnosografica che può coesistere con numerosi altri disturbi mentali, costituendone talora il precursore ed in altri casi una parte integrante del quadro psicopatologico.

Concludendo, tutte le ricerche condotte concordano nell’indicare come la prevalenza reale della FS nella popolazione generale sia elevata e risulti causa di disadattamento marcato, anche nelle forme attenuate. Nelle casistiche cliniche, tra i disturbi fobici che giungono all’osservazione dello psichiatra, la FS è il secondo come prevalenza dopo l’Agorafobia. Questo dato è indicativo non tanto della relativa rarità del disturbo, ma della scarsa frequenza con cui questi pazienti richiedono l’aiuto del medico per l’ansia sociale in sé. La diagnosi diventa molto più frequente se si tiene conto della comorbidità con altri disturbi mentali. La maggior parte dei pazienti con FS che giungono all’osservazione clinica lo fanno, infatti, per altri disturbi, in particolare depressione ed altri Disturbi d’Ansia.

## SOTTOTIPI SINTOMATOLOGICI

La FS è caratterizzata da un ampio spettro di situazioni temute e da diversi livelli di compromissione funzionale<sup>11</sup> (Tabella 4). La FS Specifica o Circoscritta si limita ad una o due situazioni isolate, che in genere riguardano per-

<b>Tabella 4. Fobia Sociale: Sottotipi</b>	
<b>Generalizzata</b>	
Ansia nella maggior parte delle situazioni sociali di performance o internazionali	
Esordio precoce e decorso cronico	
Compromissione marcata del funzionamento Comorbidità (depressione, abuso di alcolici, etc.)	
<b>Non Generalizzata (Specifica, Circoscritta)</b>	
Ansia di performance (1 o 2 situazioni)	
Esordio anche tardivo	
Più comune l’ansia di parlare in pubblico	

formance o comportamenti eseguiti mentre si è osservati. La forma di più frequente riscontro è la paura di parlare davanti ad un uditorio o ad un gruppo di persone. In queste circostanze la maggior parte delle persone presenta dei sintomi ansiosi, ma ciò non impedisce loro di condurre a termine la performance in modo più o meno soddisfacente; l'ansia che precede la prestazione diminuisce non appena il soggetto comincia a parlare o ad agire. Nei pazienti con FS le reazioni ansiose sono molto intense già parecchio tempo prima dell'inizio della prestazione, non cessano mano a mano che essa procede e spesso la compromettono. Altre forme di FS specifica riguardano mangiare o bere, lavorare, usare apparecchiature, scrivere o effettuare altre prestazioni manuali in pubblico.

La FS Generalizzata si caratterizza per un pattern di evitamento più esteso che, coinvolgendo la quasi totalità delle situazioni interpersonali, è causa di un disadattamento più grave rispetto alle forme circoscritte. In questi casi l'ansia di performance può non essere presente, mentre sono costanti sensibilità interpersonale ed inibizione comportamentale. Spesso questi pazienti temono l'incontro con estranei in qualsiasi contesto, formale o informale, risultano particolarmente ansiosi nell'interazione con persone che rivestono una posizione di "autorità" nei loro confronti oppure con soggetti di sesso opposto; in alcuni casi temono perfino amici e familiari. Per evitare l'esposizione ad esperienze dolorose o potenzialmente tali, questi individui adottano comportamenti di rinvio, di evitamento, di rinuncia e di ritiro.

Alcuni studi hanno riportato differenze demografiche e cliniche tra i pazienti con FS generalizzata e non-generalizzata<sup>11</sup>. La prima avrebbe una maggiore gravità<sup>5,11,12,13</sup>, con livelli di funzionamento inferiori<sup>11</sup> ed esordio precoce<sup>13</sup>. Inoltre, sulla base di uno studio familiare, Mannuzza e coll.<sup>14</sup> hanno ipotizzato che la sola forma generalizzata possa avere una componente genetica; questa ipotesi è sostanzialmente confermata da Stein e coll.<sup>15</sup> che hanno osservato frequenze maggiori di FS e DEP nei familiari di primo grado dei probandi con FS generalizzata rispetto a quelli dei probandi con FS non generalizzata.

Sul piano clinico la distinzione tra forme circoscritte e forme generalizzate appare eccessivamente schematica, essendo possibili molti quadri intermedi. Sono stati pertanto suggeriti altri modelli di classificazione, sulla base delle differenti situazioni temute. Sono state descritte

forme nelle quali è presente paura ed evitamento di situazioni ed attività connesse ad un unico, vasto, ambito della vita sociale; nella pratica clinica l'esempio più comune è quello relativo alla FS nei confronti dell'altro sesso. In questi pazienti l'imbarazzo, l'ansia e le condotte di evitamento si manifestano quasi esclusivamente in quelle occasioni nelle quali viene richiesto di interagire con individui di sesso opposto, in particolare quando è presente un interesse di natura sentimentale o sessuale; maggiore è l'interesse, più intense sono le reazioni ansiose ed i timori del paziente. In questi casi si associa di solito una compromissione rilevante sul piano delle relazioni sentimentali. Nel sesso maschile l'ansia prestazionale può produrre difficoltà di erezione fino all'impotenza con evitamento dei rapporti sessuali.

Un'altra sottotipizzazione proposta è quella relativa alle forme caratterizzate esclusivamente da ansia prestazionale e forme nelle quali il disagio è presente prevalentemente nelle interazioni sociali, indipendentemente dal numero di situazioni temute<sup>11, 16,17</sup>. I tentativi empirici effettuati al fine di dimostrare clinicamente la distinzione tra ansia prestazionale e di interazione sono risultati però fallimentari.

Uno studio epidemiologico recente<sup>18</sup> ha messo in luce due sottotipi di FS, costituiti dalla paura di parlare in pubblico e dalla paura di più situazioni sociali. Rispetto alla sola paura di parlare in pubblico, la paura di più situazioni sociali risulta essere più persistente, con una maggiore compromissione sociale e maggiore comorbidità con altri disturbi mentali; tuttavia la validità di questa distinzione dovrà essere dimostrata nelle popolazioni cliniche.

Un'alternativa alla classificazione basata esclusivamente sul numero delle situazioni temute dovrebbe prendere in considerazione sia aspetti quantitativi che qualitativi. Recentemente abbiamo studiato<sup>19</sup> la presenza di sottotipi sintomatologici in 153 pazienti ambulatoriali con FS. La maggior parte dei pazienti presentava sintomi ansiosi ed evitamento di un numero elevato di situazioni. La prevalenza assoluta di FS generalizzata, accompagnata frequentemente da DEP, riflette la situazione che di regola si osserva nei pazienti che giungono all'osservazione dello psichiatra. L'analisi fattoriale delle componenti principali degli items della Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) ha mostrato una soluzione a 5 fattori, che rendono conto del 64.7% del totale della varianza. Il primo fattore, più importante, riflette una di-

mensione di “ansia interpersonale”, il secondo una dimensione di “ansia nel parlare in maniera formale”, il terzo una dimensione collegata all’“ansia di fronte a persone estranee o in posizione di autorità”, il quarto descrive la paura di “mangiare e bere mentre si è osservati”, ed infine, il quinto fattore, riflette una dimensione correlata all’“ansia di fare qualcosa mentre si è osservati”.

Dalla nostra ricerca emerge chiaramente la presenza di una dimensione di “ansia interpersonale”, mentre l’“ansia di performance” sembra essere in realtà costituita da almeno altre 4 dimensioni non correlate tra loro: “ansia di parlare in pubblico in maniera formale”, “ansia nei confronti di estranei/persona in posizione di autorità”, “mangiare e bere mentre si è osservati”, “ansia di fare qualcosa mentre si è osservati”. Nella nostra casistica la dimensione che appare più chiaramente correlata alla FS non generalizzata del DSM-IV è “l’ansia di fare qualcosa mentre si è osservati”. Dal punto di vista psicopatologico, le altre dimensioni come “l’ansia di parlare in maniera formale”, “l’ansia nei confronti degli estranei e delle persone in posizione di autorità” e “mangiare e bere mentre si è osservati” tendono a comprendere un range più ampio di paure sociali ed ansia interazionale. Come atteso, l’“ansia interpersonale” appare maggiormente correlata alla FS generalizzata ed al DEP rispetto alle altre dimensioni. I pazienti con punteggi-z elevati in questo fattore presentano in misura maggiore familiarità positiva per FS e comorbidità lifetime per disturbi dell’umore. Questi risultati sono in accordo con quelli riportati in altri studi <sup>14,15</sup>, nei quali sono state osservate percentuali più elevate di FS e DEP nei familiari dei pazienti con FS generalizzata rispetto a quelli con FS non generalizzata ed ai controlli sani. Questi risultati possono essere interpretati nel senso che ciò che viene trasmesso geneticamente è l’ansia interazionale ed i tratti personologici inibiti-evitanti ad essa correlati, più che l’ansia in situazioni di performance. Quest’ultima appare come una condizione più eterogenea dal punto di vista clinico e verosimilmente patogenetico, correlata solo parzialmente al DEP <sup>20</sup>.

### **ANSIA SOCIALE COME DISTURBO DI PERSONALITÀ**

Alcune caratteristiche quali l’esordio nell’infanzia, la relativa stabilità nel tempo, la frequenza con la quale molti pazienti si adattano

ad essa in maniera egosintonica, hanno portato a considerare l’ansia sociale come una dimensione temperamentale o di personalità che può predisporre allo sviluppo di altri disturbi mentali.

Caratteristiche di personalità improntate all’ansia ed all’inibizione sociale sono riportate nella letteratura psichiatrica sin dai primi anni del secolo, sia come tratti predisponenti alla schizofrenia sia nelle descrizioni psicodinamiche del “carattere fobico”, così come pure in alcuni approcci dimensionali di più recente diffusione.

Il primo a tracciare le caratteristiche cliniche della personalità “attivamente evitante” fu Bleuler, nel 1911,<sup>21</sup> nella sua formulazione iniziale del concetto di schizofrenia: “le persone “attivamente” evitanti sono ben differenti da quelle con evitamento di tipo “passivo”: sono infatti ipersensibili agli stimoli sociali ed iper-reattive agli umori ed ai sentimenti altrui, specialmente verso quelli che sottendono l’umiliazione ed il rifiuto”.

La prima descrizione sistematica, che anticipa il DEP nella maggior parte dei suoi caratteri, è comunque quella del temperamento schizoide di Kretchmer <sup>22</sup>. Egli identificò due polarità di sensibilità nell’ambito del temperamento schizoide: la “anestesia” e la “iperestesia”. Coloro la cui predisposizione costituzionale è diretta verso il polo anestetico, corrispondono da vicino al disturbo schizoide del DSM IV, mentre il gruppo che Kretchmer collocò all’estremità “iperestesia” del continuum anticipa ed esemplifica il pattern evitante: “Nella categoria “Iperestesici” si ritrova spesso una netta contrapposizione, “io” e “mondo esterno”; c’è una autoanalisi costante e incessante, un continuo confronto: “Che impressione suscito nelle altre persone? Chi potrebbe dire male di me? In che misura mi devo rimproverare qualcosa?”. La distinzione tracciata da Kretchmer tra individui “passivamente” (schizoidi) e “attivamente” evitanti, emerge costantemente nelle descrizioni della personalità premorbosa degli schizofrenici. Mentre alcuni pazienti presentano caratteristiche quali riduzione dell’arousal, scarsa motivazione e riduzione della sensibilità, altri si caratterizzano per eccessiva reattività, iperarousal, marcata sensibilità interpersonale. Secondo Millon <sup>3</sup>, entrambi i pattern sarebbero corretti, seppure in contraddizione, ed entrambi predisporrebbero a disturbi dello spettro schizofrenico.

Per quanto riguarda la nozione di “caratte-

re fobico”, è stata trattata da un gran numero di analisti di scuola classica. Fenichel<sup>23</sup> per esempio ha scritto: “carattere fobico sarebbe la designazione corretta per le persone il cui comportamento reattivo si limita all’evitamento delle situazioni originariamente desiderate”. Per quanto il concetto sia più ampio, contiene anche alcune delle caratteristiche del DEP, come la tendenza all’evitamento e all’ansia sociale ed interpersonale.

Un’altra descrizione che coincide per certi aspetti con la costellazione dei tratti evitanti è quella di Schneider della “personalità astenica”<sup>24</sup>. Infatti, per quanto gli astenici siano caratterizzati principalmente da eccessiva attenzione per le funzioni corporee e si esprimano principalmente con modalità ipocondriache, secondo Schneider questa preoccupazione spesso si può estendere sul versante dei rapporti interpersonali.

In epoca più recente, alcune concezioni multidimensionali<sup>25,26</sup> della personalità hanno incluso caratteristiche che, almeno in parte, fanno riferimento alla presenza di livelli più o meno elevati di ansia sociale ed interpersonale. Secondo Eysenck<sup>25</sup>, la variabilità nei tratti di personalità e nei comportamenti nevrotici può essere spiegata utilizzando tre dimensioni fondamentali lungo le quali tutti gli individui si dispongono in maniera continua: estroversione-introversione, nevroticismo e psicoticismo. Così, secondo questo modello, sia i disturbi di ansia che gli stati depressivi deriverebbero da una struttura di personalità caratterizzata da marcata introversione e da elevato nevroticismo. Al contrario, gli individui psicopatici e quelli isterici mostrerebbero una elevata estroversione e nevroticismo. Dunque, secondo questa concezione la presenza di maggiori o minori livelli di ansia sociale è correlata ad una dimensione fondamentale della personalità che è quella della introversione-estroversione.

Un altro modello multidimensionale della personalità è quello proposto da Cloninger<sup>26,27,28</sup>; tale modello si basa su una sintesi di informazioni provenienti da studi familiari, sullo sviluppo individuale e psicometrici, oltre che su dati neurofarmacologici e neuroanatomici, dell’apprendimento e del condizionamento nell’uomo e negli animali. Cloninger ipotizza che alla base della personalità vi siano tre dimensioni geneticamente indipendenti, parzialmente ereditate e stabili nel tempo: Novelty Seeking (NS), Harm Avoidance (HA) e Reward Dependence (RD).

