



# ACTUALITĂȚI ÎN TULBURĂRILE ANXIOASE

Sub redacția Radu Teodorescu

Lucian Alexandrescu

Marie Georgescu

Radu Mihailescu

Dan Prelipceanu

Maria Grigoroiu Șerbănescu

Radu Teodorescu



Actualități în tulburările anxioase  
Copyright © 1999 - Editura **CRIS CAD**

ISBN 973 – 98624 – 1 – 1

## ***CUPRINS***

- 5    Autorii
- 7    Cuvânt înainte
- 9    Genetica anxietății  
      *Dr. Maria Grigoroiu Șerbănescu*
- 31   Un model cognitiv al anxietății  
      *Dr. Radu Teodorescu*
- 51   Anxietatea paroxistică  
      *Dr. Radu Mihailescu*
- 86   Tulburarea obsesiv-compulsivă  
      *Dr. Dan Prelipceanu*
- 100  Tulburarea de stres posttraumatic  
      *Dr. Marie Georgescu*
- 123  Fobia socială  
      *Dr. Radu Teodorescu*
- 154  Tratamentul farmacologic al anxietății  
      *Dr. Lucian C. Alexandrescu*



## ***Autorii***

### **Lucian Alexandrescu**

medic primar psihiatru, doctor în științe medicale,  
cercetător științific grad III, Centrul universitar Titan

### **Marie Georgescu**

medic primar psihiatru, doctor în științe medicale, asistent universitar  
U.M.F. București

### **Radu Mihailescu**

medic primar psihiatru, doctor în științe medicale,  
membru al International Brain Research Organization,  
Spitalul clinic „Al. Obregia”

### **Dan Prelipceanu**

medic primar psihiatru, doctor în științe medicale,  
conferențiar universitar  
U.M.F. București

### **Maria Grigoriu-Șerbănescu**

psiholog, doctor în psihologie, cercetător științific grad I,  
compartimentul de cercetare de Genetică Psihiatrică și Psihopatologia  
Dezvoltării, Spitalul Clinic „Al. Obregia”

### **Radu Teodorescu**

medic primar psihiatru, psihoterapeut, bursier RELINK - Colegiul Noua  
Europă,  
membru al Asociației Psihiatrice Americane,  
membru al Asociației Franceze de Terapie Comportamental Cognitivă,  
Spitalul clinic „Al. Obregia”

# COLEGIUL NOUA EUROPĂ

Seria de publicații a programului RELINK

## *Cuvânt înainte*

În toamna anului 1998 *Colegiul Noua Europă* a organizat în cadrul programului RELINK primul simpozion național consacrat anxietății. Dincolo de succesul manifestării am putut evalua lipsa informației recente care să fie la dispoziția profesioniștilor. Am realizat riscul ca multe dintre noutățile comentate cu pasiune de-a lungul lucrărilor de cercetători dedicați să se piardă; s-a născut astfel ideea unei cărți pe această temă. Printre cei care au conferențiat s-au numărat și profesorul Jean-Pierre Lepine și colaboratorii săi, Catherine Musa, Ph.D. și Dr. Antoine Pelissolo. Din păcate obligații de copyright ne împiedică să publicăm contribuțiile lor. Am solicitat unor experți români să abordeze acele subiecte.

Mult timp desconsiderate de specialiști, tulburările anxioase revin în atenție datorită rafinării metodelor și tehnicilor de cercetare care au dus la creșterea exponențială a cunostințelor privind epidemiologia, genetica, biochimia, comorbiditatea și tratamentul lor. Integrarea acestor informații a dus la marea remaniere conceptuală inaugurată de psihiatrii americani în 1980 și continuată apoi pretutindeni mulțumită regăsirii unui limbaj comun. Pe de altă parte, constatăm cât de răspândite devin aceste suferințe poate și ca o consecință a discrepanței dintre o realitate în rapidă transformare și mecanisme biologice și psihologice de adaptare al căror ritm de schimbare este mult mai lent.

Lucrarea nu oferă o imagine globală a patologiei anxioase. Nu am considerat necesară apariția unui tratat, am ales să prezentăm doar tulburările (panica, fobia socială, tulburarea de stres și tulburarea obsesiv-compulsivă) sau domeniile (genetica, terapia și aspectele cognitive) în care descoperirile au modificat substanțial înțelegerea

asupra fenomenului. Dorim ca prin opțiunea noastră cititorul să devină un participant la procesul de înnoire a gândirii psihiatrice contemporane. Din cauza limitelor de spațiu tipografic fiecare capitol menționează numai titlurile cele mai importante, pentru o bibliografie completă cei interesați putându-se adresa autorilor.

Desfășurarea colocviului și apariția foarte rapidă a cărții nu ar fi fost posibile fără eforturile și încurajarea Doamnelor Anca Oroveanu, Marina Hasnaș și a Domnului Alexandru Suter. Am beneficiat de ajutorul organizatoric al Doamnelor Dr. Consuela Vasilescu și Gabriela Popescu. Le mulțumim.

*Radu Teodorescu*

# GENETICA ANXIETĂȚII

**Dr. Maria Grigoroiu-Șerbănescu**

Deși anxietatea ca stare a făcut obiectul cercetărilor psihofiziologice și farmacologice de vreme foarte îndelungată, de abia operaționalizarea în ultimii 20 ani a criteriilor diagnostice pentru tulburările anxioase a făcut ca acestea să fie scoase din imperiul psihoterapiei și mai ales al psihanalizei pentru a fi aduse în vizorul epidemiologiei genetice și al geneticii moleculare. Agregarea familială a tulburărilor anxioase a fost însă remarcată anterior apariției primelor seturi de criterii diagnostice operaționalizate.

Cu cât o trăsătură sau o stare deviază mai puțin față de medie cu atât este mai dificil de determinat dacă există factori genetici care o influențează și de aceea ea atrage mai puțin și pe cercetători. Acesta este și cazul tulburărilor anxioase, care nu beneficiază de același corp de date clinico-genetice și molecular genetice ca schizofrenia și boala bipolară.

Spre deosebire de bolile psihice majore, în cazul tulburărilor anxioase elucidarea mecanismelor genetice subiacente este mai complicată datorită importante contribuții a experienței individuale în declanșarea acestor tulburări. Studiile pe gemeni arată că, de exemplu, fobia simplă, tulburare în care experiența individuală este un element declanșator foarte important, are o eritabilitate redusă (Torgersen, 1983; Kendler et al., 1992 b).

Un alt factor care împiedică elucidarea mecanismelor genetice ale tulburărilor anxioase îl reprezintă comorbiditatea tulburărilor anxioase cu tulburări anxioase. De exemplu anxietatea generalizată este adesea însoțită de atacuri de panică la mulți pacienți.

Conform unui studiu longitudinal efectuat de Krieg et al.(1987) 2/3 din cazurile de tulburări anxioase se cronicizează în ciuda tratamentului și pacienții se obișnuiesc cu boala nemaisolicitând ajutor.

Majoritatea datelor care ne stau la dispoziție în prezent despre genetica bolilor anxioase sunt date obținute cu metodele epidemiologiei genetice și anume: studiile pe gemeni, studiile familiale, studiile pe copii cu risc. De aceea vom da prioritate acestor date folosind clasificarea DSM-III- și DSM-III-R, deoarece din motive temporale numai pe baza acestor criterii s-au putut finaliza cercetări până în prezent.

## **EPIDEMIOLOGIA TULBURĂRILOR ANXIOASE ÎN POPULAȚIA GENERALĂ**

Tulburările anxioase sunt frecvente în populația generală. Tulburarea anxioasă generalizată definită atât după criteriile ICD-10, cât și după criteriile DSM-III afectează între 2,5% și 3,1% din populația adultă (Angst și Dobler-Mikola, 1985; Mason și Wilkinson, 1996), atacurile de panică definite după criteriile DSM-III reprezintă 1-2% (Robins și Regier, 1984), boala obsesiv-compulsivă (criterii DSM-III) atinge 2-3% (Robins et al., 1984).

## **DOVEZI DE TRANSMISIE GENETICĂ A TULBURĂRILOR ANXIOASE**

### **I. Studiile pe gemeni**

Studiul ratelor de concordanță la gemeni reprezintă însă prima metoda care aduce dovezi capitale în favoarea condiționării genetice a unei tulburări sau trăsături. Slater și Shields (1969) au observat o rată de concordanță de 50% pentru "stări anxioase" la gemeni monoziigoți, în timp ce rata de concordanță era de numai 2-3% la gemeni dizigoți. Aceste rezultate au fost replicate după apariția criteriilor DSM-III și DSM-III-R de Torgersen (1983) și de Skre et al. (1993), Kendler et al.(1992a și 1992b ), Andrews et al.1990).

Studiul norvegian al lui Skre et al. (1993) pe perechi de gemeni de același sex selectate după criteriul ca geamănul proband să prezinte o tulburare anxioasă și în care tulburările anxioase au fost diagnosticate după criteriile DSM-III-R, găsește o rată de concordanță proband-wise pentru orice tulburare anxioasă de 80% la gemenii monoziagoți și de 45% la gemenii dizigoți.

Tabelul nr.1 prezintă ratele de concordanță proband-wise pentru toate tipurile de tulburări anxioase definite în DSM-III-R atât la gemenii monoziagoți (20 perechi), cât și la gemenii dizigoți (29 perechi) din studiul lui Skre et al. (1993).

*Tabelul nr. 1.*

**Diagnostice Axa I-DSM-III-R la cogemenii probanzilor cu tulburări anxioase și la martori (N=81)**

	Perechi cu anxietate	
	MZ N=20	DZ N=29
<b>Diagnostice la cogemeni</b>		
Atacuri de panică	5 (25%)	3 (10%)
Anxietate generalizată	8 (40%)	3 (10%)
Fobie socială	2 (10%)	4 (14%)
Fobie simplă	7 (35%)	7 (24%)
Tulburare obsesiv-compulsivă	2 (10%)	0
Agorafobie fără atacuri de panică	2 (10%)	0
Tulburare post-traumatică de stres	4 (20%)	2 (7%)
Orice tulburare anxioasă	16 (80%)	13 (45%)

*Din Skre et al., A Twin Study of DSM-III-R Anxiety Disorders, Acta Psychiatrica Scandinavica, 1993. 88, 85-92.*

Ratele de concordanță din acest tabel nu diferențiază semnificativ gemenii monoziгоți de gemenii dizigoți (probabil și din cauza numărului redus de perechi). Totuși *atacurile de panică* au fost de mai mult de două ori mai frecvente ca la gemenii monoziгоți decât la cogemenii dizigoți ai gemenilor probanzi cu atacuri de panică.

*Anxietatea generalizată pură* a fost de patru ori mai frecventă la cogemenii probanzilor monoziгоți decât la cogemenii probanzilor dizigoți. O treime din cogemenii probanzilor monoziгоți cu atacuri de panică aveau în același timp și anxietate generalizată față de numai o cincime din cogemenii probanzilor dizigoți. În schimb nici un cogeamăn cu anxietate generalizată nu avea și atacuri de panică. Interpretarea acestor date, care reprezintă replica studiului lui Torgersen din 1983, este aceea că atacurile de panică nu au o componentă genetică mai puternică decât anxietatea generalizată.

Atât în studiul lui Skre et al.(1993), cât și în studiile lui Torgersen (1983), Andrews et al.(1990) și Kendler et al. (1992a) raportul de concordanță între gemenii MZ și cei DZ a fost ne semnificativ, dar în studiul lui Skre et al. raportul MZ:DZ a fost de 4,3:1 în favoarea MZ. Pe de altă parte, toți probanzii cu anxietate generalizată pură din acest studiu aveau în istoria lor și o tulburare afectivă, iar cogemenii probanzilor monoziгоți cu anxietate generalizată aveau semnificativ mai des și o tulburare afectivă comorbidă. Când Kendler et al. (1992a) au exclus din calculul ratei de concordanță toate perechile de monoziгоți care aveau atât anxietate generalizată, cât și depresie majoră, nu le-a mai rămas decât o singură pereche de gemeni monoziгоți concordantă pentru anxietate generalizată. Aceste date pot fi interpretate în sensul ca anxietatea generalizată este eritabilă numai la pacienții în a căror istorie există și o tulburare afectivă.

În 1990, Torgersen a avansat ipoteza ca acele cazuri mixte care prezintă simultan depresie majoră și o tulburare anxioasă sunt din punct de vedere genetic legate de diateza depresiei majore și nu de diateza tulburării anxioase.

Kendler et al.(1992a) a evaluat componenta genetică aditivă a tulburării anxioase generalizate la numai 0,23.

Prevalența *fobiei simple și a fobiei sociale* a fost aceeași la cogemenii probanzilor monoziгоți și a celor dizigoți, ceea ce sugerează că aportul genelor la apariția acestor tulburări nu este important, fapt confirmat și de studiile lui Torgersen (1983) și Kendler et al. (1992b).

Pentru *boala obsesiv-compulsivă* studiul gemenilor nu a relevat o componentă genetică nici în datele lui Skre et al. (1993), nici în datele lui Torgersen et al. (1983).

În fine, conform datelor din studiul lui Skre et al. (1993), *tulburarea post-traumatică de stres* (cu anxietate) are și ea o componentă genetică. La cogemenii probanzilor monoziгоți această tulburare a fost de două ori mai frecventă decât la cogemenii probanzilor dizigoți.

## **II. Studii familiale**

### ***a. Atacurile de panică, anxietatea generalizată, fobiile***

Populației de gemeni i se poate reproșa că reprezintă o populație specială, rară, care nu este reprezentativă pentru populația generală. De aceea analiza implicării factorilor genetici în etiologia tulburărilor anxioase trebuie efectuată și prin studiul familiilor recrutate din populația generală.

Noyes et al. (1987) au investigat frecvența tulburărilor anxioase la rudele de gradul I ale probanzilor cu anxietate generalizată, cu atacuri de panică, cu agorafobie și la rudele martorilor normali psihic utilizând criteriile diagnostice DSM-III (tabelul nr. 2). Rudele probanzilor cu anxietate generalizată au prezentat o frecvență crescută a anxietății generalizate în comparație cu rudele martorilor, dar nici o altă tulburare anxioasă nu a diferit ca frecvență la rudele acestor probanzi față de rudele martorilor normali. Este interesant de observat că din cei 20 probanzi cu anxietate generalizată 14 avuseseră și episoade de depresie majoră. De asemenea, și rudele acestor probanzi, care aveau anxietate generalizată, avuseseră și ele la rândul lor episoade de depresie secundară.