La HA rappresenterebbe la tendenza a rispondere intensamente ai segnali di ostilità con inibizione del comportamento rivolta ad evitare la punizione, la novità ed i pericoli esterni. Gli individui con HA elevata sono descritti come cauti, rigidi, apprensivi, paurosi, inibiti, timidi, facilmente affaticabili. I soggetti con bassa HA sono fiduciosi, rilassati, ottimisti, spensierati, disinibiti, espansivi ed energici. L’ansia sociale è, quindi, secondo Cloninger, parte integrante di questa dimensione temperamentale.

La varietà delle sindromi descritte in passato, che ricalcano i tratti clinici del DEP, dovrebbe rappresentare una testimonianza della sua validità come entità clinica, nonostante la recente designazione ufficiale e formale. Così come viene descritto nel DSM III e nella edizioni successive del manuale dell’American Psychiatric Association (DSM III-R, DSM IV), il DEP trae le sue origini dalla teoria dell’apprendimento bio-psico-sociale<sup>3</sup> e viene identificato con il prototipo di personalità caratterizzata da uno stile di vita attivo-distaccato. In accordo con questa concezione, le caratteristiche essenziali di questo tipo di personalità sono l’apprensività e la paura nei confronti degli altri con una svalutazione delle proprie capacità, un marcato imbarazzo ed un generale evitamento dei rapporti interpersonali stretti. Il desiderio di affetti può essere forte, ma questi sono sfuggiti o ridotti per autoprotezione; la vita emozionale è improntata alla presenza di ansia ricorrente e pervasiva; il pensiero è periodicamente distratto e confuso ed è presente una sensibilità spiccata nei confronti di un potenziale rifiuto sociale, quest’ultima è incrementata dall’inclinazione a distorcere gli eventi in linea con la tendenza ad anticipare possibili critiche. Questi tratti sono presenti sin dall’adolescenza o dai primi anni della vita adulta, sono notevolmente accentuati e non sono limitati a periodi brevi, né necessariamente scatenati da eventi stressanti.

Nel DSM III R<sup>29</sup> è consentita la diagnosi concomitante di FS generalizzata e DEP; questa innovazione ha contribuito ulteriormente alla scarsa definizione dei confini tra le due condizioni. La questione, seppure esplicitamente sollevata dagli estensori, rimane senza risposta nel DSM IV<sup>30</sup> dove non vengono, di fatto, riportati elementi di diagnosi differenziale tra i due disturbi ed è ammessa la possibilità che possa trattarsi di “definizioni alternative di una stessa condizione oppure di condizioni similari”.

Le ricerche condotte su pazienti con FS, con e senza DEP, hanno confrontato principalmen-

te i parametri sintomatologici trasversali e la reattività in situazioni sociali e di performance, ponendo minore attenzione alle caratteristiche longitudinali del disturbo ed alla storia familiare di questi pazienti. Vengono così a mancare informazioni utili per chiarire i possibili rapporti tra DEP e FS.

In una ricerca condotta alcuni anni fa, ci siamo proposti di studiare comparativamente la storia familiare e le caratteristiche demografiche, cliniche e di decorso di pazienti ambulatoriali con FS con e senza DEP<sup>31</sup>. I due gruppi non mostravano differenze significative per quanto concerne le caratteristiche demografiche. Dall'analisi dei nostri dati emergeva un'ampia area di sovrapposizione, anche se alcune differenze relative alle situazioni temute apparivano degne di nota. In particolare il gruppo senza DEP risultava più sensibile ai disagi esperiti durante le performances e meno alle situazioni ed ai contesti che comportano interazioni con gli altri. A questo proposito è da ricordare che tutti i pazienti con FS specifica della nostra casistica erano compresi nel gruppo FS senza DEP e per questi pazienti il disturbo si manifestava quasi esclusivamente in situazioni di performance come scrivere, bere o mangiare in pubblico, parlare in meeting, riunioni, di fronte ad una platea ed in altre situazioni formali, oppure nell'utilizzare i bagni pubblici. Per quanto riguarda altri aspetti della loro vita sociale e relazionale questi pazienti non sembravano presentare problemi.

Al contrario, i pazienti con DEP, oltre ai disagi nelle situazioni di performance, sembravano trovare difficoltà notevoli in molti contesti interpersonali e sociali indipendentemente dalla necessità di mettere in atto comportamenti più o meno complessi. L'inibizione comportamentale era la caratteristica preminente di questi soggetti, come pure la mancanza di assertività e la resistenza ad entrare in situazioni che comportino un coinvolgimento interpersonale. E' difficile stabilire se questo rifletta semplicemente una maggiore gravità o una differenza qualitativa.

Nonostante si ritrovi associato prevalentemente alla FS generalizzata, il DEP si riscontra con una notevole prevalenza anche nei pazienti con Disturbo da Panico-Agorafobia (PDA)<sup>32,33</sup>. In uno studio comparativo tra PDA e FS condotto da Renneberg e coll.<sup>34</sup> è stata riportata una frequenza sovrapponibile di DEP (32%) nei due Disturbi d'Ansia. Inoltre, il DEP è diagnosticato, sebbene meno frequentemente, in altri Disturbi d'Ansia ed in condizioni quali

la dismorfofobia<sup>35</sup>, la depressione atipica<sup>36</sup>, i disturbi della condotta alimentare<sup>37</sup>.

## **RAPPORTI TRA ANSIA SOCIALE PATOLOGICA E TIMIDEZZA**

La distinzione tra ansia sociale patologica e timidezza rappresenta un problema complesso non ancora esplorato adeguatamente. La ricerca clinica ha mostrato un crescente interesse nello studio della FS, mentre la timidezza ha continuato ad essere intesa come una condizione subclinica, studiata principalmente da psicologi. Il fatto appare sorprendente soprattutto se si considera che gli elementi psicopatologici della FS, come il disagio in situazioni sociali, l'inibizione dei comportamenti appropriati, l'evitamento di vari contesti interpersonali ed i sintomi neurovegetativi come tremore, rossore e sudorazione sono presenti anche nella timidezza.

I rapporti tra FS, DEP e timidezza non sono chiari e mancano dati in proposito, anche perché quest'ultima condizione non è compresa nello schema diagnostico dei manuali internazionali di classificazione dei disturbi mentali; tuttavia, anche se spesso la timidezza è considerata un attributo di personalità o temperamentale, viste le notevoli somiglianze con la FS ed il DEP, è verosimile che esista un certo grado di sovrapposizione e la possibilità che i vari termini descrivano diverse gradazioni dello stesso fenomeno.

Alcune ricerche hanno rilevato una distribuzione continua dei punteggi relativi all'ansia sociale su vaste casistiche raccolte dalla popolazione generale<sup>38</sup>. E' difficile tuttavia stabilire da queste osservazioni una reale continuità tra FS e timidezza. Esistono, infatti, notevoli differenze nella prevalenza delle due condizioni evidenziate da indagini epidemiologiche. La prevalenza della FS nella popolazione generale è stata stimata dal 2 al 13%<sup>18,39</sup>, mentre la timidezza appare di gran lunga più comune. Ad esempio, in una ricerca condotta su un campione di 5000 soggetti negli Stati Uniti<sup>38</sup> è stato osservato che il 40% degli intervistati si considera timido in quel momento e che il 90% lo è stato almeno per un periodo nella vita. Il dato più interessante appare comunque quello relativo al fatto che, in almeno il 30% dei soggetti, la timidezza comporta un certo grado di sofferenza soggettiva e di disadattamento sociale, interpersonale e lavorativo<sup>38</sup>. Questa osservazione pone da un lato il problema delle difficoltà di delimitazione diagnostica della FS, dall'altro quello della validità

degli attuali dati epidemiologici. Infatti è verosimile che la rilevanza delle condotte evitanti e fobico-sociali sia sottostimata dalle interviste fondate esclusivamente sull'esplorazione della paura e dell'evitamento in situazioni specifiche, modalità con le quali sono stati condotti anche gli studi più recenti<sup>40</sup>. Comportamenti evitanti più sfumati tendono infatti a sfuggire ad una corretta individuazione in quanto, spesso, non sono vissuti come patologici ma sopportati, mediante un adattamento dello stile di vita, sia dal paziente che dalle persone che lo circondano.

E' stato osservato<sup>11,40</sup> che alcuni elementi sembrano distinguere la timidezza dalla FS. Quest'ultima è caratterizzata da una maggiore interferenza sull'adattamento sociale ed appare come una condizione più cronica, meno suscettibile di remissioni nel tempo<sup>40</sup>. Inoltre, i fobici sociali tendono ad avere più condotte di evitamento ed un'insorgenza in epoca più tardiva<sup>40</sup>. I dati epidemiologici e clinici suggeriscono inoltre che non tutte le persone timide possono essere definite fobico sociali; non è peraltro chiaro se tutti i fobici sociali possano essere considerati timidi. FS e DEP potrebbero rappresentare una forma estrema di timidezza, tuttavia, nell'esperienza clinica, alcuni pazienti con FS non lamentano disagio interpersonale al di fuori delle situazioni specifiche temute. Ad esempio, alcuni pazienti mostrano condotte di tipo fobico sociale nell'interazione con individui dell'altro sesso, mentre possono essere completamente a loro agio al di fuori di questo contesto. Dunque, la timidezza non sembra una condizione necessaria per l'instaurarsi della FS e quest'ultima potrebbe rappresentare, almeno in alcuni casi, una forma qualitativamente diversa.

Gli studi longitudinali su individui timidi seguiti nel tempo costituiscono una fonte importante di informazioni. La presenza di tratti temperamentali stabili di timidezza ed inibizione comportamentale fin dalla prima infanzia risulta molto comune nella popolazione generale e sembra predisporre ad un ampio spettro di manifestazioni psicopatologiche in epoche successive. Seguiti negli anni, i bambini timido-inibiti sviluppano in misura nettamente maggiore rispetto agli altri depressione, ansia, attacchi di panico, ansia di separazione, condotte agorafobiche e, soprattutto, fobico sociali<sup>41,42</sup>.

Queste osservazioni sembrano indicare la non completa sovrapposizione tra FS e timidezza. Quest'ultima potrebbe rappresentare un attributo temperamentale, determinato da

uno stato di iperarousal dell'asse limbico-simpatico, in grado di sottendere una maggiore suscettibilità a varie manifestazioni depressive e fobico-ansiose in situazioni di stress. Il limite principale di queste osservazioni consiste nella scarsa definizione dei criteri psicopatologici di selezione della casistica studiata. L'inibizione in situazioni nuove e di fronte a persone non familiari può essere sottesa da meccanismi differenti: timidezza, ansia di separazione, disturbi dell'umore, tendenze antisociali.

L'esistenza di una disposizione temperamentale caratterizzata da timidezza, sensibilità interpersonale e disagio in situazioni sociali, con conseguente inibizione comportamentale, sembra comunque identificabile in una proporzione rilevante di individui. Il fatto che questa compaia precocemente, in epoca infantile, fa supporre che sia relativamente indipendente dalle variabili ambientali. In via del tutto speculativa è possibile ipotizzare, come per i temperamenti affettivi, che il temperamento timido-inibito rappresenti l'espressione diretta di una base genetico-costituzionale sulla quale vanno ad influire le varie componenti ambientali nel determinare quadri psicopatologici conclamati.

In conclusione, la natura delle relazioni tra timidezza, FS generalizzata e DEP rimane mal definita a causa della sovrapposizione sintomatologica che spesso si osserva fra queste condizioni. Ulteriori studi sui sottotipi di FS così come la chiarificazione dei rapporti intercorrenti tra FS, DEP e timidezza potrebbero consentire una migliore delimitazione nosografica in questo ambito e, conseguentemente, la definizione di protocolli terapeutici mirati.

## **ANSIA SOCIALE COME DIMENSIONE TRANS-NOSOGRAFICA**

La tendenza della FS e del DEP a presentarsi associati con altri disturbi mentali quali Depressione, Disturbo Bipolare, Disturbo di Panico-Agorafobia, Disturbo Ossessivo-Compulsivo, Disturbi Psicotici è confermata unanimemente da tutte le ricerche cliniche ed epidemiologiche. Utilizzando il modello della comorbidità si può affermare che quest'ultima, nel caso della ansia sociale, rappresenta la regola.

### **Altri Disturbi d'Ansia e Disturbi dell'Umore**

Per quanto riguarda le popolazioni cliniche, Van Ameringen e coll.<sup>43</sup> hanno riportato, in 57 soggetti con FS, valori di comorbidità del 49.1% con il DP, del 70.1% con la Depressione

Maggiore, del 10,5% con il DOC e del 3,5% con il Disturbo Bipolare. Successivamente, in un campione di 129 soggetti con FS (67 con la forma generalizzata e 62 con la forma non-generalizzata) Mannuzza e coll.<sup>14</sup> hanno rilevato valori di comorbidità con i Disturbi d'Ansia leggermente inferiori: solo il 15% dei pazienti con FS generalizzata presentava una diagnosi "lifetime" di DP mentre questo valore saliva al 34% nel gruppo con FS non generalizzata; rispettivamente il 10% ed il 5% dei due sottogruppi presentavano invece comorbidità con il DOC. L'Abuso di Alcol emergeva nel 25% dei soggetti con FS generalizzata, mentre solo il 6% dei restanti soddisfaceva i criteri per la diagnosi.

In una nostra casistica di 70 pazienti ambulatoriali, l'associazione tra FS con altri Disturbi d'Ansia veniva rilevata nel 47,6% dei casi, in special modo il DP (26,1%) ed il DOC (18%)<sup>44</sup>. Il 60,1% dei pazienti presentava comorbidità lifetime con Disturbi dell'Umore; in particolare il 15% risultava affetto da Distimia ed il 46,4% aveva sofferto di episodi depressivi; nel 12% era presente un Disturbo Bipolare.

In letteratura sono sempre più numerose le osservazioni che confermano la frequente concomitanza della FS con il Disturbo Bipolare. Nel National Comorbidity Survey (NCS), il rischio di comorbidità fra FS e Disturbo Bipolare risultava maggiore (odds ratio 4,6) rispetto a quanto osservato nella Depressione Unipolare (odds ratio 3,6). Sulla stessa linea Angst<sup>45</sup>, in pazienti con ipomania, ha rilevato percentuali di FS lifetime (5,1%) elevate rispetto alla popolazione generale.

Secondo quanto emerso da uno studio clinico condotto da Himmeloch<sup>46</sup>, il trattamento dell'ansia sociale con IMAO e RIMA si associa spesso a viraggi ipomaniacali. Egli ipotizza, inoltre, che la FS, almeno in alcuni casi, possa essere ricondotta nell'ambito dello spettro bipolare e possa essere considerata una fase o una particolare espressione fenotipica di esso. Dunque, la FS potrebbe rappresentare una forma frusta di depressione bipolare II<sup>52</sup>. Di fatto, l'inibizione sociale per molti aspetti può essere assimilabile alla coartazione volitiva del paziente depresso. A questo proposito, Kraepelin<sup>47</sup> aveva osservato come la depressione bipolare si caratterizzi essenzialmente per un "blocco della volizione", ciò in contrasto con quanto si osserva nella "melancolia" (depressione unipolare). Queste osservazioni sono in accordo con i dati emersi da un nostro studio sulle relazioni

tra Disturbi d'Ansia ed esordio e decorso del Disturbo Bipolare in tre gruppi di pazienti, affetti rispettivamente da DP (21 soggetti), FS (19 soggetti) e DOC (23 soggetti)<sup>48</sup>. Mentre il DP e il DOC mostravano un esordio e un decorso relativamente indipendente dalle fasi del Disturbo Bipolare, la FS tendeva a comparire prima del Disturbo Bipolare e a risolversi pressoché completamente nelle fasi espansive.

### FS e Disturbi Psicotici

Gli studi relativi alla comorbidità tra FS e disturbi psicotici sono di gran lunga inferiori rispetto alle indagini condotte nell'ambito dei disturbi affettivi. Lo scarso interesse in questo settore può essere ricondotto alla scarsa prevalenza dei disturbi psicotici nella popolazione e alle difficoltà metodologiche insite nella valutazione e nelle formulazioni diagnostiche retrospettive in questo tipo di pazienti. Ciò nonostante, indagini epidemiologiche recenti hanno evidenziato come la comorbidità tra disturbi psicotici e altri disturbi di asse I non costituisca un fenomeno trascurabile<sup>49</sup>.

Per quanto riguarda le casistiche cliniche, in una ricerca su 102 pazienti psicotici alla prima ospedalizzazione, Strakowski e coll.<sup>50</sup> rilevarono la presenza di FS e/o Fobie Semplici nel 6,9% dei casi. Nessuno di questi soggetti aveva come diagnosi primaria un disturbo dello spettro schizofrenico o un disturbo delirante; 2 soggetti (25%) erano affetti da psicosi atipica, 1 (6,6%) da episodio depressivo con caratteristiche psicotiche e 4 (6,6%) da Disturbo Bipolare. Contrariamente a queste osservazioni, Cosoff e Hafner<sup>51</sup>, in uno studio condotto recentemente su 100 pazienti psicotici ospedalizzati, hanno rilevato la presenza di FS nel 17% dei soggetti con schizofrenia, senza differenze rilevanti rispetto ai pazienti bipolari. Analogamente Casano e coll.<sup>52</sup> hanno osservato una percentuale sovrapponibile di FS in pazienti con disturbi dello spettro schizofrenico (16,1%), ma valori inferiori nei soggetti affetti da Disturbo Bipolare con caratteristiche psicotiche (10,6%). Il disturbo d'ansia risultava inoltre ampiamente rappresentato tra i pazienti depressi con manifestazioni psicotiche (38,9%).

Ovviamente gli interrogativi concernenti i rapporti tra disturbi psicotici, Disturbi d'Ansia e FS restano numerosi. Gli studi sulle relazioni cronologiche fra le diverse entità nosografiche potrebbero apportare informazioni almeno parzialmente chiarificatrici. Con questa finalità,

Strakowski e coll.<sup>53</sup> hanno esaminato retrospettivamente una casistica di 71 pazienti psicotici nel 20% dei quali i Disturbi d'Ansia risultavano antecedenti all'esordio dei disturbi psicotici. D'altra parte è stato osservato come la FS possa residuare dopo un trattamento efficace con clozapina in alcuni pazienti schizofrenici<sup>54</sup>.

Purtroppo queste osservazioni preliminari sono di difficile interpretazione e non ci consentono di formulare ipotesi patogenetiche. Non è chiaro, in particolare, se quanto viene rilevato nei rapporti tra FS e disturbi dello spettro schizofrenico sia effettivamente espressione di un fenomeno di comorbidità o se i criteri diagnostici utilizzati non determinino piuttosto una sovrastima di alcune categorie nosografiche.

### FS ed Abuso di Alcol

Esiste una relazione complessa tra ansia sociale ed alcolismo, che solo recentemente è stata studiata in maniera sistematica. Alcuni pazienti con FS tendono ad abusare di alcol a scopo autoterapico, sviluppando secondariamente disturbi correlati all'abuso di questa sostanza. Il consumo eccessivo di alcol può a sua volta aggravare la sintomatologia ansiosa o precipitare quadri depressivi; si instaura così un circolo vizioso che, solamente quando entrambe le condizioni vengono riconosciute e trattate, può essere interrotto.

In alcuni studi clinici condotti su pazienti con FS<sup>55</sup> è stato osservato come questi ultimi spesso riferiscano di cercare nell'alcol un aiuto per affrontare situazioni sociali che li intimoriscono, ciò nel tentativo di alleviare l'ansia anticipatoria, le condotte di evitamento e l'inibizione comportamentale. Nella diagnosi e nel trattamento dei pazienti che presentano livelli elevati di ansia sociale è quindi essenziale esplorare gli atteggiamenti nei confronti dell'alcol e le reazioni alla sua assunzione, anche sporadica.

Numerosi dati clinici ed epidemiologici testimoniano come soggetti con diagnosi primaria di FS sviluppino spesso disturbi correlati all'uso di sostanze alcoliche<sup>8,49,56-59</sup> e, viceversa, come pazienti in trattamento per un quadro di abuso o di dipendenza da alcol mostrino una percentuale elevata di comorbidità con FS<sup>55,60,61-65</sup>. Le differenze che si riscontrano in letteratura riguardo alla prevalenza della comorbidità tra i due quadri morbosi sono probabilmente da attribuire alle diverse definizioni di abuso e di dipendenza utilizzate nei vari studi, come pure alle differenze di tipo metodologico nella cam-

pionatura, negli strumenti diagnostici utilizzati (autovalutazione, interviste strutturate, etc.) e nel disegno sperimentale (studi prospettici o indagini retrospettive).

Per quanto riguarda i rapporti temporali tra FS ed alcolismo i dati sono meno numerosi, ma le poche osservazioni disponibili forniscono risultati concordanti. Tra tutti i Disturbi d'Ansia, i disturbi fobici (fobia semplice, FS, agorafobia) sono quelli che più frequentemente precedono l'insorgenza di disturbi correlati con l'uso di alcol, mentre il disturbo da panico ed il disturbo ossessivo-compulsivo mostrano una relazione temporale più variabile ed il disturbo d'ansia generalizzata tende a manifestarsi in epoca successiva<sup>66,67</sup>.

Tipicamente l'età di esordio della FS si colloca nell'infanzia o nella adolescenza ed il disturbo sembra quindi svolgere un ruolo predisponente allo sviluppo successivo di alcolismo. Lydiard e coll.<sup>63</sup> hanno osservato che in condizioni di comorbidità tra FS ed alcolismo il disturbo d'ansia è precedente; questo dato è stato confermato anche da altri studi<sup>5</sup>.

Sono state riportate alcune differenze significative circa l'esordio dei disturbi che si presentano in comorbidità con l'alcolismo nei due sessi: mentre negli uomini l'insorgenza del quadro di abuso o di dipendenza da alcol è solitamente antecedente all'esordio dei disturbi in comorbidità, nelle donne si osserverebbe una sequenza temporale opposta o, tutt'al più, le diverse condizioni si verificherebbero nello stesso periodo<sup>49</sup>. Nel medesimo studio, il 24% delle donne rispetto al 13% degli uomini sviluppavano un quadro di dipendenza da alcol nel corso della loro vita secondariamente ad una diagnosi di FS; inoltre, le donne con FS avevano un rischio due volte maggiore di dipendenza da alcol rispetto ai controlli.

Interessanti sono anche le osservazioni relative ai differenti sottotipi di FS. Mannuzza e coll.<sup>14</sup> hanno riportato che i pazienti con diagnosi di FS di tipo generalizzato presentavano più frequentemente comorbidità con un quadro di abuso di alcol dei soggetti con diagnosi di FS non generalizzata (specifica, circoscritta), con percentuali rispettivamente del 25% e del 6% dei casi. Questa differenza era ricondotta alla diversa gravità sintomatologica ed al diverso grado di disadattamento familiare, sociale e lavorativo provocato dai due sottotipi diagnostici.

Non sono riportati in letteratura dati sulle possibili differenze nelle caratteristiche clini-

che e di decorso tra pazienti fobico-sociali con e senza storia di abuso di alcol. A questo proposito abbiamo condotto recentemente una ricerca<sup>19</sup> su 153 pazienti ambulatoriali con diagnosi di FS secondo i criteri del DSM III-R. Nella nostra casistica, 34 pazienti (22.2%) presentavano una storia pregressa di abuso di alcolici della durata di almeno un anno. Questi pazienti non mostravano differenze significative rispetto a quelli senza storia di abuso di alcol per la maggior parte delle caratteristiche demografiche e cliniche esplorate; l'unica differenza riguardava la comorbidità lifetime con Disturbo Bipolare II, che risultava quasi esclusivamente presente tra i pazienti con abuso di alcol.

La suscettibilità all'uso di alcol in alcuni pazienti con FS potrebbe essere legata alla presenza di una diatesi bipolare, con marcata reattività alla sostanza, piuttosto che alla sintomatologia fobico sociale in se stessa. Questa ipotesi sembra in accordo con alcune osservazioni recenti<sup>67-70</sup>, secondo le quali nei pazienti con FS senza comorbidità con disturbi dell'umore l'uso di alcol non riduce l'ansia durante una situazione di performance, non si associa ad una migliore prestazione e, quando viene giudicato efficace da alcuni pazienti, l'effetto sembra più legato a fattori cognitivi di rassicurazione che ad una azione biologica diretta della sostanza.

L'effetto socializzante e disinibente riportato da molti pazienti con FS potrebbe quindi essere mediato da un viraggio dell'umore in senso espansivo scatenato dall'assunzione di alcol. Così, alcuni pazienti con FS e diatesi bipolare potrebbero ricorrere all'uso della sostanza nel tentativo di automedicarsi anche se, nel tempo, l'assunzione di alcol induce un aumento della sintomatologia ansiosa e ad un peggioramento del disturbo dell'umore. L'aumento dei livelli di ansia è associato agli effetti di tipo fisico provocati dall'uso prolungato di alcol, all'ingestione di alte dosi o alla brusca interruzione delle condotte potatorie. Anche le conseguenze negative sul piano sociale, legale ed interpersonale, possono contribuire in maniera sostanziale ad aumentare la sintomatologia ansiosa.

Le indagini sulla comorbidità della FS e del DEP con Disturbi d'Ansia, dell'Umore, ed altri disturbi mentali hanno implicazioni cliniche importanti, relative soprattutto al decorso, alla prognosi e alla risposta ai trattamenti. La comorbidità elevata con disturbi dell'umore e di complicazioni, quali abuso di alcol e suicidio<sup>5</sup>, inducono ad una serie di riflessioni cliniche. Nel

paziente con disturbi affettivi o con abuso di alcol la presenza di FS e l'eventuale concomitanza con DEP rappresentano un ulteriore fattore di rischio di complicazioni e cronicizzazione. L'ansia sociale, oltre a costituire di per sé motivo di disadattamento e sofferenza soggettiva, sembra, infatti, predisporre ad altre condizioni psicopatologiche. L'identificazione corretta di questa dimensione psicopatologica in pazienti che si presentano dal medico per il trattamento di altri disturbi mentali, oltre ad una migliore definizione diagnostica, può consentire un migliore approccio terapeutico.

## **IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO CON SSRI**

La ricerca clinica sul trattamento farmacologico della FS ha avuto negli ultimi anni uno sviluppo notevole; sono stati pubblicati numerosi studi, sia in aperto che controllati, con composti appartenenti a classi farmacologiche quali Inibitori delle Monoamino-Ossidasi Irreversibili e Reversibili (IMAO e RIMA)<sup>71,72</sup>, Benzodiazepine (BDZ), Inibitori Selettivi del Re-uptake della Serotonina (SSRI), Beta-Bloccanti. Esistono inoltre rilievi clinici che depongono a favore dell'impiego della Venlafaxina, del Bupirone e della Clonidina, pur in assenza di studi clinici controllati su casistiche di dimensioni adeguate. Con l'avvento degli antidepressivi SSRI, la ricerca clinica si è indirizzata tempestivamente verso la valutazione della loro efficacia, oltre che nella depressione, anche in vari Disturbi d'Ansia, tra i quali la FS. I risultati ottenuti sono stati favorevoli al punto che, alla luce dei dati riportati in letteratura, gli SSRI si propongono, oggi, come farmaci di prima scelta nel trattamento della FS. A parità di efficacia, infatti, rispetto agli IMAO, l'altra classe di composti per i quali l'efficacia terapeutica è stata dimostrata ampiamente, possiedono sicuramente tollerabilità e sicurezza migliori.

Di seguito verranno passati in rassegna i principali studi riportati in letteratura in merito al trattamento dell'ansia sociale con gli SSRI attualmente in commercio nel nostro paese.