Tabelul nr. 2

**Frecvența tulburărilor psihiatrice la rudele de gradul I ale martorilor (N= 20), ale probanzilor cu anxietate generalizată (N = 20), ale probanzilor cu atacuri de panică (N = 40) și ale probanzilor cu agorafobie (N = 40).**

	Rude ale martorilor (N=113)	Rude ale probanzilor cu anxietate generalizată (N=123)	Rude ale probanzilor cu anxietate de panică (N=241)	Rude ale probanzilor cu agorafobie (N=256)
Diagnostic DSM-III-R	%	%	%	%
Tulburări anxioase	13.3	30.1a	25.7	27.7
- Panică	3.5	4.1b	14.9	7.0
- Agorafobie	3.3	3.3b	1.7	9.4
- Fobie socială	0.9	0.8	1.7	3.5
- Fobie simplă	1.8	1.6	1.7	2.7
- Tulburare anxi- oasă generalizată	3.5	19.5c	5.4	3.9
- Tulburare obse- siv-compulsivă	0.0	0.8	0.0	0.8
Tulburări afective	7.1	7.3	4.1	4.7

*Din Noyes et al., A Family Study of Generalized Anxiety Disorder, American Journal of Psychiatry, 144, 8, 1987, 1019-1024.*

a = diferența semnificativă față de rudele martorilor;

b = diferența semnificativă între rudele probanzilor cu panică și rudele probanzilor cu anxietate generalizată;

c = diferența semnificativă față de rudele martorilor.

Noyes et al. (1987) au mai constatat ca 60% din pacienții cu anxietate generalizată au o tulburare de personalitate de tip dependent sau au cel puțin trăsături pregnante aparținând personalității dependente.

**b. Boala obsesiv-compulsivă** are o prevalență lifetime de 2-3% în populația generală (Robins et al., 1984). La rudele de gradul I ale probanzilor obsesiv-compulsivi rata de boală obsesiv-compulsivă variază de la 5% (Rüdin, 1953) la 8% (Brown, 1942) la părinți și de la 2.3% (Rüdin, 1953) la 7% (Brown, 1942) la frați. Personalitatea obsesiv-compulsivă variază între 3% (Rüdin, 1953) și 33% (Brown, 1942) la părinți și între 3% (Rüdin, 1953) și 20% (Brown, 1942) la frați. În total, în aceste două studii considerate și astăzi, părinții au fost afectați psihiatric în procent de 40% (Rüdin) - 50% (Brown), iar frații în procent de 19% (Rüdin) - 36% (Brown). Rosenberg (1967) găsește numai un procent de 0,4% boala obsesiv-compulsivă la rudele de gradul I ale probanzilor obsesiv-compulsivi.

Mai recent, studiul familial bazat pe criteriile operaționale RDC realizat de McKeon și Murray (1987) a arătat ca rudele de gradul I ale bolnavilor obsesiv-compulsivi prezintă o morbiditate psihiatrică semnificativă și de două ori mai crescută decât rudele martorilor normali psihic (54% față de 25%), dar acest exces de morbiditate provine din prezența altor tulburări psihice, nu a bolii obsesiv-compulsive, care a avut o rată de 0,7% atât la rudele bolnavilor, cât și la rudele martorilor.

Un alt rezultat interesant al acestui studiu a fost corelația pozitivă semnificativă între gradul de obsesionalitate al probanzilor și cel al mamelor, surorilor și fiilor probanzilor pe de o parte, și absența corelației dintre gradul de obsesionalitate al probanzilor și cel al taților și fraților lor. (Gradul de obsesionalitate a fost determinat prin inventarul de obsesionalitate Leyton )

Două treimi din probanzii obsesiv-compulsivi au prezentat personalitate premorbidă de tip obsesiv-compulsiv.

Atât studiile mai vechi ale lui Brown și Rüdin, dar mai ales studiul modern al lui McKeon și Murray arată că *boala obsesiv-compulsivă în sine nu prezintă o agregare familială importantă, ci pare să fie mai degrabă legată de o vulnerabilitate genetică nespecifică pentru boli psihice.*

### **COMPONENTA GENETICĂ A ANXIETĂȚII CA TRĂSĂTURĂ DE PERSONALITATE**

Anxietatea ca trăsătură stabilă de personalitate are o componentă genetică aditivă estimată la 30% în studiul pe gemeni al lui Silove et al. (1995). Și alte studii de genetică comportamentală efectuate pe gemeni monoziгоți estimează la același nivel de 30%-40% componentă genetică aditivă a trăsăturii anxioase de personalitate (Jardine et al., 1984, MacKinnon et al., 1990). Nevrotismul definit în sensul inventarului de personalitate Eysenck (1975), cu care anxietatea are o corelație în jur de 0,20, are în populația neselectată de gemeni o componentă genetică aditivă care atinge 26% la bărbați și 67% la femei în studiul lui MacKinnon et al., 1990).

### **COMORBIDITATEA ȘI CO-TRANSMISIA TULBURĂRIILOR ANXIOASE**

În 1970 Feinstein a introdus termenul de "comorbiditate" pentru a atrage atenția celor care efectuau cercetări cu scop terapeutic asupra efectului pe care îl poate avea coexistența unor tulburări diferite. Se știe că tulburările anxioase sunt frecvent comorbide cu tulburările depresive și cu alcoolismul. Din punct de vedere genetic se pune întrebarea care este relația de co-transmisie a acestor tulburări.

Două studii familiale mai recente, bazate pe criteriile DSM-III-R, (Skre et al., 1994; Merikangas, Risch și Weissman, 1994) încearcă să răspundă acestei probleme.

Studiul lui Skre et al. (1994) aduce precizări asupra co-transmisiei tulburărilor anxioase cu tulburările comorbide de tip afectiv și toxicomanii, în particular alcoolism prin analiza prevalenței tulburărilor, anxioase, afective și a toxicomaniilor la rudele de gradul

I non-gemene ale probanzilor gemeni cu tulburări anxioase, cu tulburări afective și toxicomanii recrutați din cadru clinic. Concluziile studiului arata că: 1) *atacurile de panică și anxietatea generalizată au fost mai frecvente la rudele de gradul I ale probanzilor cu tulburări anxioase, ceea ce confirmă transmisia lor familială*; 2) *diferențe semnificative între sexe în privința prevalenței tulburărilor anxioase au apărut numai la rudele probanzilor anxioși*; 3) *comorbiditatea anxietății cu tulburările afective a apărut numai la rudele probanzilor care prezentau ei înșiși ambele categorii de tulburări*; 4) *toxicomaniile au fost mai frecvente numai la rudele probanzilor care aveau simultan diagnosticul de tulburare anxioasă și toxicomanie*; 5) *frecvența crescută a fobiei simple la rudele tuturor grupurilor de probanzi sprijină ideea că există un risc crescut pentru fobii la rudele diverselor categorii de bolnavi psihici, nu numai la rudele bolnavilor fobici sau anxioși*.

Merikangas, Risch și Weissman (1994) au efectuat o analiză de segregare în care au urmărit co-transmisia în familii cu probanzi depresivi majori, familii cu probanzi cu alcoolism plus depresie plus anxietate, familii cu probanzi cu alcoolism și depresie, familii cu probanzi cu anxietate și depresie și familii normale. Concluziile acestui studiu au fost următoarele: a) diateza alcoolismului se transmite independent de diateza anxietății și a depresiei, deși are un anumit grad de suprapunere cu diatezele celor două categorii de tulburări; b) diateza anxietății se transmite împreună cu diateza depresiei; c) efectele mediului comun asupra co-transmisiei nu au fost semnificative; d) o parte importantă din varianta predispoziției pentru anxietate și depresie a fost atribuită factorilor unici de mediu.

### **III. Studiile de risc (copiii descendenți din părinți cu tulburări anxioase) și precursorii din copilărie și adolescență ai tulburărilor anxioase de la vârsta adultă**

Studiul copiilor descendenți din părinți, în special mame, cu tulburări anxioase, a servit atât scopuri genetice, cât și scopul validării

ca entitate diagnostică a unor tulburări anxioase, deoarece, după cum este cunoscut multe din aceste entități utilizate astăzi curent în practica diagnostică, au apărut de abia odată cu DSM-III.

Studiul lui Breslau et al. (1986) efectuat pe copii în vârstă de 8-23 ani descendenți din mame recrutate din populația generală și diagnosticate prin interviu clinic (DIS bazat pe criteriile DSM-III) cu diagnosticul de anxietate generalizată sau de depresie majoră *nu găsește agregare familială a anxietății generalizate*. Prezența tulburării anxioase generalizate la mame, neînsoțită de o tulburare depresivă majoră, nu conduce la un risc mai crescut pentru anxietate generalizată la copiii de vârstă 8-23 ani în comparație cu copiii de aceeași vârstă descendenți din mame care nu prezintă nici anxietate, nici depresie.

În schimb copiii descendenți din mame cu depresie majoră au risc crescut pentru anxietate generalizată și anxietate de separare în perioada 8-17 ani și pentru depresie majoră în perioada 18-23 ani.

Același rezultat a apărut și în studiile pe copii și adolescenți descendenți din părinți cu depresie majoră unipolară recrutați din populația psihiatrică. Merikangas et al. (1988) și Șerbănescu et al. (1991) au găsit rate semnificativ crescute de tulburări anxioase și mai mari decât ratele de tulburări afective la acești copii și mai ales la fete în comparație cu copiii martori descendenți din părinți normali psihici. Mai mult, Șerbănescu et al. (1991) au găsit că riscul pentru orice tulburare psihopatologică crește la copiii depresivilor majori unipolari dacă în tabloul clinic al depresiei părintelui sunt pregnante simptomele anxioase.

Prevalența crescută a tulburărilor anxioase la copiii sub 18 ani descendenți din părinți cu depresie majoră ridică întrebarea dacă tulburările anxioase în copilărie sunt un semn al unei vulnerabilități specifice pentru boli anxioase sau pentru boli afective la vârsta adultă sau sunt un semn de vulnerabilitate nespecifică pentru orice tulburare psihiatrică, fie ea de etiologie genetică sau provocată de mediu.

Last et al.(1987) constată că 83% din copiii tratați pentru anxietate de separare sau tulburare hiperanxioasă (corespondentul la copil al anxietății generalizate la adulți) au mame cu tulburări anxioase; tulburările afective, în special depresia majoră, nu au avut o frecvență crescută la aceste mame, ceea ce contrastează cu rezultatele majorității studiilor anterior menționate, dar prezintă similitudini cu studiul lui Skre et al. (1994) semnificând faptul că anxietatea se transmite ca anxietate.

Mulți ani teoria atașamentului dezvoltată de Bowlby (1969) a postulat că absența, pierderea sau inconsistența figurilor de referință care fac obiectul atașamentului în copilărie generează anxietate și fobii la vârsta adultă. Klein (1981) consideră că absența figurilor de referință în copilărie produce panică, care ulterior stimulează răspunsul condiționat de anxietate anticipativă. Expresia clinică a pierderii figurilor de referință în copilărie o reprezintă anxietatea de separare. În consecință *anxietatea de separare* din copilărie a fost incriminată ca unul dintre precursorii tulburărilor anxioase adulte.

Studiul retrospectiv întreprins de Zitrin et al. (1988) pe 120 pacienți agorafobici și 66 pacienți cu fobie simplă sau fobie socială a arătat că anxietatea de separare în copilărie este predictivă pentru o tulburare fobică, în special agorafobie la vârsta adultă numai pentru femei, nu și pentru bărbați. Nu s-a găsit însă o corelație semnificativă între anxietatea de separare manifestată în copilărie și moartea unui părinte sau perturbarea severă și îndelungată a mediului familial.

Silove et al. (1995) studiind 200 de perechi de gemeni adulți voluntari evaluați în privința simptomelor anxietății de separare manifestate în copilărie și a anxietății ca trăsătură de personalitate au constatat că anxietatea de separare are la femei o componentă genetică aditivă semnificativă estimată la 41%; mediul unic are o contribuție de 58%, iar mediul comun (cum este de exemplu mediul familial) are o contribuție de numai 2%. La bărbați, factorul genetic nu are nici o contribuție în dezvoltarea anxietății de separare, în timp ce mediul unic contribuie cu 73% din variantă și mediul comun cu 27%.

Un precursor în copilărie al atacurilor de panică ale adultului îl reprezintă *inhibiția comportamentală* în situații nefamiliare (Rosenbaum et al., 1988). Această inhibiție este exprimată prin blocaj motor și este legată de un prag scăzut de activare a sistemului limbic, care conduce la puls accelerat, dilatare pupilară, hipertonie a musculaturii laringelui, creșterea nivelului cortisolului salivar și a nivelului catecolaminelor în urină. Rosenbaum et al. (1988) au făcut această constatare la copiii descendenți din părinți cu atacuri de panică sau cu agorafobie.

### **TENDINȚA LA HOMOTIPIE A TULBURĂRILOR ANXIOASE**

Atât cercetările pe gemeni, cât și cercetările familiale indică tendința la homotipie a tulburărilor anxioase. Aceasta înseamnă că rudele bolnavilor cu o anumită tulburare anxioasă dezvoltă și ele aceeași tulburare anxioasă. Afirmatia este valabilă mai ales pentru tulburarea anxioasă generalizată și atacurile de panică, dar nu și pentru boala obsesiv-compulsivă, în care rudele de gradul I ale bolnavilor sunt afectate psihiatric în mai mare măsură decât populația generală, dar nu prin boala obsesiv-compulsivă. Prezența homotipiei semnifică o anumită specificitate a factorilor genetici implicați în etiologia tulburărilor anxioase (Propping, 1989).

## **IV. Modele genetice de transmisie a tulburărilor anxioase**

### **a. Tulburarea de panică.**

Toți cercetătorii sunt de acord că atacurile de panică au componenta genetică cea mai pregnantă exprimată prin agregare familială și transmisie părinte-copil. În timp ce în populația generală boala atacurilor de panică are o prevalență de 1-2% (Robins și Regier, 1991) și riscul morbid lifetime variază de la 1,5% la 2.4% în diferite populații nord-americane și europene (Weissman, 1993), frecvența acestei boli la rudele de gradul I ale probanzilor suferinzi de panică

este între 7% și 25%. De aceea s-a încercat determinarea modului de transmisie genetică a acestei tulburări prin analiza de segregare.