## **FLUOXETINA**

Schneier e coll.<sup>73</sup> hanno condotto il primo studio in aperto con Fluoxetina su 12 pazienti: di questi, 7 (58%) presentavano un miglioramento da moderato a marcato dell'ansia e dell'evitamento sociali durante tutti i 5 mesi di trattamento (Tabella 5). Da sottolineare come

Tabella 5. Studi su Fluoxetina

Anno	Autori	n° totale di pazienti	Caratteristiche dello studio - Risultati
1992	Schneier e coll.	12	Naturalistico. Miglioramento in 7/12 p. Durata: 5 mesi
1992	Black e coll.	14	Naturalistico. Miglioramento in 10/14 p. Durata 4-30 settimane; dosaggio 10-100 mg/die
1993	Van Ameringen e coll.	16	Naturalistico. 76.9% di "responders". Dosaggi 20-60 mg/die
1995	Perugi e coll.	20	Naturalistico. Miglioramento almeno "moderato". Durata 12 settimane
1997	Fairbanks e coll.	16	Naturalistico. p. con Disturbi d'Ansia Multipli. Migliorati 8/10 con FS
2002	Koback e coll.	60	Doppio cieco, controllato. Durata: 12 settimane; dosaggi da 20 a 60 mg/die. Miglioramento alla LSAS in entrambi i gruppi

alcuni tra i "responders" riferivano un miglioramento paragonabile a quello ottenuto con il trattamento da loro effettuato precedentemente, a base di Fenelzina. Successivamente, due studi "in aperto" <sup>74,75</sup> condotti su pazienti con diagnosi principale di FS, hanno confermato queste osservazioni. Nel primo sono stati trattati con Fluoxetina per un periodo variabile da 4 a 30 settimane (dosaggio 10-100mg/die) 14 pazienti con diagnosi di FS generalizzata: 10 (71%) hanno mostrato un miglioramento moderato o marcato, 2 hanno sospeso il trattamento per gli effetti collaterali; nel secondo studio, 16 soggetti sono stati trattati con Fluoxetina a dosi comprese tra 20 e 60 mg/die con una percentuale di "responders" pari al 76.9%; il tempo medio di risposta è risultato essere di circa 7 settimane. Va sottolineato comunque che, in entrambe queste casistiche, era presente una comorbidità elevata con disturbo da panico, depressione maggiore, disturbo ossessivo compulsivo.

L'efficacia della Fluoxetina nella FS è stata indagata anche da Perugi e coll. <sup>76</sup> in uno studio in aperto condotto su 20 pazienti senza comorbidità intraepisodica con altri Disturbi d'Ansia o con disturbi dell'umore; alla fine delle 12 settimane di trattamento i pazienti presentavano un miglioramento di grado almeno moderato; inoltre la risposta, quando presente, sembrava manifestarsi dopo circa 4-8 settimane ed a dosaggi superiori a quelli normalmente utilizzati nella depressione. E' stato inoltre notato che l'effetto tendeva a consolidarsi nel tempo, mantendosi per molti mesi.

Fairbanks e coll. <sup>77</sup> hanno somministrato

Fluoxetina a 16 pazienti ambulatoriali di età compresa fra 9 e 18 anni con diagnosi di Disturbi d'Ansia multipli; è stato ottenuto un miglioramento significativo in 10 su 10 dei pazienti con Disturbo da Ansia di Separazione, in 8 su 10 con FS, in 4 su 6 con Fobia Specifica, in 3 su 5 con Disturbo da Panico ed in 1 su 7 con Disturbo da Ansia Generalizzata; i dosaggi medi utilizzati erano di 24 mg/die per i bambini e di 40mg/die per gli adolescenti. Nei pazienti con un solo disturbo d'ansia, erano efficaci dosaggi di Fluoxetina più bassi rispetto a quelli necessari nei soggetti con Disturbi d'Ansia multipli.

Recentemente Koback e coll. <sup>78</sup> hanno condotto uno studio pilota, in doppio cieco controllato con Placebo, relativo all'impiego di Fluoxetina nella FS. In particolare, sono stati selezionati 60 soggetti con FS che, successivamente, sono stati randomizzati a ricevere Fluoxetina o Placebo per 14 settimane. Il farmaco attivo è stato somministrato nelle prime 6 settimane al dosaggio fisso di 20 mg/die, nelle 8 settimane successive è stata incrementata la dose fino ad un massimo di 60 mg/die. In entrambi i gruppi a confronto è stato riscontrato un miglioramento alla LSAS, tuttavia non sono state rilevate differenze significative fra i due gruppi a confronto.

## FLUVOXAMINA

Uno studio in doppio cieco controllato verso Placebo <sup>79</sup> su 30 soggetti con FS non in comorbidità con depressione o altri Disturbi d'Ansia ha testato l'efficacia della Fluvoxamina (fino a 150 mg/die e per un periodo di 12 settimane) ri-

**Tabella 6. Studi su Fluvoxamina**

Anno	Autori	n° totale di pazienti	Caratteristiche dello studio - Risultati
1994	den Boer e coll.	30	In doppio cieco, controllato vs. Placebo. Miglioramento alla LSAS (12 settimane fino a 150 mg/die)
1999	Stein e coll.	92	Multicentrico, in doppio cieco, controllato vs Placebo. Miglioramento. (dosaggio medio: 202 mg/die)

portando una riduzione di oltre il 50% del punteggio della LSAS, anche se un miglioramento significativo si rilevava soltanto nel 46% dei pazienti trattati con il farmaco attivo. Inoltre, differenze statisticamente significative fra i due gruppi a confronto sono state riscontrate solamente nelle variabili relative all'ansia sociale e all'ansia anticipatoria; la sensitività interpersonale, che rappresenta il nucleo psicopatologico della FS, non migliorava in maniera significativa alla fine dello studio (Tabella 6).

Stein e coll.<sup>80</sup> hanno realizzato uno studio multicentrico di 12 settimane in doppio cieco, controllato verso Placebo, allo scopo di valutare l'efficacia della Fluvoxamina nel trattamento della FS. Hanno partecipato a questa ricerca 92 pazienti, la maggior parte dei quali (91.3%) affetta da una FS generalizzata; il dosaggio medio giornaliero somministrato era di 202mg. La Fluvoxamina era efficace soprattutto nelle forme più gravi ed invalidanti del disturbo.

## PAROXETINA

Le prime osservazioni relative all'efficacia della PR nel trattamento della FS risalgono a Ringold<sup>81</sup>. Quest'ultimo ha riportato la sua esperienza su 2 pazienti che, dopo essere stati trattati con Fluoxetina e Sertralina senza risposta clinicamente favorevole, avevano conseguito risultati soddisfacenti in seguito all'assunzione per 4 settimane di 20 mg/die di PR. Successivamente, Stein e coll.<sup>82</sup> hanno condotto uno studio in aperto di 11 settimane su 36 pazienti affetti da FS generalizzata, con dosi iniziali di PR di 10 mg/die e con incrementi settimanali di 10 mg/die, fino al raggiungimento della dose massima di 50 mg/die. Il 77% (23 su 30) dei pazienti che portavano a termine lo studio risultavano nettamente migliorati rispetto alle valutazioni basali. Analogamente, Mancini e Van Ameringen<sup>83</sup> hanno ottenuto risultati sovrapponibili in uno studio in aperto di 12 settimane, al quale avevano partecipato 18 pazienti con FS Generalizzata secondo i criteri

**Tabella 7. Studi su Paroxetina**

Anno	Autori	n° totale di pazienti	Caratteristiche dello studio - Risultati
1994	Ringold	2	Naturalistico. Miglioramento dopo Paroxetina (20 mg/die) per 4 settimane
1996	Stein e coll.	36	Naturalistico. Miglioramento in 27/30 p. Dosaggio max 50 mg/die
1996	Mancini e Van Ameringen	18	Naturalistico. Miglioramento in 15/18 p.
1998	Stein e coll.	187	Multicentrico, in doppio cieco, controllato vs Placebo. Paroxetina più efficace del Placebo. Dose massima PR 50 mg/die
1999	Allgulander e coll.	92	Doppio cieco controllato vs. Placebo. Paroxetina più efficace del Placebo. Dose massima PR 50 mg/die
2002	Stein e coll.	1 <sup>a</sup> fase=437 2 <sup>a</sup> fase=323	Multicentrico controllato vs.Placebo, singolo-cieco, doppio-cieco. Paroxetina più efficace del Placebo nella prevenzione delle ricadute

del DSM-III-R; 15 soggetti (83.3%) erano considerati “responders” (con miglioramento da moderato a marcato) e 3 (16.7%) “non responders” (con miglioramento minimo o inesistente) (Tabella 7).

Sulla base di queste osservazioni sono state pianificate ricerche multicentriche internazionali che hanno confermato i risultati indicativi della buona efficacia e tollerabilità di PR. Stein e coll.<sup>82</sup> hanno riportato i dati di uno studio multicentrico (30 centri negli Stati Uniti ed uno in Canada) della durata di 20 settimane, in doppio cieco e controllato verso Placebo. L’indagine è stata condotta su 187 soggetti con diagnosi di FS Generalizzata secondo i criteri del DSM-IV. Il dosaggio iniziale di PR è stato di 20 mg/die, con successivi incrementi di 10 mg a settimana e fino ad un massimo di 50 mg/die. Nel gruppo della PR hanno completato le 12 settimane di sperimentazione 62 pazienti (66%); gli effetti collaterali sono stati la causa principale di interruzione del trattamento in corso (15%). Nel gruppo trattato con Placebo hanno completato lo studio 72 pazienti (77%); in questo caso la mancanza di efficacia ha rappresentato il motivo principale di abbandono della sperimentazione (11%). Il 55.0% e il 23.9% dei soggetti che avevano assunto rispettivamente PR e Placebo erano risultati “migliorati” o “molto migliorati”; il punteggio totale della Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) risultava ridotto, rispetto al basale, del 39.1% nel gruppo della PR e del 17.4% nel gruppo del Placebo. Gli effetti collaterali più frequenti registrati con la PR sono stati mal di testa (37.2%), ritardo nell’ejaculazione (36% dei soggetti maschi), sonnolenza (26.6%), nausea (25.5%).

Allgulander e coll.<sup>84</sup> hanno valutato un campione di soggetti affetti da ansia sociale generalizzata selezionati mediante un annuncio pubblicato su di un quotidiano locale; fra le persone contattate, 92 si sono dichiarate disponibili a partecipare alla sperimentazione consistente in uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato verso Placebo e della durata di tre mesi. Fra i partecipanti, 44 hanno ricevuto PR (20-50 mg/die), i rimanenti 48 Placebo. Dall’analisi dei risultati il composto attivo è risultato più efficace del Placebo nell’alleviare l’ansia sociale e le condotte di evitamento. Per quanto riguarda la tollerabilità, 9 soggetti trattati con PR e 3 fra quelli che ricevevano Placebo hanno sospeso la sperimentazione a causa degli effetti collaterali. In particolare, quelli a carico della sfera sessuale sono stati riscontrati in 18 soggetti trattati con

PR ed in 4 con Placebo.

Recentemente Stein e coll.<sup>85</sup> si sono proposti di valutare l’efficacia di Paroxetina nel trattamento a lungo termine della FS; per tale motivo hanno condotto uno studio multicentrico controllato con Placebo. Il disegno sperimentale prevedeva una prima fase in cieco singolo della durata di 12 settimane ed una successiva nella quale, i soggetti risultati “responders” a Paroxetina, venivano randomizzati ad una fase di mantenimento, della durata di 24 settimane, sempre con Paroxetina. Sono stati inizialmente arruolati 437 soggetti con FS, 323/437 (Paroxetina=162; Placebo=161) sono quelli che hanno partecipato alla seconda fase, di mantenimento; quest’ultima è stata completata da 257/323 pazienti, 136 trattati con Paroxetina e 121 con Placebo. L’analisi dei risultati ha evidenziato una percentuale di ricaduta significativamente più bassa nel gruppo trattato con farmaco attivo (Paroxetina=14% vs Placebo=39%;  $p<.001$ ); in quest’ultimo si è potuto inoltre registrare un miglioramento più significativo alla CGI-M (Paroxetina=78% vs Placebo= 51%;  $p<.001$ ) ed alle scale di valutazione specifiche per l’ansia sociale ( $p<.001$ ). La Paroxetina si è dunque dimostrata efficace nel trattamento a lungo termine dell’ansia sociale.

### CITALOPRAM

Dati indicativi di una possibile efficacia del Citalopram nella terapia della FS sono stati riportati da Lepola e coll.<sup>86</sup>, che ne hanno descritto i benefici a lungo termine in 3 pazienti trattati per 12-24 mesi ad un dosaggio di 20 mg/die. Bower e Stein<sup>87</sup> hanno effettuato uno studio naturalistico in aperto per valutare l’efficacia del Citalopram su 22 soggetti con FS (12 settimane di trattamento ad un dosaggio di 40 mg/die); alla fine del periodo di osservazione, è stato possibile documentare un miglioramento significativo della sintomatologia attraverso una diminuzione significativa dei punteggi medietotalizzati alla LSAS ed alla CGI (Tabella 8).

### SERTRALINA

L’efficacia della Sertralina è stata valutata in alcuni studi in aperto, con dosaggi variabili da 50 a 200 mg/die (Tabella 9). Czepowick e coll.<sup>88</sup> hanno riportato un netto miglioramento in 7 degli 11 pazienti con FS trattati con questo composto; Martins e coll.<sup>89</sup> hanno osservato una riduzione significativa del punteggio alla Duke Brief Social Phobia Scale in 14 soggetti;

**Tabella 8. Studi su Citalopram**

Anno	Autori	n° totale di pazienti	Caratteristiche dello studio – Risultati
1994	Lepola e coll.	3	Naturalistico. Miglioramento nei 12-24 mesi di trattamento con 20 mg/die
1998	Bower e Stein	22	Naturalistico. Miglioramento alla LSAS e CGI (12 settimane a 40 mg/die)

Van Ameringen e coll.<sup>90</sup> hanno rilevato che 16 pazienti su 20 risultavano almeno moderatamente migliorati al termine di 8 settimane di trattamento; Munjack & Flowers<sup>91</sup> hanno ottenuto un sostanziale miglioramento in 5 dei 7 pazienti che avevano portato a termine le 12 settimane di terapia.