Unele studii au sprijinit implicarea unei gene majore în transmitia bolii atacurilor de panică. Pauls et al.(1980) nu au putut respinge un model de transmisie mendeliană dominantă fără fenocopii în analiza de segregare a 19 familii afectate ajungând la concluzia că boala atacurilor de panică este transmisă autosomal dominant, independent de tulburarea anxioasă generalizată. Crowe et al.(1983) au obținut un model de genă majoră dominantă fără fenocopii analizând transmitia bolii definită după criteriile DSM-III la 278 rude de gradul I a 41 probanzi.

Hopper et al. (1990) evidențiază atât o componentă genetică prin transmisie verticală părinte-copil, cât și o componentă de mediu prezentă la frați.

Atât în studiul lui Pauls et al.,(1980), cât și în studiul lui Crowe et al. (1983) probanzilor cu atacuri de panică li s-a admis și comorbiditatea cu depresie majoră, deci nu toate cazurile de probanzi erau pure.

În 1993 Vieland et al. efectuează o analiză de segregare pe un lot constând din 30 probanzi suferinzi strict de boala atacurilor de panică și din rudele lor de gradul I (189).Concluzia acestei analize de segregare este că transmitia atacurilor de panică nu se supune unui model mendelian simplu și atât modelul dominant cu fenocopii, cât și modelul recesiv cu fenocopii au descris plauzibil transmitia bolii în lotul respectiv.

Un alt element, care, conform impresiei clinice ar influența predispoziția pentru atacurile de panică, este nevrotismul (în sens Eysenck) ca trăsătură de personalitate. Studiile pe gemeni arată însă că factorii genetici care stau la baza simptomelor fizice ale atacurilor de panică prezintă un grad foarte mare de independență față de nevrotism, acesta din urmă având la rândul sau o componentă genetică substanțială (Martin et al., 1988). Independența atacurilor de panică de nevrotism este mai pregnant exprimată la femei decât

la bărbați. Atacurile de panică par să fie sub controlul unor factori genetici foarte specifici, care nu influențează alte manifestări anxioase, inclusiv cele implicate de nevrotism ca trăsătură de personalitate (Martin et al., 1988).

*Implicația clinică a rezultatelor cercetării de genetică comportamentală este aceea că atacurile de panică la o personalitate fără trăsături nevrotice nu răspund la tratament psihoterapic.*

### **ETEROGENITATEA ETIOLOGICĂ**

Concluziile studiilor de segregare mai sus menționate ridică problema comună tuturor bolilor psihice, și anume heterogeneitatea etiologică și definirea limitelor spectrului fenotipului considerat afectat. Acești doi factori au un reflex direct asupra modelelor de transmisie genetică. De exemplu există ipoteza genetică conform căreia anxietatea generalizată este expresia fenotipică mai discretă a diatezei atacurilor de panică datorită comorbidității celor două tulburări în unele cazuri, dar cele mai multe studii familiale și pe gemeni nu susțin ipoteza pentru că rudele probanzilor cu atacuri de panică nu prezintă rate semnificativ crescute de tulburare anxioasă generalizată (Torgersen, 1983, 1993; Noyes et al., 1986)

O altă întrebare în definirea fenotipului în studiul genetic o ridică puternica asociere între depresia majoră și atacurile de panică (peste 60% din cazuri) (Angst et al., 1990). Dube et al.(1986) au sugerat că depresia majoră cu atacuri de panică ar reprezenta din punct de vedere genetic o entitate distinctă atât de depresia majoră, cât și de boala atacurilor de panică. Mai multe studii familiale au arătat însă o legătură numai între atacurile de panică și depresia majoră secundară, dar nu între atacuri de panică și depresia majoră primară.

Datele de epidemiologie genetică actuale susțin faptul că determinismul genetic al atacurilor de panică este poligenic și include și componente de mediu. Studiile de linkage efectuate până în prezent nu au evidențiat însă legătura cu nici un locus (Weissman, 1993).

Tehnica scanării genomului și strategia genelor candidat se arată însă promițătoare (vezi rezultatele congresului mondial de genetică psihiatrică de la Santa Fe - 1997).

### **ANTICIPAȚIA GENETICĂ ȘI EFECTUL PĂRINTELUI TRANSMIȚĂTOR ÎN TULBURAREA DE PANICĂ**

În ultimii ani mai multe studii au relatat prezența fenomenelor de anticipație genetică și de imprinting (efect al sexului părintelui transmițător) în bolile psihice majore cum sunt boala maniaco-depresivă și schizofrenia. Foarte recent au apărut date care sugerează intervenția acestor fenomene și în tulburarea de panică.

Mecanismele biologice incriminate în prezent în determinarea anticipației genetice și a efectului sexului părintelui transmițător asupra particularităților de transmisie a bolilor psihice sunt expansiunea repetițiilor de secvențe de trinucleotide ale lanțurilor de ADN în transmisia de la o generație la alta, dependența acestei expansiuni de sexul părintelui și ADN-ul mitocondrial, a cărui transmisie este aproape exclusiv maternă.

Battaglia et al. (1998) constată că tulburarea de panică debutează cu 5-7 ani mai devreme în generația copiilor decât în generația părinților și diferența rămâne constant semnificativă după controlul mai multor surse de distorsiune statistică.

În schimb, severitatea bolii măsurată prin complicarea atacurilor de panică cu agorafobie sau alcoolism/toxicomanii nu a fost diferită în generația copiilor față de generația părinților.

Haghighi et al. (1998) constată că vârsta de debut a tulburării de panică este semnificativ mai tânără la pacienții care moștenesc tulburarea de la tată decât la pacienții care o moștenesc de la mamă. Efectul părintelui de origine în tulburarea de panică pare similar cu efectul din boala bipolară (Șerbanescu-Grigoriu et al., 1997; 1998).

## **V. Genetica moleculară a tulburărilor anxioase**

Deoarece epidemiologia genetică a demonstrat că în etiologia tulburărilor anxioase componenta genetică joacă un rol important, după 1990 metodele de scanare a genomului uman au fost din ce în ce mai des aplicate și pentru depistarea bazei molecular genetice mai ales a bolii atacurilor de panică și a tulburării obsesiv-compulsive, al căror fenotip este bine definit clinic.

Pentru atacurile de panică metodele de linkage, de asociere și strategia genelor-candidat au generat câteva date, care deocamdată trebuie privite cu prudență. În mare, aceste date se referă la implicarea unor gene responsabile pentru funcționarea unor neurotransmițători serotoninergici și a cholecystokininei.

O primă concluzie a studiilor de scanare a genomului este că determinismul genetic al tulburării de panică este aditiv poligenic; mai mulți cromozomi par să fie implicați, între care 1p și 20q, cu transmisie dominantă, 7p, 17p, 18q, 20q, X, cu transmisie recesivă (Weissman et al., 1997).

Trei studii au găsit mutații în gena neurotransmițătorului cholecystokinină la bolnavii cu atacuri de panică. Două studii (Deckert et al., 1997; Zang et al., 1997) au observat mutații punctuale constând din substituirea citozinei cu timina (C- T) în secvențele de baze din structura genei, iar un studiu (Kennedy et al., 1997) a constatat un exces de repetiții de secvențe C-T în structura acestei gene.

Inada et al. (1997) sugerează un rol important în etiologia atacurilor de panică pentru gena receptorului serotoninei 5HT<sub>2A</sub>.

În boala obsesiv-compulsivă un studiu american (Karayiorgou et al., 1997) a evidențiat recent o legătură semnificativă între microdeleția unei porțiuni din gena responsabilă pentru producerea catechol-O-methyltransferazei (COMT), un modulator al neurotransmisiei dopaminergice și noradrenergice, și susceptibilitatea pentru boală. Gena COMT este situată pe brațul lung (q) al

cromozomului 22 și microdeleția este asociată cu un model recesiv de transmisie, mai ales la bărbați.

În concluzie, studiile de genetică biometrică au arătat implicarea unei componente genetice poligenice importante, dar cu pondere variabilă atât în determinismul tulburărilor anxioase, cât și în cel al anxietății ca trăsătură de personalitate. Ponderea componentei genetice variază nu numai în funcție de tipul de tulburare, ci și în funcție de sex fiind mai mare la sexul feminin. Puținele date de genetică moleculară pe care le avem la dispoziție tind să confirme datele clinico-biometrice.

## **BIBLIOGRAFIE**

1. Angst J., Dobler-Mikola A., *The Zürich study V. Anxiety and Phobia in Young Adults*. European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences, 1985, 235, 171-178.
2. Andrews G., Stewart S., Allen R., Henderson A.S. *The Genetics of Six Neurotic Disorders: A Twin Study*. J. Affective Disorders, 1990, 19, 23-29.
3. Battaglia M., Bertella S., Bajo S., Binaghi F., Bellodi L., *Anticipation of Age at Onset in Panic Disorder*, American Journal of Psychiatry, 1998, 155, 590-595.
4. Breslau N., Davis G.C., Prabucki K., *Searching for Evidence on the Validity of Generalized Anxiety Disorder: Psychopathology in Children of Anxious Mothers*. Psychiatry Research 1987,20, 285-297.
5. Camarena B., Nicolini H.,Cruz C., *Association Study Between Obsessive Compulsive Disorder And Monoamine Oxidase-A Gene*. American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics, 1997, 74, 6, Po. 638.
6. Comings D.E. , Comings B.G., *Hereditary Agoraphobia and Obsessive - Compulsive Behaviour in Relatives of Patients with*

- Gilles de la Tourette's Syndrome*, British Journal of Psychiatry (1987), 151, 195-199.
7. Coryell W, M., Endicott E , Winokur G., *Anxiety Syndromes as Epiphenomena of Primary Major Depression: Outcome and Familial Psychopathology*, American Journal Psychiatry 149:1, January 1992, 100-106.
  8. Davidson J.R.T., Hughes D.L., George L.K., Blazer D.G., *The Epidemiology of Social Phobia: Findings from the Duke Epidemiological Catchment Area Study*, Psychological Medicine, 1993,23,709-718.
  9. Deckert J., N'then M.M., Franke P., Delmo C., Fritze J., Knapp M., Maier W., Beckmann H. *Adenosine A2a. Receptor Gene: Association of a Silent Intragenic Polymorphism With Panic Disorder*. American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics, 1997, 74, 6, Po.643 .
  10. Dube S., Jones D.A., Bell J., Davies A., Ross E., Sitaram N. *Interface of Panic and Depression: Clinical and Sleep EEG Correlates*. Psychiatry Research, 1986,19,119-133.
  11. Grunhaus Leon., Gloger S., Weisstub E., *Panic Attacks. A Review of Treatments and Pathogenesis*, The Journal of Nervous and Mental Disease ,1981, No.10,608-613.
  12. Haghghi F., Fyer A.J., Weissman M.M., Knowles J.A., Hodge S.E., *Parent-of-Origin Effect in Panic Disorder*. American Journal of Medical Genetics-Neuropsychiatric Genetics, 88, 1998.
  13. Hopper J.L., Judd F.K., Derrick P.L., Burrows G.D., *A Family Study of Panic Disorder*, Genetic Epidemiology 1987, 4:33-41.
  14. Hopper J.L., Judd F.K., Derrick P.L., Macaskill G.T., Burrows G.D. *A Family Study of Panic Disorder: Reanalysis Using a Regressive Logistic Model that Incorporates a Sibship Environment*. Genetic Epidemiology, 1990,7,151-161.
  15. Inada V., Nonomura V., Kono V., Koh J., Sukai J., Himei A., Sukai T., *Serotonin 2a Receptor Polymorphism Associated With Panic*

- Disorder*. American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics, 1997, 74, 6, p. 616.
16. Karayiorgou M., Sobin C., Blundell M., Galke B., Gogos J. A. *Genetic Studies in Obsessive-Compulsive Disorders*. American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics, 1997, 74, 6, p.648.
  17. Khanna S., Channabasavanna S.M., *Birth Order in Obsessive-Compulsive Disorder*, psychiatry Research, 1987, 21, 349-354.
  18. Kendler K.S., Neale M.C., Kessler R.C., Heath A.C., Eaves L.J., *Generalized Anxiety Disorder in Women. A Population-based Twin Study*. Arch. Gen. Psychiatry 1992 :49:267-272.
  19. Kendler K.S., Neale M.C., Kessler R.C., Heath A.C., Eaves L.J. *The Genetic Epidemiology of Phobias in Women: the Interrelationship of Agoraphobia, Social Phobia, Situational Phobia and Simple Phobia*. Arch.Gen. Psychiatry 1992: 49:273-281.
  20. Kendler K.S., Walters E.E., Neale M.C., Kessler R.C., Heath A.C., Eaves L.J. *The structure of the Genetic and Environmental Risk Factors for Six Major Psychiatric Disorders in Women*, Arc Gen. Psychiatry. 1995; 52:374-383.
  21. Kennedy J.L., Bradwejn J., Kozsycki D., Katzman F., Vaccarino F., King N. *Cholecystokinin and Dopamine Genes in Panic Disorder*. American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics, 1997, 74, 6, 648.
  22. Last G.C., Hersen M., Kazdin A.E., Francis G., Grubb H.J., *Psychiatric Illness in the Mothers of Anxious Children*, American Journal Psychiatry 1987, 144:12, 1580-1583.
  23. Martin N.G., Jardine R., Andrews G., Heath A.C., *Anxiety Disorders and Neuroticism: Are There Genetic Factors Specific to Panic ?*, Acta Psychiatrica Scandinavica, 1988 :77 : 698-706.
  24. Mackinnon A.J., Henderson A.S, Andrews G., *Genetic and Environmental Determinants of the Liability of Trait Neuroticism and the Symptoms of Anxiety and Depression*, Psychological Medicine. 1990. 20. 581-590.