Sono stati inoltre condotti alcuni studi controllati con Placebo (Tabelle 10); Katzelnick e coll.<sup>92</sup> hanno selezionato 12 pazienti ambulatoriali che soddisfacevano i criteri previsti dal DSM-III-R per la diagnosi di Fobia Sociale. Di questi, 6/12 sono stati randomizzati a ricevere Sertralina (dosaggi compresi tra 50 e 200 mg/die; dosaggio medio 133,5 mg/die), i rimanenti Placebo. La prima parte della sperimentazione, della durata di 10 settimane, è stata seguita da una fase successiva di 2 settimane nel corso della quale è stata sospesa la somministrazione di principio attivo; successivamente, e per altre 10 settimane, è stato effettuato un cross-over. L'analisi dei risultati ha consentito di rilevare che il punteggio alla Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) era diminuito in maniera statisticamente significativa nel gruppo trattato con Sertralina rispetto a quello che aveva ricevuto Placebo; il composto attivo ha mostrato inoltre un buon profilo di tollerabilità.

In un'altra sperimentazione, questa volta multicentrica, Van Ameringen e coll.<sup>93</sup> hanno arruolato soggetti adulti con diagnosi di Fobia Sociale Generalizzata secondo i criteri del DSM IV. Il disegno sperimentale prevedeva un "rodaggio" della durata di 1 settimana nel corso della quale si è somministrato in singolo cieco il solo Placebo. I pazienti che dopo tale periodo hanno continuato a soddisfare i criteri d'inclusione (n=204) sono stati randomizzati a ricevere in doppio cieco e per 20 settimane Sertralina o Placebo in rapporto reciproco di 2:1 rispettivamente (Sertralina: n=135; Placebo: n=69). La sperimentazione prevede inoltre una seconda fase della durata di 24 settimane nel corso della quale i pazienti risultati "responders" verranno nuovamente randomizzati a continuare con Sertralina o a passare a Placebo. I dati che riportiamo di seguito, i soli attualmente disponibili, sono relativi al termine della prima fase di sperimentazione (20 settimane). La dose iniziale di Sertralina è stata di 50 mg/die; gli incrementi di dosaggio, pari a 50 mg/die ogni 3 settimane, sono stati effettuati trascorso il primo mese. La dose massima somministrata è stata di 200 mg/die. Le analisi dei dati, relative a 203/204 pazienti (per uno non erano disponibili valu-

**Tabella 9. Sertralina: Studi in aperto**

Anno	Autori	n° totale di pazienti	Risultati
1994	Czepowick e coll.	11	Miglioramento in 7/11 p.
1994	Martins e coll.	14	Miglioramento alla DBSP-Scale in 14/14 p.
1994	Van Ameringen e coll.	20	Moderato miglioramento in 16/20 p.
1994	Munjack e Flowers	7	Migliorati 5/7 p.
1995	Martins e coll.	24	5 drop-out; in 19 p. migliorati l'"evitamento" e la "fobia"
2001	Compton e coll.	14	Campione di bambini SF; durata 8 settimane; dosaggio 100-200mg/die; 5/15 "responders"

**Tabella 10. Sertralina: Studi Controllati**

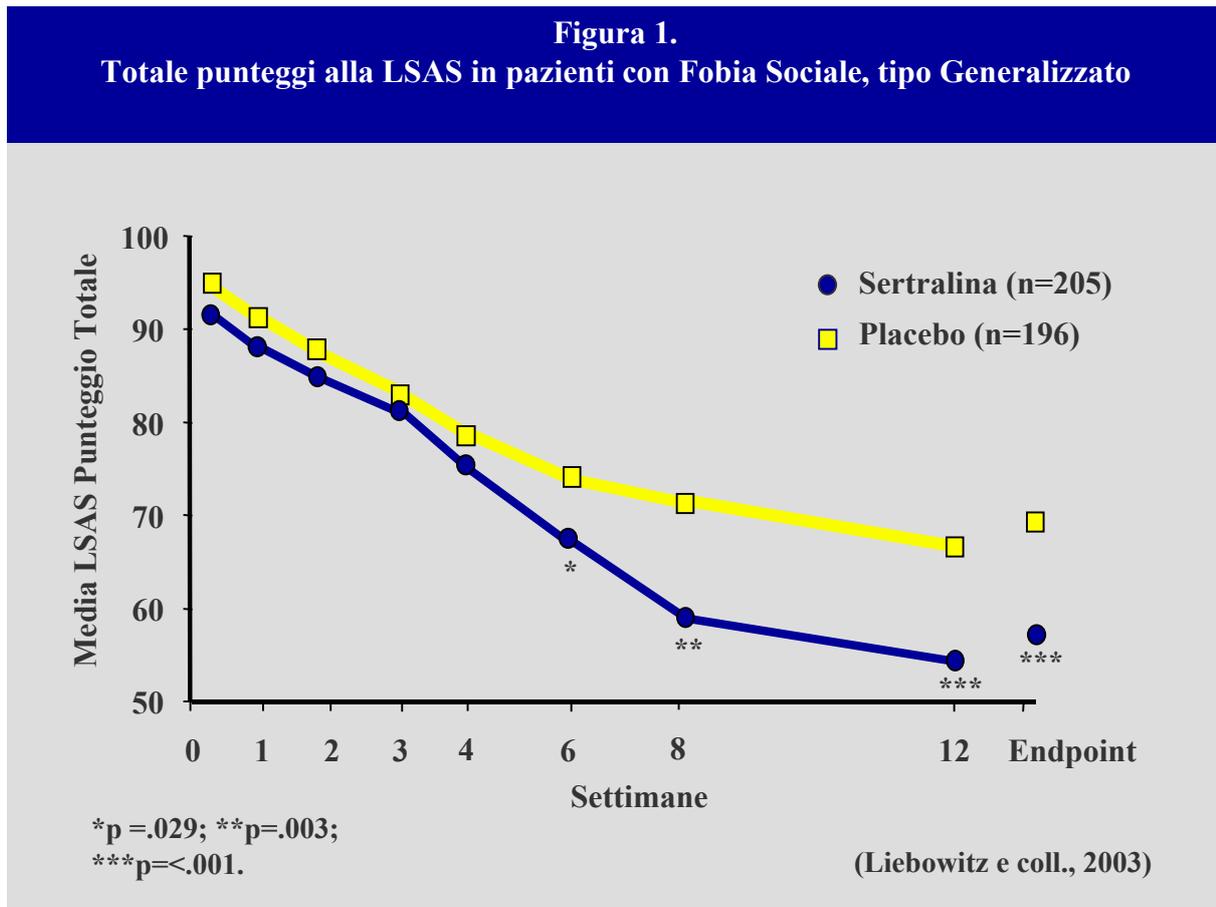
Anno	Autori	Disegno dello studio	n° totale di pazienti	Risultati
1995	Katzelnick e coll.	Sertralina Placebo (cross-over)	12	Miglioramento significativo dell'ansia ma non dell'evitamento fobico
2000	Walker e coll.	Sertralina Placebo (cross-over)	50	Sertralina significativamente più efficace del Placebo nel prevenire ricadute nella Fobia Sociale generalizzata
2001	Van Ameringen e coll.	Sertralina Placebo (cross-over)	204	Sertralina significativamente più efficace del Placebo
2001	Blomhoff e coll.	Sertralina Placebo Terapia Comportamentale	387	Sertralina efficace sulla Fobia Sociale generalizzata; la terapia comportamentale è un utile potenziamento

tazioni sufficientemente affidabili) hanno rilevato quanto riportato di seguito. Le prime 20 settimane del trial clinico sono state completate da 104/135 soggetti (77%) del gruppo trattato con Sertralina e da 59/69 (78%) di quelli che aveva ricevuto Placebo. Fra le cause di discontinuazione sono stati riportati: effetti collaterali (Sertralina: n=16 [12%] versus Placebo: n=1 [1%]), mancanza di efficacia clinica (Sertralina: n=4 [3%] versus Placebo: n=4 [6%]), ritiro del proprio consenso alla sperimentazione (Sertralina: n=4 [3%] versus Placebo: n=7 [10%]), drop-out (Sertralina: n=3 [2%] versus Placebo: n=1 [1%]). In considerazione dei punteggi totalizzati alla CGI-Miglioramento, sono stati considerati "responders" 71 soggetti trattati con Sertralina (53%) e 20 (29%) con Placebo. La media delle riduzioni registrate alla Marks Fear Questionnaire (MFQ) ed alla Brief Social Phobia Scale (BSPS) sono state rispettivamente del 32.6% e del 34.3% nel gruppo della Sertralina, del 10.8% e del 18.6% nel gruppo del Placebo. Le analisi di co-varianza hanno messo in evidenza la netta superiorità della Sertralina su tutte le variabili considerate come "misure di efficacia" clinica; la Sertralina ha mostrato inoltre un buon profilo di tollerabilità e sicurezza.

Di recente, Blomhoff e coll.<sup>94</sup> si sono proposti di valutare l'efficacia di Sertralina, della Terapia di Esposizione e della combinazione reciproca di tali interventi terapeutici, in soggetti con FS Generalizzata. Il disegno sperimentale, in doppio cieco e controllato verso Placebo, prevedeva l'iniziale randomizzazione dei pazienti arruolati

(n=387) a ricevere Sertralina (50-200 mg/die) o Placebo per 24 settimane; i partecipanti, in più, sono stati assegnati a ricevere una terapia comportamentale (di esposizione) o cure mediche generali. L'analisi dei dati ha rilevato quanto riportato di seguito: i pazienti ai quali è stata somministrata Sertralina sono risultati "molto migliorati" rispetto al gruppo che non aveva ricevuto il farmaco attivo; tale differenza è risultata statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ); non sono emerse differenze significative fra soggetti "trattati" e "non trattati" con terapia d'esposizione ( $p = 0.140$ ); inoltre, l'impiego di Sertralina o la combinazione Sertralina + terapia d'esposizione è risultato più efficace della somministrazione di solo Placebo. I risultati di tale sperimentazione permettono dunque di concludere che la Sertralina è efficace nel trattamento della FS Generalizzata e che la sua combinazione con la terapia comportamentale può risultare in un ulteriore potenziamento dell'effetto terapeutico.

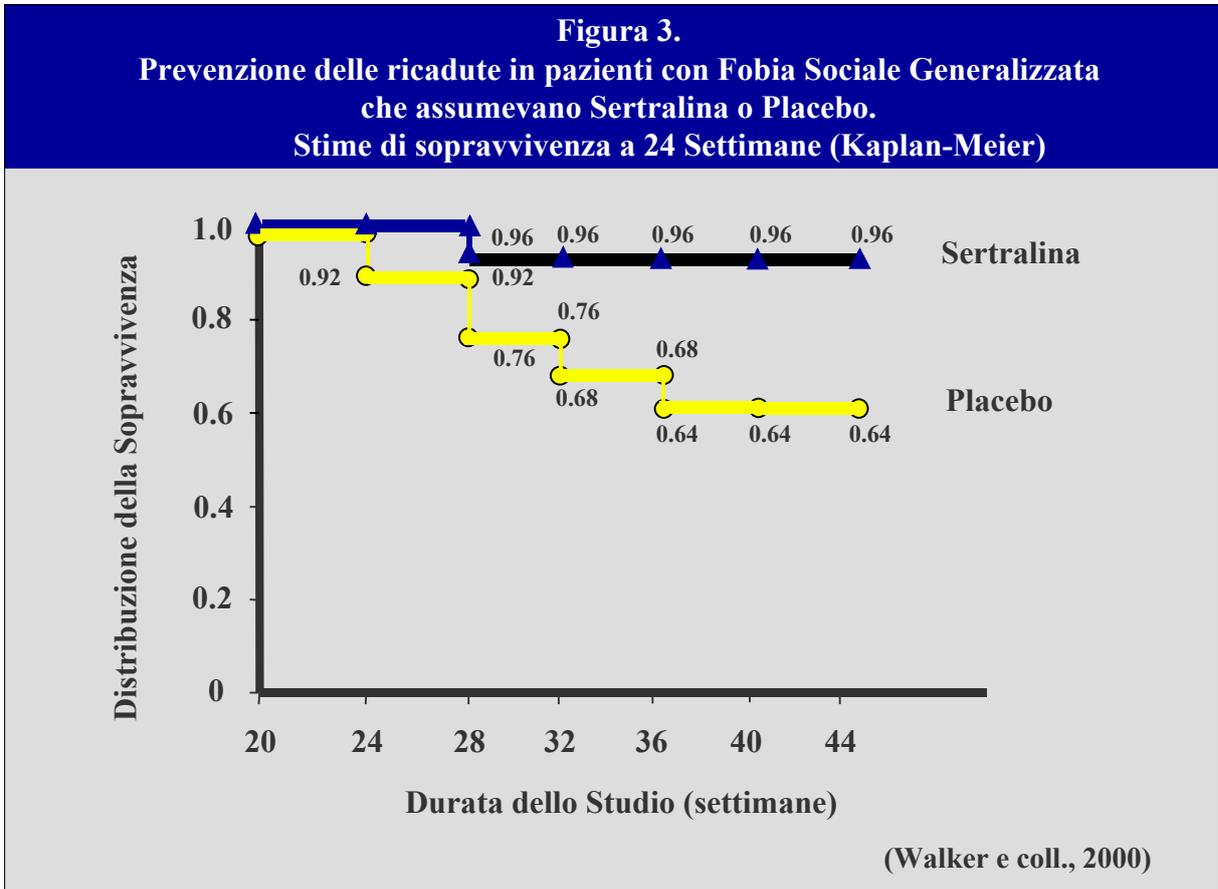
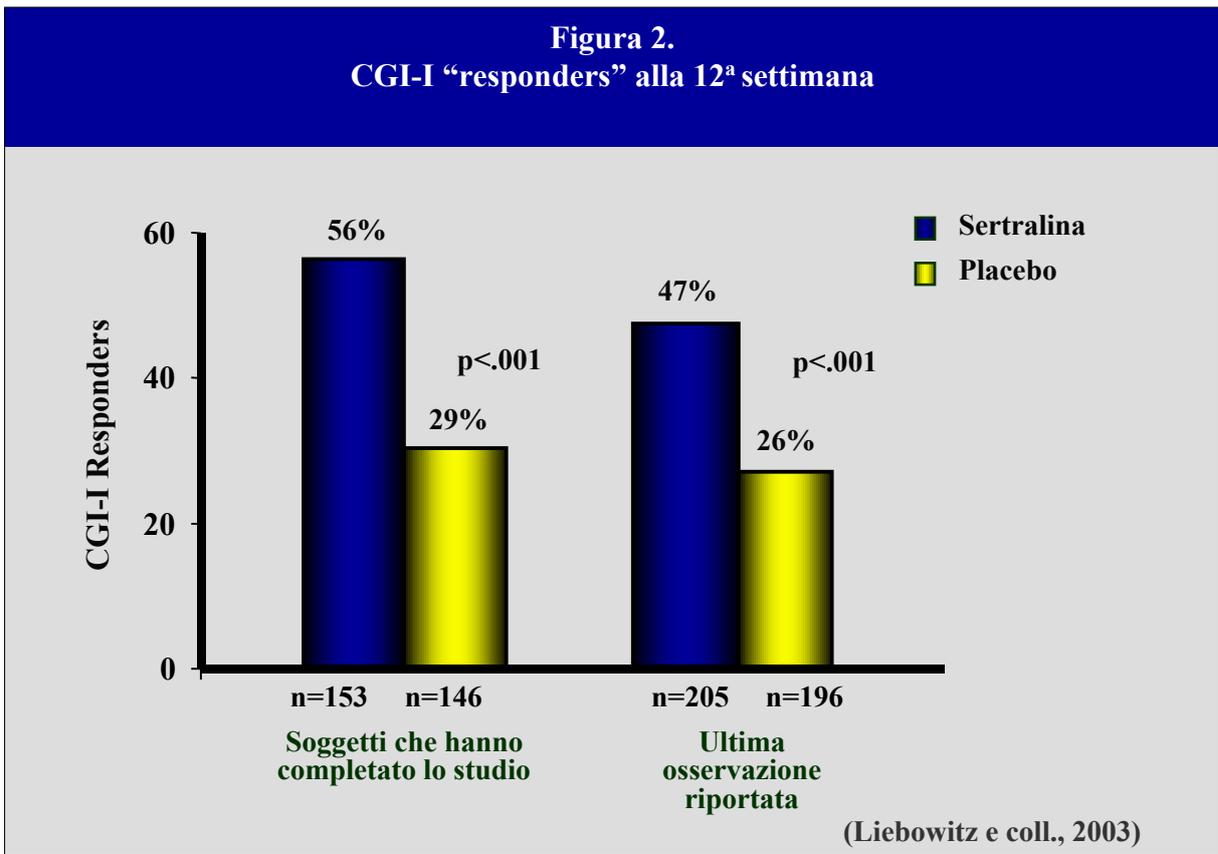
Infine, Liebowitz e coll.<sup>95</sup> hanno riportato i risultati di uno studio molto vasto, multicentrico, sull'efficacia e tollerabilità della Sertralina nel trattamento di adulti con forme gravi di ansia sociale. Per questa ricerca, sono stati selezionati 401 soggetti che soddisfacevano i criteri previsti dal DSM IV per formulare diagnosi di FS, tipo Generalizzato. Dopo un'iniziale settimana, nella quale i soggetti sono stati trattati con il solo placebo in singolo cieco, è stata effettuata una successiva randomizzazione a Sertralina (n=205; dosaggi variabili da 50 a 200 mg/die) e placebo (n=196); questa seconda fase ha avuto