25. Mason P., Wilkinson G., *The Prevalence of Psychiatric Morbidity OPCS Survey of Psychiatric Morbidity in Great Britain*, British Journal of Psychiatry 1996, 168, 1-3.
26. Merikangas K.R., Risch N.J., Weissman M.M., *Comorbidity and Co-transmission of Alcoholism, Anxiety and Depression*. Psychological Medicine, 1994, 24, 69-80.
27. McKeon P., Murray R., *Familial Aspects of Obsessive-Compulsive Neurosis*, British Journal of Psychiatry 1987, 151, 528-534.
28. Noyes R.Jr., Clarkson C M.S.W., Crowe R.R., Yates W.R., McChesney C.M., *A Family Study of Generalized Anxiety Disorder*, American Journal Psychiatry 1987, 144:8:1019-1024.
29. Pauls D.L., Bucher K.D., Crowe R.R., Noyes R.Jr., *A Genetic Study of Panic Disorder Pedigrees*. American Journal of Human Genetics (1980),32, 639-644.
30. Propping P., *Psychiatrische Genetik*, Springer Verlag, Berlin, 1989.
31. Reich J.H., *The Epidemiology of Anxiety*, Journal of Nervous and Mental Disease, 1986, No.3, 129-136.
32. Robins L.N., Regier D.A., *Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study*. The Free Press, New York 1991.
33. Rosenbaum J.F, Biederman.J, Gersten.M, Hirshfeld D.R., Meninger. S.R, Herman.J.B, Kagan J, Reziek.J.S, Snidman N, *Behavioral Inhibition in Children of Parents With Panic Disorder and Agoraphobia*. Arch. Gen. Psychiatry 1988;45;463-470.
34. Șerbănescu-Grigoroiu M., Christodorescu D., Măgureanu S., Jipescu I., Totoescu A., *Adolescent Offspring of Endogenous Unipolar Depressive Parents and of Normal Parents*. J. Affective Disorders, 21, 185-198.
35. Șerbănescu-Grigoroiu M., Wickramaratne P., Hodge S.E., Milea S., Mihailescu R., *Genomic Imprinting and Anticipation in the Bipolar I Illness*. British Journal of Psychiatry, 1997, 170, 162-166.

36. Șerbănescu-Grigoroiu M., Martinez M., N then M.M., Propping P., Milea S., Mihăilescu R., Marinescu E., *Patterns of Parental Transmission and Familial Aggregation Models in Bipolar Affective Disorder*, American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics, 1998, 81, 397-404.
37. Silove D., Manicavasagar V, O'Connel V., Morris-Yates A. *Genetic Factors in Early Separation Anxiety: Implications for the Genesis of Adult Anxiety Disorders*. Acta Psychiatr Scand, 1995, 92, 17-24.
38. Skre I, Onstad S, Torgersen S, Lygren S., Kringlen E., *A Twin Study of DSM-III-R- Anxiety Disorder*, Acta Psychiatrica Scandinavica, 1993: 88: 85-92.
39. Skre I, Onstad S, Edvardsen J, Torgersen S, Kringlen E., *A Family Study of Anxiety Disorders: Familial Transmission and Relationship to Mood Disorder and Psychoactive Substance Use Disorder*, Acta Psychiatrica Scandinavica 1994:90: 366-374.
40. Torgersen S., *Genetic Factors in Anxiety Disorders*. Arch Gen. Psychiatry 1983 : 40: 1085-1089.
41. Torgersen S., *Childhood and Family Characteristics in Panic and Generalized Anxiety Disorders*, American Journal Psychiatry, 1986, 143:5:630-632.
42. Vieland V.J., Hodge S.E., Lish J.D., Adams P., Weissman M.M., *Segregation Analysis of Panic Disorder*, Psychiatric Genetics 1993, 3, 63-71.
43. Weissman M.M., *Family Genetic Studies of Panic Disorder*, Journal Psychiat.Res.,1993, vol.27.Suppl.1.pp.69-78.
44. Weissman M.M., Fyer A.J., Haghighi F., Hodge S.E., Heiman G.A., Jesus G., Vieland V.J., Cunjak J., Mick S., Adams P.B., Klein D.F., Gilliam T.C., Knowles J.A., *Progress in the Second Stage of a Genome Search For Genetic Factors For Panic Disorder*. American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics, 1997, 74, 6, p. 649.

45. Zitrin Marker C., Ross D.C., *Early Separation Anxiety and Adult Agoraphobia*. The Journal of Nervous and Mental. Vol. 176. No.10, 621-625.
46. Zang Z., Valdes J., Noyes R., Zoega T., Crowe R.R., *Polymorphism in The Cholecystinin in Promotor is a Candidate Susceptibility Allele for Panic Disorder*. American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics, 1997, 74, 6, 647.

# UN MODEL COGNITIV AL ANXIETĂȚII\*

**Dr. Radu Teodorescu**

Cognitiști au impus un nou mod de a gândi psihismul uman și anume ca pe un sistem de procesare a informației. După Richard (1990) procesul de tratare a informației implică trei nivele. Primul este cel infra-semantic sau al analizei semnalului, bazat pe sisteme specializate de selecție și extragere a informației și de analiză a datelor furnizate de activitatea motorie. Caracteristicile fizice ale semnalului la intrarea în sistem sunt codificate senzorial. Suportul transferului automat este de natură biochimică și constituie obiectul de studiu al științelor neurocognitive. Al doilea nivel este cel semantic al identificării obiectelor fizice sau simbolice, cum sunt cuvintele și/ori reprezentările în afara contextului natural sau al textului. Acest nivel privește perceperea obiectelor fizice sau desenate, perceperea cuvintelor și accesul lexical și nu doar perceperea fonemelor sau a segmentării silabice. Mecanismele specifice integrează informația provenind de la intrările senzoriale dar și pe cea simbolică provenind de la informația semantică deja procesată. Richard distinge mecanisme de activare a informațiilor stocate și de eliminare a ipotezelor candidate. Rezultatul este accesarea memoriei, sau «mai precis a nodului din rețeaua semantică și a semnificațiilor asociate» acestuia. Ultimul nivel este nivelul semantic de tratare a semnificațiilor și de elaborare a deciziilor. Nivelul interpretării integrează semnificațiile la care sistemul cognitiv are acces prin identificarea obiectelor, alegerea acțiunilor și planificarea lor în funcție de

---

\*Fragmente din acest text au fost publicate în Revista Română de Sănătate Mintală, 1998, 5, 1, 17-22.

cunoștințe și de obiective. Integrarea se face prin selecția și elaborarea semnificațiilor. După Richard pot fi distinse mai multe nivele ale acestei integrări care pot servi la definirea fazelor procesării.

Procesele descrise au generat numeroase modelizări. Primele propuneau o tratare secvențială a informației prin înlanțuiri modulare ale funcțiilor de filtrare, codare, stocare, etc. McClelland și Rumelhart au lansat ideea procesării paralele a diverselor informații (Parallel Distributed Processing - PDP). Unitățile elementare nu mai sunt constituite de module de tip «cutie neagră», ci de structuri de tratare a informației similare neuronilor. Acești neuroni simplificați ale căror conexiuni sunt reprezentate de funcții matematice construiesc arhitecturi neuromimetice supuse unor legi simple, plauzibile fiziologic. Evoluția rețelelor este dependentă de informația pe care o primesc. Reguli de plasticitate sinaptică permit modificarea conexiunilor în funcție de circumstanțele exterioare și de activitatea lor internă (Fargeas, 1993). Aceeași evoluție o vom regăsi și în modelizarea memoriei sau a atenției, funcție modificată fundamental în tulburările anxioase.

## **EMOȚIE ȘI COGNIȚIE**

În același timp cu un cognitivism «rece», care ignoră aspectele emoționale ale psihismului, s-a dezvoltat un cognitivism «cald» și care a dus la apariția terapiilor pe care Beck și colaboratorii le-au conceput pentru patologia depresivă și anxioasă. Pentru Beck anxietatea este rezultatul schemelor cognitive care produc o distorsiune permanentă în procesul de tratare a informațiilor favorizând autoîntreținerea situațiilor patologice. Cercetătorii sunt departe de un consens în înțelegerea relației dintre emoții și cogniții (Teodorescu, 1996).

Dezbaterile datează încă de pe vremea lui William James. În 1884 împreună cu Lange el propunea o succesiune precisă a factorilor responsabili în elaborarea unei emoții: perceperea unui stimul antrenează modificări somatice, emoția rezultând pe măsură ce

subiectul devine conștient de ele. James și Lange presupuneau că reacțiile somatice sunt o condiție absolută pentru producerea unei emoții și că senzațiile sunt specifice unei emoții particulare. Pornind de la observarea proceselor fiziologice care însoțesc emoțiile, Cannon formulează primele obiecții relative la teoria James-Lange: reacțiile corporale sunt aceleași în toate emoțiile, mai mult ele pot apărea în stări neutre din punct de vedere emoțional, de exemplu după exerciții sportive. Studiile empirice pe pacienții cu traumatisme ale coloanei vertebrale arată că întreruperea căilor de transmisie nu afectează emoțiile, cel mult produc o diminuare în intensitate cu cât leziunea este situată mai sus.

Un mecanism fizic nu este suficient pentru a explica apariția emoțiilor. Este necesar ca modificărilor fiziologice să li se atribuie o semnificație, cu alte cuvinte sunt necesare procese cognitive. Importanța cognițiilor este relevată de Schachter și Singer care arată că în prezența unei activări fiziologice pentru care subiectul nu are o explicație evidentă, el va identifica această stare folosind cognițiile pe care le are la îndemână; mai mult, dacă un subiect are la îndemână o explicație evidentă și plauzibilă pentru o stare de activare fiziologică, el nu va încerca să mai găsească o alta. Verificarea empirică a acestor ipoteze a fost realizată printr-o experiență în care unor subiecți li se administra fie epinefrină, fie o soluție salină neutră. Pacienților li se ofereau sau nu explicații care puteau fi adevărate ori false; în sfârșit experimentul implica o manipulare de context social. După producerea unei activări fiziologice, participanții generau explicații în funcție de interpretările care le erau sugerate de experimenterii. Analiza rezultatelor a demonstrat că factorului cognitiv îi revine atribuirea de semnificație emoției, activarea intervenind în precizarea intensității. Realitatea nu este totul, reprezentarea pe care subiectul o construiește este mai importantă. Pornind de la această experiență Mandler propune un model în care asocierea schemelor cognitive evaluatorii de experiența viscerală conduce la experiența unitară și globală care este emoția. După Mandler activarea neuro-fiziologică

este comună tuturor tipurilor de emoții și s-ar datora întreruperii unei activități obișnuite ceea ce alertează subiectul; concomitent are loc o activitate cognitivă de evaluare bazată pe examenul continuu și automat la care orice individ supune mediul intern și extern. Din această analiză rezultă o semnificație produs al interacțiunii dintre eveniment și particularitățile proprii subiectului. Mai multe experimente realizate de Lazarus au contribuit la mai buna cunoaștere a proceselor cognitive evaluative și la identificarea a două tipuri: evaluarea primară care permite desprinderea unei semnificații și măsurarea consecințelor unui eveniment și evaluarea secundară pentru analiza resurselor pe care subiectul le poate mobiliza pentru a face față (mecanisme de coping).

Nu toți cercetătorii s-au lăsat convinși de aceste argumente. Pentru unii ca Zajonc emoțiile sunt complet diferite și corespund unor cognițiuni particulare care sunt procesate independent de informația semantică. Pentru alții emoțiile funcționează doar ca întăritori care dau culoare contextului informațiilor semantice. Emoția ar contribui la conectivitatea neuronală și ar îndeplini o funcție de întăritor al echilibrelor neuronale. Lazarus respinge argumentele lui Zajonc pe care îl consideră tributari unui model depășit al tratării informației de tip analitic, exhaustiv și în serie opus modelului actual care face apel la procese globale care se desfășoară în paralel.

## **TULBURĂRI COGNITIVE ȘI ANXIETATE**

*a. particularități ale proceselor atenționale în anxietate.* În domeniul anxietății aspectele cele mai studiate au fost cele legate de procesele de selecție și de filtrare a informației. Am descris mai sus elementele principale ale modelului cognitiv de tratare a informației. Studiul fluxului informațiilor este dependent de cel al canalului de comunicare care în mod evident are o capacitate limitată de procesare. Procesele atenționale trebuie să opereze o selecție a informațiilor pentru a proteja sistemul de tratare de supraîncărcare. În mare distingem modelele atenționale care operează secvențial, modelele de

filtraj și modele care operează în paralel. Primele postulează existența unor filtre de selecție care intervin între memoria de scurtă durată și cea de lungă durată: filtru fix (Broadbent), atenuator (Treisman), tardiv (Corteen și Dunn) și mobil (Deutsch și Deutsch) (pentru o descriere amănunțită a acestor modele vezi Miclea, 1994). Reproșul principal care se poate face tuturor acestor modele este lipsa lor de flexibilitate. Modelele recente disting între o atenție automată și una conștientă. Punctul de pornire al acestei distincții îl constituie cercetările lui Schneider și Shiffrin (1977, a și b), care au individualizat experimental două modalități atenționale: una automată realizând o tratare a informației în paralel, funcționare globală, spontană și cu toate caracteristicile proceselor automate și o atenție selectivă, conștientă, secvențială, făcând apel la memoria de lucru și având acces la stocul semantic ce permite generarea de ipoteze, dezvoltarea expectanțelor și elaborarea răspunsurilor. Paradigma experimentală folosită solicită subiecții să identifice diferiți itemi proiectați pe un ecran. Itemii de localizat sunt fie numere, fie litere care se află în diverse combinații în 20 de variante diferite. Manipularea variază doi factori. Prima variabilă este numărul de semne caracteristic fiecărei variante: un singur, două sau patru semne. A doua variabilă privește itemul de discriminat. Există două posibilități în funcție de situația în care itemul țintă și itemii din variantă aparțin (situația a) sau nu (situația b) aceleiași categorii. Schneider și Shiffrin au obținut rezultate semnificativ diferite: în situația apartenenței la categorii diferite o expunere de 80 de milisecunde pe variantă a dus la 95% rezultate corecte, față de 400 de milisecunde necesare pentru aceeași performanță dacă itemul țintă aparține aceleiași categorii cu itemii din variantă. În situația b) numărul itemilor din fiecare variantă nu influențează performanța; în situația a) performanța diminuează cu creșterea numărului itemilor. După Schneider și Shiffrin identificarea unei cifre printre oricâte litere folosește un mecanism de detecție de tip automat în paralel, independent de solicitarea cantitativă, în timp ce discriminarea literei țintă dintre alte litere implică un mecanism de căutare controlată secvențială care impune o comparație cu itemi memorizați și un

consum important de timp, dar care are avantajul de a fi flexibil, ușor mobilizabil și modificabil în funcție de situațiile diverse cu care este confruntat. Alte experimente au dovedit că prin învățare îndelungată procesele controlate pot deveni automate. Modelul lui Schneider și Shiffrin implică și memoria: procesele controlate folosesc memoria de scurtă durată cu acces secvențial, capacitate limitată și care fixează informațiile circumstanțiale și tranzitorii, pe când cele automate utilizează memoria de lungă durată cu acces direct și practic nelimitată, fixând informațiile durabile. De aceea uneori atenția este limitată și alte ori nu. O activitate simbolică complexă care consistă în transformări multiple ale informațiilor solicită atenția nu pentru realizarea acestor transformări, în general automate, ci pentru conservarea mnezică a rezultatelor pe care se vor baza operațiile ulterioare. Dihotomia introdusă de cei doi cercetători americani constituie izvorul disputelor moderne legate de existența mai multor tipuri de procese automate. Oricum acest cadru ne permite să situăm mai clar ipotezele privind modul în care anxietatea patologică interferă cu atenția și eventual memoria.

Mai multe experiențe au arătat că anticiparea unui eveniment specific sau prezența unui anumit grad de anxietate facilitează selecția informațiilor legate de evenimentul sau anxietatea respectivă. Astfel Parkinson și Rachman au realizat un experiment în care unui grup de mame ai căror copii urmau să fie operați în aceeași zi și un grup echilibrat de mame ai căror copii nu necesitau intervenții chirurgicale au ascultat la diverse intensități sonore melodii în care fuseseră introduse cuvinte cu conținut amenințător, cuvinte asonante cu conținut neutru și cuvinte oarecare cu conținut neutru. Mamele supuse stimulului anxiogen reperează semnificativ mai multe cuvinte legate de procedurile chirurgicale decât cele din grupul control. Un alt experiment a arătat că subiecții fobici detectează semnificativ mai multe cuvinte în legătură cu suferința lor pe canalul neascultat într-o probă de ascultare dihotică comparativ cu subiecții sănătoși. Aceste modificări pot fi rezultatul activării schemelor de pericol care diminuează pragul perceptiv emoțional.

Efectul Stroop oferă o cale de investigare a modului în care stimulii parazitează procesarea informațiilor. Forma clasică a testului permite evaluarea modul în care interferă informații antagoniste situate în domenii semantice diferite. Anxietatea poate fi evaluată introducând între cuvintele a căror culoare trebuie identificată a unor cuvinte cu conținut anxiogen. Interferența se traduce printr-o încetinire a citirii și dovedește mobilizarea atenției de către stimulii anxiogeni ceea ce reduce capacitatea de procesare a informației pertinente. Mathews și MacLeod (1985) au folosit un grup de 24 de subiecți cu anxietate generalizată și un grup comparabil de subiecți sănătoși cărora li s-a cerut să precizeze cât pot de repede culoarea cu care era scris un cuvânt făcând abstracție de sensul cuvântului. S-a evidențiat o încetinire generală a cititului la subiecții anxioși semnificativ accentuată în cazul cuvintelor cu conținut anxiogen. Rezultatele pot fi explicate fie prin menținerea schemelor de pericol într-o stare de permanentă activare, fie dacă se admite că schemele de pericol sunt mai ușor activate de stimuli relevanți la persoanele vulnerabile. O altă explicație ar fi că subiecții sănătoși minimizează interferența Stroop prin menținerea unei atenții voluntare care reduce procesarea stimulilor irelevanți, în cazul acestei manipulări cuvintele cu conținut anxiogen. Hipervigilența anxioasă duce la dificultăți în menținerea acestei atenții voluntare și explică o interferență crescută în testul Stroop. Cu alte cuvinte autorii propun două explicații alternative dar nu și incompatibile care pot opera simultan: una presupune că procesarea disfuncțională a cuvintelor amenințătoare produce în mod direct interferența, cealaltă că hipervigilența declanșată de perceperea cuvintelor relevante antrenează dificultăți în numirea culorilor. Efectul Stroop a fost folosit și de Hope și colaboratorii (1990) într-un studiu implicând 16 subiecți cu fobie socială și 15 cu atacuri de panică. Fobicii au răspuns mai încet la cuvintele evocând eșecul social (prost, eșec, etc.) decât la celelalte cuvinte (neutre sau evocând o amenințare fizică), iar subiecții cu o tulburare de panică au răspuns mai lent la cuvintele care trimiteau la un pericol fizic (boală, moarte, etc.). Studiul

a confirmat rezultatele lui Mathews și totodată și teza lui Beck conform căreia dacă mode-ul anxios este comun (vezi p. 45), seturile cognitive sunt specifice discriminând între diversele tulburări anxioase. Mai mult un studiu al lui McNeil (1995) folosind tot efectul Stroop a demonstrat specificitatea schemelor pentru fiecare subtip de fobie socială.

În 1986 MacLeod și Mathews au publicat date care vin în sprijinul unei disfuncții atenționale precoce în procesul de tratare a informațiilor, disfuncție care privește stimulii anxioși. Primul studiu (1986a) a comparat un grup de 16 subiecți cu anxietate generalizată, dintre care opt aveau îngrijorări fizice și restul îngrijorări sociale, cu un grup de 16 subiecți sănătoși, echilibrați ca vârstă, sex, inteligentă. Subiecților li s-au proiectat pe ecranul unui ordinator timp de 500 de milisecunde, 48 de cuvinte anxioase (24 privind amenințări fizice: rană, agonie, etc. și 24 privind amenințări sociale: criticat, jenat, etc.) asociate cu altele neutre. Au mai fost folosite 240 de cuvinte neutre echilibrate ca lungime și asociate perechi. Cuvintele apăreau pe ecran ocupând o poziție înaltă și o alta joasă la o distanță de trei centimetri. Uneori în locul cuvintelor, timp de 25 de milisecunde apărea un spot luminos. Autorii au măsurat timpul necesar pentru ca subiecții să detecteze punctul luminos. Rezultatele au arătat că subiecții anxioși față de sănătoși identificau semnificativ mai repede spotul atunci când acesta apărea după un cuvânt anxios. Rezultatele erau inverse la grupul control, ca și cum procesul automat de selecție ar avea ca scop să limiteze creșterea anxietății excluzând stimulii minori cu caracter amenințător din sistemul cognitiv într-un stadiu precoce al procesării. În cazul subiecților anxioși schemele de pericol hiperactive facilitează procesarea preferențială a informațiilor anxioase. Mathews și MacLeod presupun că anxietatea-trăsătură este corelată cu natura și puterea schemelor de pericol, în timp ce anxietatea-stare determină nivelul lor de activare. Consecința ar fi că indivizii cu anxietate-trăsătură ridicată nu procesează constant disfuncțional dar devin vulnerabili la această distorsiune pe măsură ce se instalează anxietatea-stare, distorsiunea facilitând menținerea prelungită a stării;

indivizii cu anxietate-trăsătură scăzută nu prezintă scheme de pericol active și de ceea o situație anxiogenă nu activează o distorsiune atențională și permite revenirea la starea emoțională normală o dată ce stresorul a dispărut. Studiul a fost replicat de Asmundson și Stein (1994) comparând pacienți cu fobie socială cu subiecți normali. Atunci când spotul luminos apărea după un cuvânt care evoca o amenințare socială, fobicii îl identificau mult mai repede decât în situațiile când el urma unui cuvânt neutru, distorsiune atențională care nu era prezentă la grupul control. Rezultatele au confirmat selecția atențională preferențială pe care anxioșii o operează vis-a-vis de informații cu caracter de pericol.

Într-un al doilea studiu din 1986, MacLeod și Mathews (1986, b) au expus un grup de 16 pacienți cu anxietate generalizată și un grup de 16 subiecți normali unei probe de ascultare dihotică. În canalul ascultat subiecților li se prezentau o serie de opt povestiri scurte alternând folosirea persoanei a treia cu persoana întâia, istorioare care trebuiau repetate (procedură de shadowing pentru a facilita ignorarea canalului neascultat); în canalul neascultat au fost prezentate patru serii de câte 15 cuvinte neutre/anxiogene aariate cu două dintre cele opt povestiri. Subiecților li s-a cerut să apese pe un buton de fiecare dată când observau apariția unui spot luminos pe un ecran. Timpul de răspuns era măsurat în timpul administrării cuvintelor pe canalul neascultat. Autorii au găsit că anxioșii răspundeau mai încet în timpul citirii cuvintelor anxiogene, dar procesarea acestor stimuli nu era făcută în mod conștient. Mathews și MacLeod sugerează existența unei selecții și procesări preferențiale automate a informațiilor anxiogene la pacienții anxioși.

*b. memorie și anxietate.* În prezent există numeroase dovezi în sprijinul unor distorsiuni de mobilizare mnezică la pacienții depresivi. După Bower memoria presupune existența unor rețele de reprezentări congruente dispoziționale; activarea uneia dintre reprezentări se răspândește rapid în întreaga rețea de informații unite în jurul unui nod central. Activarea se poate produce fie prin inducerea dispoziției

apropiate fie prin priming-ul reprezentărilor specifice din memorie și ar avea drept consecință creșterea accesibilității informațiilor corelate atât perceptual cât și mnezic. Acest model a fost verificat prin studii făcute pe pacienți depresivi care au demonstrat că subiecții prezintă o facilitare mnezică pentru evenimentele negative. Există relativ puține studii asupra memorizării stimulilor amenințători în anxietate și rezultatele lor sunt contradictorii. Dacă unele studii realizate pe subiecți cu atacuri de panică par să confirme o mobilizare superioară la cuvinte care evocă un pericol, altele efectuate folosind subiecți cu fobie socială nu verifică această ipoteză. Două studii realizate de Rapee (1994) au inclus un grup format din 33 de fobici și un grup control din 21 non-anxioși. În primul experiment subiecții au fost solicitați să evoce amintiri provocate de stimuli anxiogeni și neutri. Fobicii nu au evocat mai multe evenimente negative decât normalii. Același rezultat a fost înregistrat într-un al doilea studiu în care subiecților li s-a cerut să evoce amintiri după un discurs public imaginar. MacLeod (1986a) citează studiile lui Mogg, care încercând replicarea unui studiu făcut inițial cu subiecți depresivi a obținut rezultate diferite la anxioși: aceștia nu-și aduceau aminte mai mult decât subiecții sănătoși cuvintele legate de anxietate (nervos, timid, etc.). Un alt studiu a evaluat evocarea fotografiilor cu catastrofe din ziare: nu s-au înregistrat diferențe între subiecții anxioși și cei din grupul control. O explicație a faptului că anxioșii nu prezintă o facilitare mnezică față de informațiile cu caracter amenințător poate fi, dacă admitem că anxietatea nu afectează în mod egal toate funcțiile cognitive, că anxietatea este în primul rând asociată cu o disfuncție atențională care favorizează informațiile cu caracter amenințător. Dacă anxioșii procesează preferențial informațiile anxiogene ar fi normal ca aceste informații să fie stocate mnezic preferențial. Mathews sugerează că anxietatea, contrar depresiei, este asociată cu o tendință de a evita elaborarea sau procesarea voluntară prin care subiectul corelează reprezentări activate cu alte informații congruente în memorie. Pentru a evalua această ipoteză Mathews și Mogg au folosit

un experiment bazat pe metoda completării. Se consideră că pentru a completa o rădăcină cu primul cuvânt care le vine în minte, subiecții folosesc chiar dacă nu sunt conștienți cuvinte pe care le-au văzut recent, altfel spus utilizează memoria implicită. Completarea nu este afectată de strategiile de ancodare și de aceea se admite că ea exprimă activarea automată a urmei mnezice și nu procese voluntare. Subiecților anxioși și din grupul control li s-au prezentat liste de cuvinte cu conținut amenințător și neutru; apoi li s-a cerut să completeze rădăcini de trei litere cu primul cuvânt care le vine în minte. Subiecții anxioși au produs semnificativ mai multe cuvinte anxiogene decât cei sănătoși, dar acest rezultat a fost valabil doar pentru cuvintele de pe lista parcursă înaintea exercițiului de completare. Datele vin în sprijinul unei implicări mai subtile a memoriei în anxietate: informațiile amenințătoare sunt stocate într-un mod care le face ușor activabile de stimuli congruenți, dar mobilizarea voluntară este împiedecată printr-un mecanism de evitare cognitivă. Această ipoteză explică felul în care gândurile intrusive și îngrijorările pot fi declanșate de stimuli care au o similitudine redusă cu reprezentările amenințătoare stocate în memorie. Caracterul persistent al îngrijorărilor se datorează acestei asocieri dintre o activare facilitată și o elaborare limitată care explică faptul că repetiția urmată de evitare împiedică stocarea informațiilor într-o formă mai puțin încărcată emoțional sau încorporarea informațiilor corective.