una durata di 12 settimane. Sono state scelte come misure di outcome i punteggi totalizzati alla Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) ed alla Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I; “responders” = punteggio CGI-I  $\leq$  2). Al termine delle 12 settimane di sperimentazione la Sertralina ha prodotto una riduzione più significativa dei punteggi totalizzati alla LSAS rispetto al gruppo trattato con Placebo ( $p = .001$ ) (Figura 1) inoltre, nel gruppo trattato con Sertralina, è stata rilevata una maggiore percentuale di “responders” sulla base dei punteggi totalizzati alla CGI-I (CGI-I  $\leq$  2: 55.6% vs. 29%) (Figura 2). La Sertralina è risultata, nel complesso, ben tollerata dai soggetti in trattamento.

Per quanto riguarda la prevenzione delle ricadute a lungo termine, Walker e coll.<sup>96</sup> si sono proposti di valutare efficacia, tollerabilità e sicurezza della Sertralina in pazienti con Fobia Sociale, tipo Generalizzato. A tale scopo sono stati selezionati 50 individui adulti con Fobia Sociale, tipo Generalizzato risultati “migliorati” o “molto migliorati” alla CGI-Miglioramento dopo 20 settimane di trattamento con Sertralina a dosaggi compresi fra 50 e 200 mg/die.

Questi soggetti sono stati quindi randomizzati a continuare, in doppio cieco, il trattamento con Sertralina o a passare a Placebo per ulteriori 24 settimane. E’ da aggiungere che la prima parte della sperimentazione era controllata con Placebo e 15 soggetti, risultati “responders” al Placebo, hanno continuato a riceverlo, in doppio cieco, nella seconda fase. Quest’ultima è stata completata dall’88% dei soggetti trattati con Sertralina e dal 40% di quelli cui è stato somministrato Placebo. 1/25 soggetti (4%) fra quelli appartenenti al gruppo della Sertralina e 9/25 (36%) di quelli passati a Placebo hanno presentato ricadute al termine della seconda parte della sperimentazione ( $p = 0.01$ ;  $X^2 = 8.0$ ). Il “rischio relativo” per ricaduta associato allo switch a Placebo rispetto alla prosecuzione del trattamento con il farmaco attivo è risultato essere pari a 10.2 (Figura 3). I valori registrati alla CGI-Gravità, al Marks Fear Questionnaire Social Phobia Subscale (MFQ) ed alla Duke Brief Social Phobia Scale (DBSPS) si sono ridotti, rispettivamente a 0.07, 0.34 ed 1.86 nel gruppo trattato con Sertralina, viceversa hanno presentato un incremento nel gruppo di coloro



che erano stati passati a Placebo; in quest'ultimo gruppo sono stati totalizzati, rispettivamente, valori di 0.88, 4.09 e 5.99 ( $p < 0.03$ ). Le percentuali relative alla discontinuazione del trattamento per assenza di efficacia sono state del 4% nel gruppo in cui si era seguito a somministrare Sertralina, del 28% in quello "passato" a Placebo ed del 27% nel gruppo che originariamente aveva risposto al Placebo. I risultati di tale sperimentazione sono dunque significativi dell'efficacia della Sertralina nella prevenzione delle ricadute in soggetti con Fobia Sociale di tipo Generalizzato.

### **TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'ANSIA E DELLA FOBIA SOCIALE NELL'INFANZIA E NELL'ADOLESCENZA**

I dati sull'uso di agenti farmacologici nel trattamento dell'ansia sociale nei bambini e negli adolescenti non sono numerosi. La prima osservazione riportata in letteratura, su bambini ed adolescenti tra 7 e 18 anni affetti da FS, è relativa al trattamento in aperto con Paroxetina ( $n=5$ ), Sertralina ( $n=1$ ) e Trazodone ( $n=1$ ), per almeno 7 mesi<sup>97</sup>. Gli autori riportano risultati favorevoli e stabili nel tempo in assenza di effetti collaterali rilevanti.

Esistono alcune segnalazioni sul trattamento del mutismo (s)elettivo. Goldwyn e Weinstock<sup>98</sup> hanno utilizzato la fenelzina in una bambina di 7 anni, con una storia clinica di due anni. Black e Uhde<sup>99</sup> hanno invece descritto il trattamento di una ragazza di 12 anni, che non aveva mai parlato a scuola. La paziente evitava molte situazioni sociali, incluse le feste, l'utilizzazione dei bagni pubblici, l'essere al centro dell'attenzione ed evitava qualunque contatto con estranei. Parlava al telefono solamente con pochi amici, ma mai di persona. La paziente era stata trattata con psicoterapia all'età di cinque anni, senza successo; inoltre, a undici anni era fallito un ciclo di terapia comportamentale. Gli autori inizialmente hanno utilizzato la desimipramina, sospesa ben presto per inefficacia. Dopo 4 settimane di Fluoxetina (20 mg/die), la paziente ha iniziato un nuovo anno scolastico, parlando liberamente con adulti e coetanei, sostenendo interrogazioni e partecipando ad attività sociali senza angoscia. I risultati si mantenevano per 7 mesi.

Più recentemente, Black e Uhde<sup>99</sup> hanno condotto uno studio in doppio cieco su 15 soggetti di età compresa tra 5 e 16 anni, affetti da

mutismo elettivo. La Fluoxetina risultava più efficace rispetto al placebo alla dose media di 0.6 mg/kg/die per 12 settimane. Anche la tollerabilità del farmaco era eccellente, con effetti collaterali minimi.

Compton e coll.<sup>100</sup> hanno condotto uno studio in aperto, per valutare l'efficacia e la sicurezza della Sertralina nel trattamento di bambini con Disturbo da Ansia Sociale (criteri del DSM IV). Sono stati arruolati 14 soggetti di età compresa fra 10 e 17 anni (8 maschi e 6 femmine); la durata dell'osservazione è stata di 8 settimane, mentre i dosaggi di Sertralina impiegati sono stati compresi fra 100 e 200 mg/die (dose media pari a  $123.21 \pm 37.29$  mg/die). L'accertamento diagnostico è stato effettuato con la Anxiety Disorders Interview Schedule for Children (ADIS-C), mentre la valutazione del decorso clinico mediante l'impiego di alcune "ratings scale" fra cui la CGI-Severity e CGI-Improvement, la SPAI-C [Social Phobia and Anxiety Inventory for Children] e la BAT [Behavioral-Avoidant Test]. Dall'analisi dei risultati è emerso un sostanziale miglioramento della sintomatologia social-fobica rilevabile sulle varie scale di valutazione impiegate. La Sertralina è risultata inoltre sicura e ben tollerata; soltanto un soggetto ha discontinuato il trattamento a causa di un effetto collaterale (pirosi gastrica) comparso nel corso della 6ª settimana.

I dati relativi all'efficacia dei trattamenti farmacologici della FS nell'infanzia e nell'adolescenza sono nettamente insufficienti, anche se alcune osservazioni preliminari offrono prospettive interessanti. Gli SSRI rappresentano i farmaci di prima scelta mentre gli IMAO sono da riservare esclusivamente a quei soggetti che non abbiano ottenuto una risposta ottimale con gli SSRI. Le BDZ non sono utilizzabili, se non per brevi periodi, a causa dei rischi di dipendenza e tolleranza. Per quanto riguarda gli SSRI, i risultati migliori sono stati ottenuti con Sertralina (dosaggi compresi fra 100 e 200 mg/die) e Fluoxetina (dosaggio iniziale 5-10 mg/die, sino ad un massimo di 40 mg/die). La terapia deve essere protratta per almeno sei mesi.

Dalla rassegna degli studi sull'efficacia degli SSRI nel trattamento della FS è possibile concludere che i risultati ottenuti con questi composti sono da considerarsi sicuramente favorevoli, sia per quanto riguarda l'efficacia che la tollerabilità. Nell'interpretare i dati riportati, è importante tuttavia evidenziarne alcune limitazioni:

- a) molte osservazioni sono derivate da studi condotti in aperto;
- b) le casistiche indagate non sono tutte sufficientemente numerose;
- c) molti dei pazienti che hanno partecipato a questi studi presentavano comorbidità con Depressione, Distimia ed altri Disturbi d'Ansia: ciò rappresenta un fattore che rende difficile la corretta valutazione della specificità di risposta.

I dati più numerosi ed affidabili sono sicuramente quelli relativi a Sertralina e Paroxetina, composti per i quali esiste un'indicazione ufficiale per il loro impiego nel trattamento delle FS. In considerazione del fatto che sia gli IMAO che le BDZ ad alta potenza, nonostante la loro dimostrata efficacia, hanno delle importanti limitazioni nell'impiego a lungo termine, i primi per la scarsa maneggevolezza, le seconde per l'elevato rischio di dipendenza e tolleranza, gli SSRI sono da considerarsi farmaci di prima scelta nel trattamento della FS.

### **SCelta E GESTIONE DEL TRATTAMENTO**

Dal punto di vista dell'efficacia clinica, è stato ipotizzato che gli SSRI abbiano un meccanismo d'azione simile agli IMAO: le due classi di farmaci agirebbero centralmente, riducendo la sensibilità interpersonale e la sensibilità al rifiuto ed alla critica, sintomi nucleari della FS. Al contrario, i beta-bloccanti agirebbero sulle manifestazioni periferiche dell'ansia sociale, presenti normalmente durante una performance e che rapidamente si attenuano, permettendo all'individuo di adattarsi alla nuova situazione. Nei pazienti con FS, invece, tra la componente somatica e quella cognitiva si innesca un circolo vizioso autorinforzante che limita le capacità di adattamento. Si capisce quindi la scarsa utilità dei beta-bloccanti nelle forme generalizzate, nelle quali l'ansia prestazionale rappresenta solamente un aspetto del disturbo, il quale è caratterizzato principalmente da condotte evitanti estese a molte situazioni, anche al di fuori di performance specifiche.

Al momento attuale, anche se le evidenze empiriche disponibili sottolineano l'efficacia lievemente superiore degli IMAO rispetto alle altre classi farmacologiche, tali composti non possono essere considerati di prima scelta nel trattamento della FS. La loro minore maneggevolezza, anche in considerazione della necessità di effettuare trattamenti a lungo termine, favori-

sce l'utilizzo in prima istanza degli SSRI,

Per questi ultimi si consiglia una schema posologico che prevede il raggiungimento di dosi terapeutiche in genere più elevate di quelle utilizzate per il trattamento della depressione (100-200 mg/die per la Sertralina, 30-60 mg/die per Paroxetina e Fluoxetina, 150-300 mg/die per la Fluvoxamina), da mantenersi per un periodo di tempo di almeno 2 mesi.

Se gli SSRI risultassero inefficaci, può essere preso in considerazione l'utilizzo degli IMAO. Le maggiori difficoltà in tal senso derivano dalla necessità di effettuare un periodo di wash-out che varia dai 10-15 giorni in caso di precedente utilizzo di TCA o RIMA, fino ai 30-40 giorni in caso di precedente trattamento con SSRI a lunga emivita, come la Fluoxetina.