*c. interpretarea informațiilor ambigue în tulburările anxioase.* Mai multe dificultăți metodologice explică de ce numărul experimentelor asupra interpretării informațiilor ambigue este relativ redus. Într-un studiu recent Eysenck (1991) a găsit că bolnavii cu tulburări anxioase și subiecții sănătoși dar cu anxietate-trăsătură crescută au o tendință semnificativ mai mare decât normalii în a alege varianta amenințătoare când li se prezintă liste de cuvinte homofone. Pentru a îndepărtat orice distorsiune indusă de experimentator, MacLeod și Cohen (1993) au preluat o paradigmă folosită de cognitiști în evaluarea comprehensiunii textului. Subiecților li se prezintă scurte fragmente

scrise, frază cu frază. Subiecții apăsă pe un buton pentru ca pe ecran să apară fraza următoare; ei sunt lăsați să creadă că experimenterii sunt interesați în răspunsuri corecte la întrebări pe marginea textului citit, în realitate aceștia măsoară timpul necesar subiectului pentru a apăsa pe buton, adică latența de înțelegere pentru fiecare frază. Se știe că latența de înțelegere este invers proporțională cu măsura în care o frază pare să fie continuarea logică a frazei precedente. Studiul lor a inclus 24 de studenți cu anxietate-trăsătură ridicată și un grup control cu anxietate-trăsătură scăzută cărora li s-au prezentat 80 de seturi de fraze. Fiecare set a inclus a) o frază ambiguă admițând un sens amenințător și unul banal și b) două variante ale unei a doua fraze care reprezentau continuări plauzibile ale primei fraze (ambigue). Cele două variante se diferențiau printr-un singur cuvânt ceea ce le făcea continuări plauzibile ale unui singur sens al frazei ambigue. Fiecare set a mai inclus două cuvinte stimul: unul legat de amenințare și celălalt nu și o întrebare privind a doua frază, cu răspuns prin da/nu și care putea fi formulată indiferent de continuarea aleasă de subiect pentru fraza ambiguă. Rezultatele conform cărora subiecții anxioși au ales semnificativ mai frecvent interpretări amenințătoare la fraze ambigue par să confirme ipoteza lui Beck după care anxietatea este asociată cu o distorsiune interpretativă stabilă care operează selectiv impunând atribuirea de semnificații excesive legate de pericolozitatea informațiilor ambigue. Pornind de la faptul că majoritatea evenimentelor sunt ambigue, MacLeod și Cohen speculează asupra posibilei existente a unor distorsiuni specifice diverselor tulburări anxioase. Astfel, tendința de a interpreta toate clasele de informații ambigue ca fiind amenințătoare poate duce la creșterea globală a stării de anxietate caracteristică anxietății generalizate. O tendință restrictivă de a investi numai o clasă anume de evenimente cu un conținut periculos (de exemplu situații sociale sau simptome fiziologice) poate duce la augmentarea anxietății-stare caracteristică altor tulburări anxioase (fobia socială și respectiv atacurile de panică).

## **MODELUL LUI BECK**

Beck și Clark au propus un model de procesare a informațiilor legate de pericol în tulburările anxioase, care integrează datele pe care le avem asupra proceselor automate și a celor controlate (Beck și Clark, 1997). Într-o primă etapă are loc o evaluare spontană, involuntară și neconștientă a stimulului care permite subiectului să stabilească dacă stimulul este relevant sau nu pentru sine și dacă este neutru, pozitiv sau negativ. Sistemul responsabil de procesarea informațiilor a primit numele de „mode” de orientare și este exclusiv automat, având un rol de alarmă precoce. Luând în considerare potențialul de pericol pe care orice stimul îl implică pentru individ, este necesar ca această primă etapă să se desfășoare cât mai repede cu o minimă mobilizare de resurse care să poată fi folosite ulterior dacă situația o cere. Se poate presupune că anxioșii favorizează selecția informațiilor relevante negative, mode-ul de orientare alocând resurse atenționale superioare pentru identificarea stimulilor negativi.

Etapă a doua, a «pregătirii imediate» continuă procesarea informațiilor selectate anterior, dar nu într-un mod exclusiv automat ci asociind și procese controlate. Rezultatele acestei faze sunt gândurile automate implicând teme de amenințare și pericol și erorile de gândire specifice anxietății. Responsabilitatea erorilor revine schemelor disfuncționale care generează distorsiuni constante de selecție și procesare a informațiilor. Schemele sunt reprezentări stabile, înalt structurate, dar nespecifice ale experienței prealabile a subiectului stocate în memoria de lungă durată, funcționând în afara controlului volitiv și care filtrează, selectează și mai ales interpretează informațiile într-o manieră rigidă, rapidă și automată. După Williams (1994) ele conțin informația prototipică, au o structură internă coerentă pe care o impun informațiilor noi, sunt organizate modular ceea ce face ca activarea unui fragment informațional să ducă la activarea întregii rețele conexe și interacționează cu diferitele componente ale procesului de tratare a informației. Schemele sunt situate la baza modelului lui Beck și pot lua forma unui sentiment

exagerat de vulnerabilitate sau a unei evaluări excesive și nerealiste a gradului de pericolozitate a unui stimul benign. Schemele pot avea elemente de conținut comune și se grupează în seturi cognitive (cognitive set). În circumstanțe particulare, activate de anumite evenimente seturile cognitive pot deveni hiperinclusive și hipervalente modificând sau inhibând toate schemele mai adaptate sau mai potrivite cu evenimentul respectiv și în consecință introduc o distorsionare permanentă și specifică în procesarea informațiilor. Această evoluție impune un nivel superior de organizare și duce la constituirea unui mode cognitiv (cognitive mode). În etapa a doua a procesării informației este activat mode-ul cognitiv primal. La baza anxietății stă un mode specific, iar fiecare tip de tulburare anxioasă se caracterizează printr-un set care îi este propriu. Beck propune un model vulnerabilitate-stres al anxietății în care mode-ul cognitiv antrenează a diminuare a nivelului de reponsivitate la stimuli. Nivelul scăzut este responsabil de abstragerea selectivă ( cea mai frecventă eroare logică la anxioși) a informațiilor care validează schemele de pericol într-un perpetuum mobile de întărire patologică și de atribuirea de semnificații catastrofice unor situații banale pentru subiectul sănătos. Totul se desfășoară ca și cum feed-backul nu mai operează ceea ce permite persoanei anxioase răspunsuri emoționale mult mai rapide, de intensitate remarcabil mai mare și de o durată semnificativ prelungită comparativ cu non-anxiosul. Cei pe care activarea schemelor de pericol îi fac să se simtă amenințați devin sensibili la orice informație concordantă: de exemplu, subiectul cu atacuri de panică scanând permanent manifestările cardiace va interpreta o durere intercostală, chiar în altă zonă decât cea precordială, ca pe o confirmare a celor mai catastrofice supoziții, ceea ce va duce la creșterea anxietății și la întărirea hipervigilenței.

Gândurile negative sunt automate în sensul rapidității și al plauzibilității, totuși ele sunt într-o măsură și rezultatul unei analize semantice ceea ce facilitează reperarea lor de către subiectul anxios.

Etapele a treia sau a elaborării secundare activează un model cognitiv metacognitiv. În acest moment procesarea informațiilor este lentă, necesită un efort susținut și se concentrează pe evaluarea și mobilizarea mecanismelor de coping. La acest nivel operează intervenția terapeutică al cărei scop este deactivarea modelului cognitiv primal și întărirea unei evaluări mai constructive. Fiind nivelul cel mai subtil al tratării informației, elaborarea secundară se face încet, conștient, voluntar, cu mult efort.

### **IMPLICAȚII TERAPEUTICE**

Atunci când a creat terapia cognitivă pentru depresie, Beck a fost unul dintre primii psihoterapeuți care au utilizat toate tipurile de informații existente în domeniu: biologice, genetice, psihologice, etc. Pe măsură ce diverse studii dovedeau eficacitatea noii metode, Beck și colaboratorii săi, în paralel cu rafinarea metodei au extins aria ei de aplicabilitate, în prezent existând intervenții specifice pentru aproape toate tulburările descrise în Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. În anii '80 terapiile cognitive devin o abordare de primă intenție și în tulburările anxioase pentru care cognitiștii au elaborat modele specifice. În ultimii douăzeci de ani conținutul metodei și varietatea modelelor s-a îmbogățit foarte mult, integrând și datele oferite de psihologia cognitivă.

Încă de la prima sa carte Beck a încercat să propună modele verificabile experimental. Opțiunea supunerii teoriei testului realității s-a dovedit fecundă, rezultatul fiind nu numai acumularea unui impresionant argumentar empiric ci mai ales constituirea unei metodologii specifice și performante. Modelele elaborate de Clark (1986) pentru tulburarea de panică (vezi cap. 3) și fobia socială (vezi cap. 5) ilustrează acest demers. El folosește datele prezentate mai sus privitor la distorsiunea atențională pe care o consideră implicată în menținerea tulburării. Subiecții care se consideră amenințați vor scana în permanență mediul în căutarea informațiilor care pot confirma schemele disfuncționale de pericol. Hipervigilența anxioasă duce la

o selectare atențională automată a stimulilor externi (anumite situații pentru agorafobici) sau/și a stimulilor interni (senzații corporale, gânduri, imagini). Al doilea element fundamental al modelului îl constituie interpretarea catastrofică. Stimulii selectați sunt interpretați ca fiind cu mult mai periculoși și mai ales ca probe ale unui deznodământ fatal și imediat. Se constituie un cerc vicios implicând hipervigilența, perceperea intensă a stimulilor și interpretarea lor, cerc vicios care este parcurs din ce în ce mai rapid până la declanșarea atacului de panică. Faptul că modelul explică principalele simptome clinice ale tulburării nu este o dovadă suficientă pentru a stabili validitatea sa. Dacă disfuncția atențională este suficient de convingător demonstrată de rezultatele evocate mai sus, pentru a confirma rolul interpretării catastrofice, Clark a formulat mai multe ipoteze pe care apoi a încercat să le testeze experimental. Studiile sale coroborate cu cele publicate de alți cercetători arată că spre deosebire de subiecții non-anxioși, cei care prezintă o tulburare de panică se caracterizează printr-o tendință marcată de a interpreta catastrofic stimulii corporali; procedurile care activează seturile de interpretări catastrofice legate de senzațiile corporale duc la creșterea anxietății și chiar la atacuri de panică la pacienții cu o tulburare de panică; ameliorarea și menținerea beneficiilor realizate în urma unei terapii (fie farmacologice sau psihologice) vor depinde de calitatea modificărilor cognitive.

Pornind de la modelul evocat se poate admite că o modalitate de intervenție în cercul vicios care culminează prin atacul de panică o constituie reducerea interpretărilor catastrofice. Psihoterapeuții cognitiști au alcătuit programe terapeutice pentru a identifica și apoi modifica interpretările disfuncționale ca și elementele care contribuie la menținerea lor în ciuda oricărei evidente. O abordare eficace implică o bună cunoaștere a problemelor pacientului în așa fel încât acestuia să i se poată explica felul în care propriile simptome se înlănțuie și ilustrează modelul cognitiv al tulburării de panică. Urmează identificarea gândurilor disfuncționale prin tehnicile deja cunoscute, confruntarea lor cu realitatea și cu probabilitatea

producerii lor și în sfârșit reevaluarea gradului de convingere și a intensității emoționale pe scale folosind unități subiective. Procedurile comportamentale implică expunerea la stimulii anxiogeni (Marks, 1993) și împiedicarea conduitelor de asigurare, care pot fi foarte subtile și de multe ori inaparente pentru pacient. Temele desăvârșesc și consolidează eliberarea simptomatologică.

Ținând cont de automatismul legat de prima etapă, Beck consideră că intervențiile terapeutice își găsesc locul în faza a II-a și mai ales în faza III-a, sarcina lor fiind să reducă influența primei faze și să crească impactul proceselor de gândire metacognitive.

Eficacitatea intervențiilor terapeutice poate fi evidențiată indirect folosind experimente în care prevenirea atacului de panică se face prin reducerea interpretărilor cognitive, sau direct evaluând cu ajutorul diverselor scale remisia simptomatologiei și persistența acestei remisii în timp. Un exemplu experimental îl constituie studiul lui Rapee (1986) care a administrat unor pacienți anxioși bioxid de carbon; doar jumătate din subiecți au fost instruiți asupra efectelor gazului. Conform previziunilor modelului lui Clark subiecții informați nu au prezentat atacuri de panică. Din multitudinea studiilor clinice reținem pe cel al lui Beck (1992) care găsește că terapia cognitivă este superioară terapiei suportive: două treimi dintre pacienții care au beneficiat de o abordare cognitivă nu mai prezentau atacuri de panică la sfârșitul terapiei și 90% nu mai prezentau atacuri de panică după un an. Într-un studiu recent realizat de Clark și coll. (citată de Hollon, 1993) terapia cognitivă s-a dovedit superioară atât procedurilor de relaxare cât și imipraminei. Mai mult pacienții care au fost tratați psihoterapeutic au prezentat semnificativ mai puține recăderi decât pacienții aflați sub imipramină. Ca și în depresie se pare că terapia cognitivă este eficace nu numai în tratamentul bolii dar și în prevenirea reapariției simptomelor de panică.

Această prezentare nefiind exhaustivă vom menționa doar că există modele specifice pentru toate celelalte tulburări anxioase integrând datele oferite de psihologia cognitivă, care au generat

ipoteze validate experimental și care au constituit punctul de pornire pentru intervenții terapeutice particulare cu o eficacitate certificată de studii clinice.

## CONCLUZII

Simptomele cognitive fac parte integrantă din tabloul tulburărilor anxioase acute sau cronice. Putem considera că secolul nostru începe cu analiza aspectelor cognitive asociate psihasteniei propusă de Janet care descrie fenomenele de derealizare, de «deja vu» și «jamais vu», de depersonalizare, de percepție incompletă, de dezorientare, tulburările de percepție, de atenție și de memorie din anxietate și sfârșește cu avalanșa cognitivă declanșată de Beck și continuată prin modelele și intervențiile terapeutice specifice propuse mai ales de Clark și Salkovskis, autori pentru care anxietatea este rezultatul unei disfuncții a sistemului care controlează activarea și terminarea răspunsului la pericol, sistem de alarmă primitiv care ar prima asupra mecanismelor adaptative superioare recente. Evaluarea sistematică a aspectelor cognitive se datorează ultimelor evoluții ale psihologiei cognitive. Datele obținute au încurajat numeroși autori să acorde o poziție centrală disfuncției atenționale care favorizează selecția informațiilor anxiogene, limitează procesarea informațiilor pertinente și descurajează activ fixarea informațiilor corective. Făcând apel la modelul tratării informației, Mialet consideră că anxiosul se particularizează printr-o activare permanentă a reprezentărilor amenințătoare care prin intermediul proceserii în paralel orientează automat atenția către stimuli anxiogeni.

Am încercat să arătăm importanța proceselor automate în geneza și menținerea tulburărilor anxioase. Ar fi interesant de evaluat similitudinea lor cu concepte mai vechi: procese inconștiente, acte ratate, etc.

În sfârșit abordarea riguroasă a psihologiei cognitive oferă date și metode interesante pentru construirea și validarea terapiilor cognitive. Calitatea și cantitatea studiilor clinice publicate în ultimul deceniu

sugerează că terapia comportamental-cognitivă este o alternativă eficientă la tratamentele clasice în abordarea tulburărilor anxioase cu o superioritate în menținerea în timp a remisiilor. Larga acceptabilitate a intervențiilor cognitive nu se datorează numai bazelor sale științifice, cât asocierii seminale dintre teorie și practică.