Una fase di mantenimento, della durata di almeno un anno, precede la riduzione graduale del farmaco. Nella maggior parte delle indagini su trattamenti prolungati è riferito che i pazienti continuano a migliorare anche dopo diversi mesi di terapia, specialmente per quanto riguarda le manifestazioni di evitamento fobico. Sulla base di queste osservazioni sembra quindi opportuno prendere in considerazione la sospensione della terapia solo quando il miglioramento appare definitivamente stabilizzato.

Un certo numero di soggetti che rispondono alle terapie, anche con remissioni complete, possono presentare ricadute. In molti casi si pone, quindi, la necessità di protrarre il trattamento per anni, talora per tutta la vita. Se per gli SSRI disponiamo di numerosi dati sulla loro efficacia, tollerabilità e sicurezza di impiego a breve e medio termine, a tutt'oggi le informazioni sulla efficacia e praticabilità del trattamento a lungo termine non sono sufficienti. Nella nostra esperienza clinica il profilo di effetti collaterali degli SSRI è differente nel breve e nel lungo termine. Se inizialmente prevalgono i sintomi gastrointestinali e la cefalea, dopo alcuni mesi di trattamento le disfunzioni sessuali, l'incremento ponderale e le alterazioni della sfera cognitiva, quali disturbi della memoria e della concentrazione, rappresentano gli effetti collaterali più frequenti. Inoltre, in alcuni casi, sono stati segnalati iperprolattinemia e comparsa di sintomi extrapiramidali a tipo Parkinsonismo. In particolare l'anorgasmia, l'aumento ponderale ed i disturbi della memoria e della concentrazione possono risultare fortemente interferenti sulla vita del paziente, soprattutto in soggetti giovani e studenti. L'aumento ponderale, infine, può costituire una controindicazione

in pazienti con problemi di obesità.

Un'altra lacuna da colmare è quella relativa allo studio di eventuali fenomeni da sospensione con l'interruzione brusca di un trattamento protratto con SSRI. Alcune informazioni preliminari e varie osservazioni cliniche riportano la comparsa di fenomeni quali vertigini, cefalea, nausea ed irritabilità dopo alcuni giorni dalla sospensione di un trattamento prolungato con questi composti. Tali manifestazioni possono protrarsi per alcune settimane. La gravità della sindrome da sospensione dipende dalla dose assunta e da alcune caratteristiche quali l'emivita del farmaco utilizzato. Quest'ultima è variabile, da 15 ore per la Fluvoxamina a 12-24 ore per la Paroxetina, 26 ore circa per la Sertralina e 33 ore per il Citalopram; la Fluoxetina ha una emivita molto più lunga di 2-4 giorni. E' poi da considerare che Fluoxetina e Sertralina hanno metaboliti attivi la cui emivita è rispettivamente 7-15 giorni e 2-4 giorni. Fluvoxamina e paroxetina sono quindi gli SSRI con i quali la sindrome da sospensione è più evidente, mentre Sertralina e Fluoxetina quelli con i quali il fenomeno si osserva in misura minore.

Un problema comune nella pratica clinica è il trattamento della FS, quando si presenta in associazione con altri Disturbi d'Ansia e dell'umore. Questa evenienza è estremamente comune e necessita di un accurato monitoraggio del quadro psicopatologico del paziente, al fine di adeguare il trattamento alla condizione prevalente in quel dato momento. In queste condizioni si rende spesso necessario l'impiego di associazioni farmacologiche. In particolare, quando è presente in comorbidità con la FS un disturbo dello spettro bipolare, è opportuno utilizzare stabilizzanti dell'umore. Tra questi sono da preferire i composti con proprietà ansiolitiche maggiori come il Valproato ed il Gabapentin. L'associazione con neurolettici tipici ed atipici è da evitare, in quanto la somministrazione a lungo termine di questi composti produce un aggravamento delle condotte evitanti ed un aumento del ritiro sociale. Tuttavia, quando sono presenti manifestazioni psicotiche in comorbidità, sono da preferire i neurolettici atipici come olanzapina, risperidone e clozapina, che devono comunque essere utilizzati a dosi ridotte e per periodi limitati di tempo.

Nonostante l'efficacia dei numerosi composti oggi a disposizione, una parte rilevante dei pazienti con FS non risponde (10-30%) o risponde solo parzialmente (20-40%) alla farmacoterapia. Nella FS, a differenza che in altre

condizioni psicopatologiche, non sono state studiate tecniche di potenziamento del trattamento con SSRI o IMAO. Interessante a questo proposito potrebbe essere lo studio di varie associazioni tra SSRI, Venlafaxina o Gabapentin. Nella nostra esperienza<sup>101</sup>, in alcuni pazienti resistenti o parzialmente responsivi agli SSRI l'aggiunta di Gabapentin ha prodotto miglioramenti significativi in assenza di effetti collaterali di rilievo clinico.

La scarsità dei dati ed i problemi metodologici connessi a questo tipo di ricerche non consente di trarre conclusioni definitive sull'associazione dei trattamenti farmacologici e delle terapie comportamentali o di rilassamento, anche se è prevedibile una azione sinergica analoga a quella che si osserva nell'agorafobia. Heimberg e Barlow<sup>102</sup> hanno sottolineato l'efficacia nelle FS della terapia cognitiva, quando associata ai trattamenti comportamentali di esposizione e, sebbene non siano stati pubblicati dati che prevedono la combinazione di terapia cognitivo-comportamentale e terapia farmacologica, questa sembra essere un'area promettente per ricerche future.

La farmacoterapia della FS deve comunque essere intrapresa sempre nel contesto di una relazione terapeutica informativa e di supporto per il paziente, nella quale devono essere fornite in misura più o meno formale istruzioni per una auto-esposizione in vivo graduale alle situazioni ed ai contesti temuti. E' opportuno, inoltre, stimolare il paziente ed i suoi familiari a creare condizioni esterne che favoriscano la ripresa di contatti interpersonali e sociali.

## CONCLUSIONI

L'ansia sociale è divenuta negli ultimi anni oggetto di grande attenzione da parte di psicologi e psichiatri, vista la crescente consapevolezza della notevole ubiquarietà del fenomeno e del grande impatto che esso produce in termini di disagio soggettivo e funzionamento sociale. La ricerca clinica ha offerto l'opportunità di individuare e studiare la FS come una condizione psicopatologica distinta dagli altri Disturbi d'Ansia. L'avvento di strumenti terapeutici efficaci ha favorito un crescente interesse per lo studio delle caratteristiche del disturbo, con una migliore definizione di quest'ultimo sul piano psicopatologico e di decorso.

L'esordio precoce, il decorso protratto, la frequente comorbidità con altri disturbi mentali e l'impatto notevole sul piano dell'adattamen-

to sociale sono elementi che emergono con chiarezza dall'osservazione delle casistiche cliniche. La maggior parte dei pazienti giunge alla osservazione specialistica dopo molti anni di malattia e spesso richiede l'intervento per la presenza di complicazioni o di comorbidità con depressione, abuso di alcol o altre manifestazioni ansiose. Il riconoscimento precoce ed il trattamento tempestivo della FS sembra quindi rivestire un significato preventivo su molte patologie, che si instaurano secondariamente in soggetti affetti da questo disturbo.

I rapporti tra ansia sociale fisiologica e patologica e tra FS e timidezza non sono chiari, è verosimile che esista un certo grado di sovrapposizione e che i vari termini descrivano diverse gradazioni della medesima condizione. Sembra comunque che le forme cliniche di FS siano distinte dall'ansia sociale fisiologica e dalla timidezza sul piano della gravità delle manifestazioni cliniche, dell'interferenza sul funzionamento sociale e della cronicità del decorso.

Il fatto che l'ansia sociale sia spesso presente fin dall'infanzia ha stimolato l'interesse per lo studio del fenomeno in questa fascia di età. Si è così avviato un settore importante di ricerca, spesso trascurato in passato, che è quello della continuità tra esperienze psicopatologiche dell'infanzia-adolescenza e quelle dell'età adulta.

La tendenza della FS e del DEP a presentarsi associati con altri disturbi mentali, quali Depressione, Disturbo Bipolare, Disturbo da Panico, Agorafobia, Disturbo Ossessivo-Compulsivo, Schizofrenia, è confermata unanimemente da tutte le ricerche cliniche ed epidemiologiche. Nel caso dell'ansia sociale, la comorbidità sembra rappresentare la regola ed essa può essere considerata come un precursore comune a molte condizioni, da manifestazioni ansiose come attacchi di panico ed agorafobia, a disturbi dell'umore, fino a gravi quadri psicotici e di abuso di sostanze. In particolare i rapporti tra alcolismo e FS rappresentano un settore importante di ricerca che merita ulteriori approfondimenti in quanto carico di implicazioni terapeutiche e preventive. Di interesse appare anche lo studio delle relazioni tra ansia sociale e uso di "nuove" sostanze di abuso come ecstasy e stimolanti in genere, utilizzati spesso per aumentare l'assertività e le capacità di interazione con gli altri.

Per quanto riguarda le possibilità terapeutiche, le tecniche cognitivo-comportamentali sono impiegate da tempo nel trattamento della FS con risultati positivi. Negli ultimi anni anche la ricerca clinica sui trattamenti farmacologici

ha avuto un notevole sviluppo. Sono stati pubblicati diversi studi in aperto ed alcune prove controllate con composti appartenenti a varie classi farmacologiche; i più interessanti sono risultati gli IMAO e, più recentemente, gli SSRI. In particolare, i risultati ottenuti con questi ultimi composti sono da considerarsi sicuramente favorevoli, sia per quanto riguarda l'efficacia che la tollerabilità e gli SSRI sono oggi i farmaci di prima scelta nel trattamento della FS. Tuttavia, molti studi sono stati condotti in aperto e su pazienti che presentavano comorbidità con Depressione, Distimia ed altri Disturbi d'Ansia, la qual cosa può rendere difficile la corretta valutazione della specificità di risposta. Dati più affidabili su casistiche numerose sono stati riportati per Sertralina e Paroxetina, composti per i quali esiste un'indicazione ufficiale per il loro impiego nella FS.

Alcuni aspetti della FS richiedono un maggiore approfondimento ed è probabile che molte delle attuali concezioni vengano riconsiderate criticamente alla luce dei dati emergenti dalle ricerche in corso. Tuttavia, lo studio dell'ansia sociale come dimensione psicopatologica trans-nosografica, può fornire l'opportunità di ampliare il bagaglio diagnostico e terapeutico a disposizione in numerose situazioni cliniche, altrimenti difficilmente inquadrabili.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Janet P. Les obsession et la psychasténie. Alcan, Paris 1903.
- 2 Marks IM, Gelder MG. Different age of onset in varieties of phobia. *Am J Psychiatry* 1966;123: 218-221.
- 3 Millon T. *Modern Psychopathology: a biosocial approach to maladaptive learning and functioning*. Philadelphia, PA Saunders, 1969; 231-233.
- 4 Myers JK, Weissman MM, Tischler GL. Six-months prevalence of psychiatric disorders in three communities. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41: 959-967.
- 5 Schneier FR, Johnson J, Hornig CD, Liebowitz MR, Weissman MM. Social phobia: comorbidity in an epidemiological sample. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:282-288.
- 6 Faravelli C, Degl'Innocenti BG, Aiazzi L, Incerpi G, Pallanti S. Epidemiology of anxiety disorder in Florence. *J Affect Disord* 1989;19:1-5.
- 7 Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. 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.

- 8 Weiller E, Bisserbe JC, Boyer P, Lépine JP, Lecrubier Y. Social Phobia in general health care. An unrecognised undertreated disabling disorder. *Br J Psychiatry* 1996;168:169-174.
- 9 Wittchen HU, Stein M, Kessler RC. Social fears and social phobia in a community sample of adolescents and young adults: prevalence, risk factors and comorbidity. *Psychol Med* 1999;29: 309-323.
- 10 Lepine JP, Pellissolo A. Diagnostic thresholds and definition of social phobia. *Biological Psychiatry* 1997;42: s 133.
- 11 Heimberg RG, Holt CS, Schneier FR, Spitzer RL, Liebowitz MR. The issue of subtypes in the diagnosis of social phobia. *J Anxiety Dis* 1993;7: 249-269.
- 12 Gelernter CS, Stein MB, Tancer ME, Uhde TW. An examination of syndromal validity and diagnostic subtypes in social phobia and panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1992;53:23-27.
- 13 Holt CS, Heimberg RG, Hope DA. Avoidant personality disorder and the generalized subtype of social phobia. *J Abnorm Psychol* 1992;101:318-325.
- 14 Mannuzza S, Schneier FR, Chapman TF, Liebowitz MR, Klein DF, Fyer AJ. Generalized Social Phobia: Reliability and Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:230-237.
- 15 Stein MB, Chartier MJ, Hazen AL, Kozak MV, Tancer ME, Lander S, Furer P, Chubaty D, Walker JR. A direct-interview family study of generalized social phobia. *Am J Psychiatry* 1998;155: 90-97.
- 16 Schneier FR, Liebowitz MR, Beidel DC, Fyer AJ, George MS, Heimberg RG, Holt CS, Klein DF, Levin AP, Lydiard RB, Mannuzza S, Martin LY, Nardi E, Terrill DR, Spitzer RL, Turner SM, Uhde TW, Figueira IV, Versiani M. Social Phobia. In: *DSM-IV Source Book, Vol. 2. Section III: anxiety disorders*. Edited by Widiger TA, Frances AJ, Pincus HA, Ross R, First MB, Davis WW. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1992.
- 17 Lewin MR, Guilfoyle E, McNeil DW. Distinctions between public speaking anxiety and generalized social anxiety. Paper presented at the Annual Meeting of Southwestern Psychological Association, Fort Worth, TX, April 1986
- 18 Kessler RC, Stein MB, Berglund P. Social phobia subtypes in the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry* 1998;155:613-619.
- 19 Perugi G, Nassini S, Marenmani I, Madaro D, Toni C, Simonini E, Akiskal HS. Putative Clinical Subtypes of social phobia: a factor analytical study. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:280-288.
- 20 Perugi G, Akiskal HS, Ramacciotti S, Nassini S, Toni C, Milanfranchi A, Musetti L. Depressive comorbidity of panic, social phobic and obsessive-compulsive disorders re-examined: is there a bipolar connection? *J Psychiat Res* 1999;33: 53-61.
- 21 Bleuler E. *Dementia Praecox order Gruppen der Schizophrenien* Deuticke, Leipzig 1911
- 22 Kretschmer E. *Korperbau und Character*. Springer, Berlin 1919.
- 23 Fenichel O. *The psychoanalytic theory of the neurosis*. Norton, New York, 1945.
- 24 Schneider K. *Die psychopathische Persönlichkeit* en. Deuticke, Wien 1950.
- 25 Eysenck HJ. *The structure of human personality*. London: Routledge and Kegan Paul, 1960.
- 26 Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987;44:573-588.
- 27 Cloninger CR, Svrakic D. Personality dimensions as a conceptual framework for explaining variations in normal neurotic and personality disordered behavior. In: Burrows GD, Roth M, Noyes R, eds. *Handbook of Anxiety*. Netherlands: Elsevier 1992:79-104.
- 28 Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:975-990.
- 29 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3<sup>rd</sup> Revised)*. American Psychiatric Press, Washington, 1987.
- 30 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4<sup>th</sup> ed.)*. American Psychiatric Press, Washington, 1994.
- 31 Perugi G, Lenzi M, Nassini S, Simonini E, Succi C, Cassano GB. Fobia Sociale e Disturbo di Evitamento di Personalità. *Quaderni Italiani di Psichiatria* 1996;15:5-27.
- 32 Reich JH, Noyes R, Troughton E. Dependent personality disorder associated with phobic avoidance in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1987;144:323-326.
- 33 Alneas R, Torgersen S. The relationship between DSM III symptom disorders and personality disorders. *Acta Psych Scand* 1988;78:485-492.
- 34 Renneberg B, Chambless DL, Gracely EJ. Prevalence of SCID-diagnosed personality disorders in agoraphobic outpatients. *J Anxiety Disord* 1992;6:11-118.
- 35 Veale D, Boocock A, Gournay K, Dryden W, Shah F, Willson R, Walburn J. BDD: a survey of fifty cases. *Brit J Psychiatry* 1996;169:196-201.
- 36 Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L, Cecconi D, Mastrocinque C, Patronelli A, Vignoli S, Bemis E. The high prevalence of soft bipolar II features in atypical depression. *Comp Psychiatry* 1998; 39:63-71.
- 37 Oldham JM, Skodol AE, Kellman HD, Hyler SE, Doidge N, Rosnick L, Gallaher PE. Comorbidity of Axis I and Axis II disorders. *Am J Psychiatry* 1995;152:571-578.
- 38 Zimbardo PG. *Shyness. What it is, what to do about it*. Reading, Mass, Addison-Wesley 1977.

- 39 Robins LN, Heltzer JE, Weissman MM, Orvaschel H, Gruenberg E, Burke JD, Regier DA. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch. Gen. Psychiatry* 1984;41:949-958.
- 40 Turner SM, Beidel DC, Townsley RM. Social Phobia: relationship to shyness. *Behaviour Res Ther* 1990;28, 497-505.
- 41 Biederman J, Rosebaum JF, Hirshfeld DR, Faraone SV, Bolduc EA, Gersten M, Meminger SR, Kagan J, Snidman N, Reznick S. Psychiatric correlates of behavioral inhibition in young children of parents with and without psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:21-26.
- 42 Schwartz C, Snidman N, Kagan J. Adolescent social anxiety as an outcome of inhibited temperament in childhood *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38(8):1008-15..
- 43 Van Ameringen M, Mancini C, Styan G, Donison D. Relationship of social phobia with other psychiatric illnesses. *J Affect Disord* 1991;121: 93-99.
- 44 Nassini, S., Simonini, E., Ruffolo, G., Socci, C., Madaro, D., Ramacciotti, S., Perugi, G. Comorbidità della Fobia Sociale con i Disturbi dell'umore e altri Disturbi d'Ansia. *Giornale Italiano Psicopatologia* 1997;3:208-213.
- 45 Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998;50: 143-151.
- 46 Himmelhoch JM. Social anxiety, hypomania and the bipolar spectrum: data, theory and clinical issues. *J Affect Disord* 1999;50:203-213.
- 47 Kraepelin E. *Lecture on clinical psychiatry*. Balliere, Tindall & Cox, London 1904.
- 48 Perugi G, Nassini S, Socci C, Lenzi M, Toni C, Simonini E, Akiskal HS. Differential impact of Social Phobia and Panic-Agoraphobia Disorder on avoidant personality traits. *J Affect Disord* 1999;54:277-282.
- 49 Kessler RC, Crum RM, Warner LA, Nelson CB, Schulenberg J, Anthony JC. Lifetime co-occurrence of DSM III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:313-321.
- 50 Strakowski SM, Tohen M, Stoll AL. Comorbidity in Psychosis at first hospitalization. *Am J Psychiatry* 1993;149:554-556.
- 51 Cosoff SJ, Hafner RJ. The prevalence of comorbid anxiety in schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder. *Aust NZJ Psychiatry* 1998;32:67-72.
- 52 Cassano GB, Pini S, Sacttoni M, Rucci P, Dell'Osso L. Occurrence and Clinical correlates of Psychiatric Comorbidity in patients with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 1998;59:60-68.
- 53 Strakowski SM, Keck PE, Mc Elroy SL, Lonozak HS, West SA. Chronology of comorbid and principal syndromes in first-episode. *Psychosis* 1995;36:106-112.
- 54 Pallanti S, Quercioli L, Rossi A, Pazzagli A. The emergence of social phobia during clozapine treatment and its response to fluoxetine augmentation. *J Clin Psychiatry* 1999;60:819-823.
- 55 Smail P, Stockwell T, Canter S, Hodgson R. Alcohol dependence and phobic anxiety states. A prevalence study. *Br J Psychiatry* 1984;144:174-179.
- 56 Perugi G, Simonini E, Savino M, Mengali F, Cassano GB, Akiskal HS. Primary and secondary social phobia: psychopathologic and familial differentiations. *Comprehensive Psychiatry* 1990;31:245-252.
- 57 Amies PL, Gelder MG, Shaw PM. Social Phobia: a comparative clinical study. *Br J Psychiatry* 1983;142:174-179.
- 58 Thyer BA, Parrish RT, Himle J, Cameron OG, Curtis GC, Nesse RM. Alcohol abuse among clinically anxious patients. *Behav Res Ther* 1986;24:357-359.
- 59 Cardot H. Etude de l'agrégation familiale des troubles phobiques: phobies sociales. Mémoire de DEA, Université Pierre et Marie Curie, Paris, 1991.
- 60 Bowen RC, Cipywnyk D, D'Arcy C, Keegan D. Alcoholism, anxiety disorders and agoraphobia. *Alcohol Clin Exp Res* 1984;8:48-50.
- 61 Stockwell T, Smail P, Hodgson R, Canter S. Alcohol dependence and phobic anxiety states. II. A retrospective study. *Br J Psychiatry* 1984;144: 58-63.
- 62 Stravynski A, Lamontagne Y, Lavallée YJ. Clinical phobias and avoidant personality disorder among alcoholics admitted to an alcoholism rehabilitation setting. *Can J Psychiatry* 1986;31:714-719.
- 63 Lydiard RB, Braddy K, Ballenger JC, Howell EF, Malcom R. Anxiety and mood disorders in hospitalized alcoholic individuals. *Am J Addict* 1992;1:325-331.
- 64 Driessen M, Aroldt V, John U, Veltrup C, Dilling H. Psychiatric comorbidity in hospitalized alcoholics after detoxification treatment. *Eur Addict Res* 1996;2:17-23.
- 65 Chignon JM, Martin P, Adès J. Comorbidité psychiatrique et pharmaco-épidémiologique chez des patients consultant pour comportement alcoolique. *Ann Méd Psychol* 1997;155:233-239.
- 66 Ross HE, Glaser FB, Germanson T. The prevalence of psychiatric disorder in patients with alcohol and other drug problems. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1023-1031.
- 67 Kushner MG, Sher KJ, Beitman BD. The relation between alcohol problems and the anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1990;147:685-695.
- 68 Lipscomb TR, Nathan PE, Wilson GT, Abrams DB. Effects of tolerance on the anxiety-reducing function of alcohol. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:

- 577-582.
- 69 Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. *JAMA* 1990;264:2511-2518.
  - 70 Himle JA, Abelson JL, Haightgou H, Hill EM, Nesse RM, Curtis GC. Effect of alcohol on social phobic anxiety. *Am J Psychiatry* 1999;156:1237-1243.
  - 71 Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Pinto S, Saboya E, Kovacs R. The long term treatment of social phobia with moclobemide. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:83-88.
  - 72 Versiani M, Amrein R, Montgomery SA. Social phobia; long term treatment and prediction of response: a moclobemide study. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:239-254.
  - 73 Schneier FR, Chin SJ, Hollander E, Liebowitz MR. Fluoxetine in social phobia. *J Clin Psychopharm.* 1992;12: 62-63.
  - 74 Black B, Uhde TW, Tancer ME. Fluoxetine for the treatment of social phobia. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:293-295.
  - 75 Van Ameringen M, Mancini C, Streiner DL. Fluoxetine efficacy in social phobia. *J Clin Psychiatry* 1993;54:27-32.
  - 76 Perugi G, Lenzi M, Nassini S, Simonini E, Cassano GB. Treatment of social phobia with fluoxetine. *Anxiety* 1995;1:282-286.
  - 77 Fairbanks JM, Pine DS, Tancer NK, Dummit ES, Kentgen LM, Martin J, asche BK, Klein RG. Open fluoxetine treatment of mixed anxiety disorders in children and adolescents. *J Clin Psychopharmacol* 1997;7:17-29.
  - 78 Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Katzelnick DJ. Fluoxetine in social phobia: a double-blind, Placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:257-262.
  - 79 Den Boer JA, Van Vliet IM, Westenberg HG. Recent advances in the psychopharmacology of social phobia.
  - 80 Stein MB, Fyer AJ, Davidson JR, Pollack MH, Wiita B. Fluvoxamine treatment of social phobia: a double blind, placebo controlled study. *Am J Psychiatry* 1999;156:756-760.
  - 81 Ringold AL. Paroxetine efficacy in social phobia. *J Clin Psychiatry* 1994;55:363-364.
  - 82 Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard RB, Pitts CD, Bushnell W, Gergel I. Paroxetine treatment of generalized social phobia. A randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:708-713.
  - 83 Mancini C, Van Ameringen MV. Paroxetine in social phobia. *J Clin Psychiatry* 1996;57:519-522.
  - 84 Allgulander C. Paroxetine in social anxiety disorder: a randomized placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:193-198.
  - 85 Stein DJ, Versiani M, Hair T, Kumar R. Efficacy of paroxetine for relapse prevention in social anxiety disoredr: a 24-week study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1111-1118.
  - 86 Lepola U, Leinonen E, Koponen H. Citalopram in the treatment of early-onset panic disorder and school phobia. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29:30-32.
  - 87 Bowen RC, Stein DJ. Use of SSRI citalopram in the treatment of generalized social phobia. *J Affect Disord* 1998;49:79-82.
  - 88 Czepowicz WD, Johnson MR, Emanuel NP. Sertraline in social phobia. Abstract 147<sup>th</sup> Annual Meeting APA, Philadelphia, 1994.
  - 89 Martins EA, Pigott TA, Bernstein S. Sertraline in the treatment of patients with social phobia. *Anxiety* 1994;1:291-297.
  - 90 Van Ameringen M, Mancini C, Streiner DL. Sertraline in social phobia, *J Affect Disord* 1994;31:141-145.
  - 91 Munjack DJ, Flowers C. Sertraline in the treatment of social phobia. 19<sup>th</sup> Collegium Internationale Neuro-psychopharmacologicum Congress, Washington 1994.
  - 92 Katzelnick DJ, Koback KA, Greist JH. Sertraline for social phobia: a double blind placebo-controlled cross-over study. *Am J Psychiatry* 1995;152:1368-1371.
  - 93 Van Ameringen MA, Lane RM, Walker JR, Bowen RC, Chokka PR, Goldner E, Johnston DC, Lavallee YJ, Nandy S, Pecknold JC, Hadrava V, Swinson R. Sertraline treatment of generalised social phobia: a 20 week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:275-281.
  - 94 Blomohff S, Haug TT, Hellstrom K, Holme I, Humble M, Madsbu HP, Wold JE. Randomised controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalised social phobia. *Br J Psychiatry* 2001;179:23-30.
  - 95 Liebowitz MR, DeMartinis NA, Weihs K, Londborg PD, Smith WT, Chung H, Fayyad R, Clary CM. Efficacy of Sertraline in Severe Social Anxiety Disorder: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychiatry* 2003;64(7):785-792.
  - 96 Walker JR, Van Ameringen MA, Swinson R, Bowen RC, Chokka PR, Goldner E, Johnston DC, Lavallee YJ, Nandy S, Pecknold JC, Hadrava V, Lane RM. Prevention of relapse in generalized social phobia: results of a 24-week study in responders to 20 weeks of sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:636-644.
  - 97 Mancini C, Van Ameringen MV, Oakman JM, Farvolden P. SSRIs in the treatment of social phobia in children and adolescents: a case series. *Depr Anxiety* 1999;10:33-39.
  - 98 Goldwin DH, Weinstock RC. Phenelzine treatment of elective mutism. *J Clin Psychaitry* 1990;51:384-385.
  - 99 Black B, Uhde TW. Psychiatric characteristics of children with selective mutism. A pilot study. *J*

- Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995;34:847-865.
- 100 Compton SN, Grant PJ, Chrisman AK, Gammon PJ, Brown VL, March JS. Sertraline in children and adolescents with social anxiety disorder: an open trial. *J Am Acad Child Adolesc* 2001;40:564-571.
- 101 Perugi G, Toni C, Frare F, Ruffolo G, Moretti L, Torti C, Akiskal HS Effectiveness of adjunctive gabapentin in resistant bipolar disorder: is it due to anxious-alcohol abuse comorbidity? *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(6):584-91.
- 102 Heimberg RG, Barlow DH. New developments in cognitive behavioral therapy for social phobia. *J Clin Psychiatry* 1991;52:10-1





*Young girl at a loom, Alberobello, Italy, 1976*