## **BIBLIOGRAFIE**

1. Asmundson, G.J.G., Stein, M.B. (1994): *Selective Processing of Social Threat in Patients with Generalised Social Phobia: Evaluating Using a Dot-probe Paradigm*. *Journal of Anxiety Disorders*, 8, 107-117.
2. Beck, A.T., Sokol, L., Clark, D.A., Berchick, R., Wright, F. (1992): *Crossover Study of Focused Cognitive Therapy for Panic Disorder*. *American Journal of Psychiatry*, 149, 778-783.
3. Beck, A.T., Clark, D.A. (1997): *An Information Processing Model of Anxiety: Automatic and Strategic Processes*. *Behaviour Research and Therapy*, 35, 1, 49-58.
4. Clark, D.M. (1986): *A Cognitive Approach to Panic*. *Behaviour Research and Therapy*, 24, 461-470.
5. Eysenck, M.W. (1990): *Anxiety and Cognitive Functioning*. In Burrows, G.D., Roth, M., Noyes Jr., R.: *Handbook of Anxiety, III*, Elsevier Amsterdam, 419-435.
6. Fargeas, X. (1993): *Le néo-connexionisme*. Conferințele Spitalului Sainte Anne, Paris.
7. Hollon, S.D. (1993): *Cognitive-behavioral Therapy*. *Current Opinion in Psychiatry*, 6, 348-352.
8. Hope, D.A., Rapee, R.M., Heimberg, R.G., Dombeck, M.J. (1990): *Representations of the Self in Social Phobia: Vulnerability to Social Threat*. *Cognitive therapy and research*, 14, 177-189.
9. MacLeod, C., Mathews, A., Tata, P. (1986, a): *Attentional Bias in Emotional Disorders*. *Journal of Abnormal Psychology*, 95, 1, 15-20.

10. MacLeod, C., Mathews, A. (1986, b): *Discrimination of Threat Cues without Awareness in Anxiety States*. Journal of Abnormal Psychology, 95, 2, 131-138.
11. MacLeod, C., Cohen, I.L. (1993): *Anxiety and the Interpretation of Ambiguity: a Text Comprehension Study*. Journal of Abnormal Psychology, 102, 2, 238-247.
12. McNeil, D.W., Ries, B.J., Taylor, L.J., Boone, M.L., Carter, L.E., Turk, C.L., Lewin, M.R. (1995): *Comparison of Social Phobia Subtypes Using Stroop Tests*. Journal of Anxiety Disorders, 9, 47-57.
13. Mathews, A., MacLeod, C. (1985): *Selective processing of threat cues in anxiety states*. Behaviour Research and Therapy, 23, 5, 563-569.
14. Mathews, A., Klug, F. (1993): *Emotionality and Interference with Color-naming in Anxiety*. Behaviour Research and Therapy, 31, 1, 57-62.
15. Mialet, J.-P. (1992): *Théories cognitives de l'attention*. Conferințele Spitalului Sainte Anne, Paris.
16. Miclea, M. (1994): *Psihologie cognitivă*. Gloria, Cluj-Napoca.
17. Rapee, R.M., Mattick, R., Murrell, E. (1986): *Cognitive Mediation in the Affective Component of Spontaneous Panic Attacks*. Journal of Behavior Therapy and Experimental psychiatry, 17, 245-253.
18. Rapee, R.M., McCallum, S.L., Melville, L.F., Ravenscroft, H., Rodney, J.M. (1994): *Memory Bias in Social Phobia*. Behaviour Research and Therapy, 32, 89-99.
19. Richard, J.-F., Bonnet, C., Ghiglione, R. (1990): *Traité de psychologie cognitive*. Le traitement de l'information symbolique. Dunod, Paris.
20. Schneider, W., Schiffrin, R.M. (1977, a): *Controlled and Automatic Human Information Processing: I. Detection Search and Attention*. Psychological Review, 84, 1-66.
21. Schiffrin, R.M., Schneider, W. (1977, b): *Controlled and Automatic Human Information Processing: II. Perceptual Learning, Automatic Attending, and a General Theory*. Psychological Review, 84, 127-190.
22. Teodorescu, R. (1996): *Abordarea cognitivă a depresiei*. Revista română de sănătate mintală, 5, 18-20.

# ANXIETATEA PAROXISTICĂ

Dr. Radu Mihailescu

## AVATARURI TAXONOMICE

În pofida unor importante progrese înregistrate în psihiatria ultimelor decenii, clasificarea tulburărilor psihice rămâne locul unor semnificative discuții și dezbateri. Acestea se referă, îndeosebi, la abordările categoriale în raport cu cele dimensionale, la numărul minim de simptome necesare pentru definirea cazului, la gradul de deteriorare (disfuncție), la criteriile de diagnostic obiective în raport cu criteriile teoretice, la simptome episodice în raport cu simptome „trăsătură”, la rolul și semnificația cazurilor atipice sau subclinice. Toate aceste subiecte de reflecție sunt valabile și pentru tulburările anxioase, și – adăugăm noi – toate avatarurile, ezitățile și tribulațiile evocate în istoria taxonomiei psihiatrice se regăsesc în istoria specifică tulburărilor anxioase. Nevoită, deocamdată, să renunțe la criteriile etiologice, fiziopatologice sau anatomopatologice, taxonomia psihiatrică actuală se limitează la „nivelul proprietăților sensibile”, adică la nivelul simptomatologic astfel că istoria abordărilor taxonomice în psihiatrie este o istorie a compromisului epistemologic și euristic.

În timp ce în cazul altor entități taxonomice identificarea generică pornește de la funcții psihice în ipostaza lor normală (tulburări ale dispoziției, tulburări ale personalității, tulburări ale dezvoltării psihologice etc), *tulburările anxioase* sunt numite, în unele taxonomii (DSM, de pildă) *tulburările anxietății* (anxiety disorders), ceea ce presupune un acord teoretic asupra anxietății ca stare sau secvență a

normalității psihice. Pe de altă parte, zona tulburărilor anxioase, mai mult decât alte teritorii psihiatrice, este locul unor obstacole lingvistice atât intra – cât și inter – naționale amplificate de faptul că, deși etimologia majorității cuvintelor utilizate în descrierea comună a stărilor anxioase este greacă sau latină, o bună parte din aceste cuvinte au fost importate dintr-o limbă intermediară, de unde și diverse nuanțări semantice. În limba română identificăm cuvinte ale limbajului obișnuit, ca teamă (cf. latin *timere*), frică (cf. grec *friké*), spaimă (etimologie necunoscută) sau ale unui limbaj mai elaborat, ca anxietate (cf. latin *anxietas*), panică (cf. grec *panikos*) și angoasă (cf. latin *angustus*). Ultimul este preluat însă din franceză (angoisse) și din originea sa ne-a mai rămas doar banalul „îngust” care are însă meritul, pentru noi românii (nu și pentru francezi care au adjectivul *étroit* și substantivul *étroitesse*) de a ne permite să înțelegem accepția psihiatrică...franceză: un tip de anxietate resimțită somatic ca presiune, de obicei la nivelul pieptului, cu fenomene vegetative importante, în timp ce accepția „obișnuită” (românească și franceză) are conotații supraelaborate, de ordin metafizic și de un uzaj intelectual aparte. Sunt foarte ilustrative dificultățile introduse de apariția conceptului de *atac de panică*, pe care literatura psihiatrică franceză îl sinonimează cu *criză de angoasă acută* („*crise d’angoisse aigue*”) utilizându-le însă pe amândouă („*attaque de panique*”) în timp ce boala (tulburarea) caracterizată prin recurența atacurilor („*panic disorder*”) este numită de francezi „*trouble panique*” și de versiunea franceză a ICD-X „*anxiété épisodique paroxystique*”, sugestie interesantă și pentru limba română, aflată în dificultate de asimilare a noțiunii: „tulburare *de panică*” sau „tulburare *prin panică*” ? Sugestia terminologică a versiunii franceze a ICD-X are și avantajul de a păstra genul proxim („anxietatea”) și de a marca doar diferența specifică („paroxistică episodică”; noi am fi tentați de formularea „recurentă”), nefiind deci necesară definirea unui termen suplimentar (panica). (R. Mihailescu și MJ Georgescu, 1998)

Să observăm însă, de la bun început, că ICD nu consacră un capitol explicit acestor tulburări. Ele se găsesc în capitolul F40-F48 „Tulburări nevrotice, legate de stres și somatoforme”.

În ICD-X un atac de panică ce se produce într-o situație fobică preexistentă este considerat expresie a severității fobiei, acesteia din urmă trebuind să i se acorde precedență diagnostică. Tulburarea de panică de sine stătătoare trebuie codificată numai în absența fobiei. Termenul *agorafobie* este folosit în ICD într-un sens mai larg decât avea inițial, incluzând nu numai teama de spații deschise. Prezența / absența tulburării prin panică (F41.0) în situația agorafobică se consemnează, în majoritatea ocaziilor, prin intermediul unui al cincilea caracter: F40.00 Agorafobie fără tulburare prin (sau de) panică și F41.01 Agorafobie cu tulburare prin panică. Subcapitolul F41 *Alte tulburări anxioase*, cuprinzând „tulburări anxioase care nu se restrâng la nici un fel de situații particulare de mediu”, se referă (printre „altele” !) la două dintre cele mai importante și mai studiate tulburări anxioase: *tulburarea prin panică* (anxietatea paroxistică episodică) /F41.0/ și *tulburarea prin anxietate generalizată* (F41.1). Elementele esențiale ale tulburării anxioase paroxistice episodice (panic disorder) sunt atacurile recurente de anxietate severă (panică) ce nu se limitează la vreo situație sau set particular de circumstanțe și care, în consecință, sunt impredictibile. În această clasificare un atac de panică ce se produce într-o situație fobică determinată este privit ca expresie a severității fobiei. Tulburarea prin panică trebuie să fie diagnosticul principal numai în absența oricărei fobii.

În replică, ultima ediție a nosografiei americane, *DSM-IV*(1994), consacrand un capitol distinct pentru tulburările anxioase, stabilește criteriile de diagnostic precise pentru *atacul de panică* și *panic disorder*, pentru aceasta din urmă reținând variantele cu și fără agorafobie. Se subliniază deci faptul că atacul de panică poate surveni independent de *panic disorder*, în contextul altor entități psihiatrice (fobia specifică, fobia socială, tulburarea de stres post-traumatică) sau non-psihiatrice (feocromocitom, prolapsul de valvă mitrală, hipertiroidia etc.).

Criteriologia diagnostică a atacului de panică se sprijină, în esență, pe variabila temporală (definirea unei perioade de timp caracterizată de simptomatologia specifică, cu un vârf de intensitate atins în aproximativ 10 minute) și pe variabila simptomatologică, structurată cantitativ: cel puțin 4 din 13 simptome de tip somatic sau cognitiv: palpitații, uscăciunea mucoaselor, tremurături, senzație de sufocare, transpirații, senzația de a fi în stare de șoc, dureri în capul pieptului, greață sau disconfort abdominal, amețeală, derealizare sau depersonalizare, teama de a pierde controlul (de a înnebuni), paretezii, valuri de căldură / frig. Anxietatea care caracterizează atacul de panică trebuie diferențiată de anxietatea generalizată prin caracterul său intermitent, prin natura paroxistică și, desigur, prin severitate.

Tulburarea definită de americani ca *panic disorder* se caracterizează prin recurența atacurilor de panică și prin delimitarea unei perioade de timp de cel puțin o lună, care să succedă cel puțin unui atac, în care pacientul să prezinte cel puțin unul din următoarele simptome: teama persistentă de a avea un nou atac; teama privind posibilele implicații sau consecințe ale acestor atacuri (infarct, pierderea controlului, etc); o modificare semnificativă a comportamentului corelabilă cu atacurile. DSM-IV subliniază faptul că atacul de panică poate fi *neșteptat, limitat situațional sau predispus situațional*. Diagnosticul diferențial poate fi uneori dificil, atunci când unul sau mai multe atacuri de panică, survenind într-o situație specifică, în concordanță cu criteriile de diagnostic pentru *panic disorder*, glisează evolutiv spre o suferință de tip cronic, cu evitarea situației specifice și cu atacuri de panică la confruntarea cu acea situație (atacuri replică). Criteriologia DSM exclude o serie de condiții organice (legate de uzul unor substanțe (psihoeactive sau medicamentoase) sau psihiatrice (diverse fobii, tulburarea obsesiv-compulsivă, tulburarea de stres posttraumatică etc. Așa cum am arătat deja, DSM-ul prevede două variante ale acestei *panic disorder*, și anume cu și fără agorafobie, definită separat, ca entitate

necodabilă. În fine, să spunem că DSM-ul admite existența agorafobiei fără istoric de atacuri de panică.

*R.M. Goisman, M.G. Warshaw, G.S. Steketee et al. (1995)* și-au propus să analizeze subiecți care au întrunit în mod riguros criteriile DSM pentru agorafobia fără istoric de atacuri de panică și să facă unele inferențe asupra relației dintre această entitate, anxietatea paroxistică episodică și anxietatea paroxistică episodică cu agorafobia. A fost selecționat un lot de 27 (7 bărbați și 19 femei) de pacienți cu agorafobia fără istoric de atacuri de panică dintr-un lot de 711 subiecți recrutați dintr-un studiu longitudinal multicentric asupra tulburărilor anxioase. S-a urmărit identificarea atacurilor simptomatice limitate, a celor situaționale, a cognițiilor catastrofice, a posibililor precipitanți sau stresori, a tipului evolutiv și a tratamentului. Aproximativ 65% din subiecți au raportat experiențe congruente cu noțiunea de atac situațional și 57% atacuri probabile simptomatice limitate; 81% aveau cogniții catastrofice, 26% au corelat debutul acestor stări cu un factor precipitant și 30% cu un factor de stres major survenit în ultimele 6 luni. Tratamentele cognitiv-comportamentale au fost rare. Autorii conchid că aceste rezultate sprijină ideea unui continuum al celor trei tulburări, punând în discuție conceptul de entități discrete (separate).

*G.B. Cassano, S. Michellini, M.K. Shear et al. (1997)* încearcă o conceptualizare nouă și o abordare testabilă a diagnosticului și taxonomiei atacurilor de panică și agorafobiei. Ei au utilizat, într-un studiu pilot, un chestionar original (Panic-Agoraphobic Spectrum Questionnaire) pe care l-au aplicat unui lot de 100 de pacienți internați cu anxietate paroxistică episodică, depresie unipolară, comorbiditatea anxietate paroxistică episodică-depresie unipolară și tulburări alimentare. Chestionarul urmărește disfuncții corelate cu 144 tipuri de comportament și experiențe în 7 segmente simptomatice definite ca aparținând atacurilor de panică și agorafobiei. Studiul a relevat scoruri înalte la pacienții cu anxietate paroxistică episodică și cu atât mai mari cu cât pacienții asociau depresia unipolară. Scorurile

subloturilor cu depresie unipolară sau cu tulburări alimentare au fost semnificativ mai mici dar diferite de zero. Aceste constatări îi determină pe autori să propună conceptul de „spectrul panico-agorafobic”, ca modalitate flexibilă și comprehensibilă de descriere a acestui complex clinic. Modelul propus, complementar abordării categoriale, presupune cu necesitate o unitate fiziopatologică.

Eforturile de clarificare taxonomică din acest domeniu nu au o semnificație pur euristică. Ele se repercută asupra datelor epidemiologice (și deci asupra unor decizii organizatorice, intrinseci sistemului de sănătate) și, mai ales, asupra concepției terapeutice. În ultimă instanță însă, variabilitatea concepției nosografice și terapeutice trebuie considerată subsecventă *variabilității etio-patogenice*, asupra căreia vom reveni.

## **PROBLEME EPIDEMIOLOGICE**

Între studiile ce vizează epidemiologia unei anumite entități nosologice și conceptualizarea acelei entități există o interrelație strânsă. Pe de o parte, datele strânse din observația empirică, multiplicată la nivel populațional, impun, la un moment dat, existența unei noi entități. Pe de altă parte, identificarea acestei entități în populație (ceea ce revine epidemiologiei) depinde de structura criterială prin care se definește acea boală. Modificările introduse, dintr-un motiv sau altul, în această structură vor antrena modificări ale datelor de prevalență. Patologia anxietății paroxistice, îndeosebi în varianta sa recurențială (*panic disorder*) ilustrează foarte bine această relație.

*J.C. Ballenger* (1993) comentează studiul echipei M. Weisman din 1991 care arată că anxietatea paroxistică episodică este o boală relativ comună (prevalența pe 6 luni este la nivelul a 1-2% din populația generală) ceea ce a impulsionat cercetările pe această temă. În acest context este comentată Conferința „Panic Consensus

Statement" (1991), organizată de NIMH (Bethesda), a cărei primă concluzie este că „anxietatea paroxistică episodică este o entitate distinctă, cu un tablou clinic specific, cu o evoluție tipică, cu istorie familială pozitivă și cu un tratament farmacologic și cognitiv-comportamental efectiv”. *H.U. Wittchen, C.A. Essau* (1993) găsesc o prevalență a anxietății paroxistice episodice de 2% și pe 6 luni de 1,2 % în timp ce atacul de panică are o prevalență pe viață de 9%, cu o vulnerabilitate mai mare pentru femei fără partener marital. *DA Katerndahl, JP Realini* (1993) au fost preocupați de prevalența simptomelor de panică ce nu întrunesc criteriile de anxietate paroxistică episodică. Autorii au utilizat un eșantion comunitar de 1683 de subiecți (randomizați); 1306 dintre ei au acceptat să fie intervievați cu un interviu structurat. S-au urmărit trei entități: anxietatea paroxistică episodică, atacul de panică și simptome de atac de panică (fără să se întrunească criteriile de diagnostic pentru acesta). Prevalențele identificate au fost de 3,8%, 5,6% și respectiv 2,2%. Pentru acestea din urmă nu s-au înregistrat diferențe între sexe, spre deosebire de primele două la care s-a confirmat preponderența sexului feminin.

*F. Rouillon* (1996), confirmă ratele de prevalență acceptate deja pentru anxietatea paroxistică episodică arătând însă că rata de remisiune completă (după minimum 3 ani) nu depășește 20% (!). Această constatare este atenuată de afirmarea unui prognostic bun pentru două treimi din pacienți, în sensul că survenirea sporadică a unor atacuri incomplete ar fi acceptabilă. *W.W. Eaton, R.C. Kessler, H.U. Wittchen, W.G. Magee* (1994), într-un studiu care face parte din National Comorbidity Survey (SUA), au examinat răspunsurile a 8098 de subiecți cu vârste cuprinse între 15 și 54 de ani pe baza interviului structurat Composite International Diagnostic Interview (CIDI). Ei au urmărit satisfacerea criteriilor DSM-III-R pentru atacul de panică și anxietatea paroxistică episodică. Aproape 15% din repondenți au suferit cel puțin o dată în viață un atac de panică, 3% au raportat un atac în ultima lună și 1% au întrunit criteriile de

anxietate paroxistică episodică la nivelul lunii precedente (prevalența punctuală). Atât atacul de panică cât și anxietatea paroxistică episodică s-au caracterizat printr-o distribuție bimodală la nivelul vârstei actuale, printr-o preponderență a sexului feminin și printr-un nivel educațional scăzut.

*T. Gerdes, W.R. Yates, G. Clancy* (1995) au urmărit ponderea consultațiilor pentru anxietatea paroxistică episodică într-un serviciu universitar ambulatoriu în 1980, 1985 și 1990. Diferențele au fost remarcabile: 5%, 21% și, respectiv, 59% și reflectă, după părerea autorilor, mai buna recunoaștere a bolii datorită publicării DSM-III și DSM-III-R.

*M.M. Weissman, R.C. Bland, G.J. Canino et al.* (1997) au studiat epidemiologia anxietății paroxistice episodice în 10 țări reprezentând culturi foarte diferite: Statele Unite, Canada, Porto Rico, Franța, Germania, Italia, Liban, Taiwan, Coreea de Nord și Noua Zeelandă. Datele au fost culese cu ajutorul unui interviu structurat foarte cunoscut, Diagnostic Interview Schedule (DIS). Au fost analizați, în total, 40 000 de subiecți, utilizându-se o metodă de standardizare pentru sex și vârstă. Prevalența pe viață pentru anxietatea paroxistică episodică a înregistrat valori de la 1,4% la Edmonton și Alberta la 2,9% la Florența, cu marea excepție a Taiwan-ului unde s-a obținut o prevalență de 0,4% (și unde, de altfel, toate tulburările psihice înregistrează valori ale prevalenței foarte scăzute, din motive care rămân obscure pentru autori). În toate țările ratele de prevalență au fost mai mari la femei decât la bărbați și anxietatea paroxistică episodică s-a însoțit de un risc crescut pentru agorafobie și depresie majoră.

## CONCEPTUALIZARE

Să încercăm acum abordarea unor axe fundamentale ale procesului de conceptualizare a anxietății paroxistice, atât în varianta singulară a atacului de panică cât și în varianta recurențială a anxietății episodice paroxistice. Aceste axe sunt: relația cu anxietatea normală,

relația cu anxietatea de separare, teoria cognitivă, teoria lui Klein și relația cu alexitimia.

*J.A. Ramos Brieva, M.L. Montejo Iglesias, C. Leon de Ponce et al.* (1996) au fost preocupați de studiul comparativ al tipului de anxietate care caracterizează atacul de panică și ceea ce s-ar numi *teama comună*, sau, în termenii tratatelor moderne, „anxietatea normală”. Studiul lor, bazat pe o analiză matematică discriminativă, pare a confirma ipoteza conform căreia cele două tipuri de anxietate sunt nu numai exprimări calitativ diferite ci chiar fenomene distincte. *D. Silove, V. Manicavasagar, J. Curtis, A. Blaszczynski* (1996) consacră un studiu minuțios, de tip review, întrebării dacă *anxietatea de separare* timpurie constituie un factor de risc pentru anxietatea paroxistică episodică instalată la vârsta adultă, ipoteză care sugerează că cele două tipuri de anxietate ar proveni dintr-o diateză comună. Unele studii apărute după 1990 marchează serioase rezerve asupra acestei ipoteze. Autorii au revăzut metodologia tuturor studiilor consacrate acestei probleme (atrăgând atenția asupra unor ambiguități legate de eșantionaj, de măsurarea retrospectivă a anxietății de separare și de comorbiditate) și cred că, în principiu, corelația dintre anxietatea de separare timpurie și anxietatea paroxistică episodică poate fi susținută deși specificitatea acestei relații necesită clarificări, prin cercetări de tip longitudinal.

*J. Biederman, S.V. Faraone, A. Marris et al.* (1997) au studiat manifestările clinice și unele corelații ale formei juvenile a anxietății paroxistice episodice pe un lot de 472 copii și adolescenți evaluați cu ajutorul unor interviuri structurate, teste cognitive și psiho-sociale. Autorii au constatat o incidență de 6% a anxietății paroxistice episodice și de 15% a agorafobiei, ambele entități având cam aceleași corelate și comorbidități, ceea ce îi și determină să creadă că există un continuum între forma juvenilă și cea adultă a bolii.

*A. Ehlers, P. Breuer* (1996) au încercat să răspundă la întrebarea dacă pacienții cu anxietate paroxistică episodică se caracterizează, printre altele, prin capacitatea unei percepții mai sensibile a ritmului

cardiac în raport cu populația indemnă. Este cunoscut faptul că tahicardia reprezintă unul dintre semnele comune ale atacului de panică. Răspunsul la această întrebare este, în principiu, afirmativ, dar autorii recunosc cu onestitate dificultățile de ordin metodologic ale unui astfel de studiu. Se pare că însăși această „monitorizare” mentală a ritmului cardiac este anxiogenă, cu alte cuvinte este un factor de întreținere și poate chiar declanșator, în anumite condiții, pentru paroxismul anxios. Oricum, pacienții care asociau conduita agorafobică par a se „conforma” mai bine modelului imaginat de autori.

*P.M. Salkovskis, D.M. Clark, M.G. Gelder* (1996) au studiat pe un lot de 147 de pacienți relația dintre cognițiile catastrofice și „comportamentul de căutare a siguranței intra-situaționale” la pacienții cu anxietatea paroxistică episodică. Teoria cognitivă a anxietății paroxistice episodice afirmă că atacurile de panică survin ca rezultat al tendinței durabile a acestor pacienți de a interpreta greșit senzațiile corporale ca fiind semnul unei iminente catastrofe, așa cum este de pildă infarctul miocardic. Persistența cognițiilor catastrofice este în parte datorată tendinței pacienților de a evita situațiile în care survin atacurile de panică, cu alte cuvinte este vorba despre un cerc vicios. *B.J. Cox* (1996) analizează problema „gândurilor catastrofice”, ca element de evaluare și conceptualizare a anxietății paroxistice episodice, domeniu mai heterogen decât pare la o primă examinare. Autorul insistă asupra necesității de a evalua cognițiile catastrofice atât ca „stare” (ceea ce autorul numește „gânduri automate”) cât și ca „trăsătură” (ceea ce autorul numește „credițe”). Se sugerează că trăsăturile cognitive sunt multidimensionale și că, pentru a se ajunge la cogniții catastrofice „de stare” și, mai apoi, la atacuri de panică, este necesară o anumită congruență cu stimulii externi și interni. Se discută semnificația acestei abordări pentru procesul psihoterapeutic.

*G.W. Kamienecki, T. Wade, G. Tsourtos* (1997) au studiat modelul cognitiv al anxietății paroxistice episodice prin intermediul răspunsului

la două întrebări: 1) dacă pacienții cu anxietate paroxistică episodică interpretează greșit senzațiile corporale ce reprezintă simptome ale unor stări non-anxioase sau ale unor evenimente nepericuloase; 2) dacă acești pacienți sunt capabili să-și însușească explicații cu semnificație benignă pentru senzațiile corporale care au fost inițial interpretate într-o manieră anxioasă. Au fost utilizate două grupuri de subiecți, un prim grup de 15 pacienți având anxietate paroxistică episodică cu agorafobie și un al doilea grup format din 15 subiecți indemni (lot de control). Cele două loturi au fost aparate la nivelul principalilor parametri structurali (sex, vârstă, grad de instrucție). Grupul de subiecți bolnavi au avut dificultăți în explicarea senzațiilor corporale definite ca mai sus și, în plus, le-au interpretat în modalități ambigue, implicând o încărcătură anxioasă semnificativă. Pe de altă parte, acești subiecți s-au dovedit a fi incapabili să-și însușească ulterior reinterpretări cu semnificație benignă.

D. F. Klein, de la Departamentul de Psihiatrie al Universității Columbia din New York (SUA), și-a consacrat mai bine de trei decenii studiului anxietății. Klein este cel care a impus lumii psihiatrice, în 1980, noțiunea de „panic disorder”. În ultimii ani el a contribuit semnificativ la conceptualizarea acestei boli prin elaborarea teoriei „falsei alarme de sufocare”, postulând că subiecții cu atacuri de panică se comportă, din motive biologice și psihologice încă neclare, ca și cum cortexul lor ar primi informația (falsă) a unei iminente și acute imposibilități de asigurare a aportului de oxigen (sufocare). *D.F. Klein* (1994) aduce în sprijinul teoriei sale o serie de studii și teste pe pacienți cu BPCO precum și unele rezultate interesante obținute în experimente cu acetazolamidă. Doi ani mai târziu, *D.F. Klein* (1996) consideră că teoria sa privind „falsa alarmă de sufocare” este sprijinită și de studiile pe copiii care suferă de sindromul congenital al hipoventilației centrale (sindromul Ondine). Autorul presupune că, având în vedere că monoxidul de carbon nu produce panică el poate sabota sistemul alarmei de sufocare acționând ca neurotransmițător inhibitor la nivelul carotidei.

R.J. McNally, C.D. Hornig, C.D. Donnell (1995) și-au propus să testeze ipoteza, dedusă din teoria Klein, conform căreia prezența senzației de sufocare diferențiază, mai bine decât alte simptome, subiecții „clinici” de cei „non-clinici”. Pentru aceasta, autorii au comparat pattern-ul simptomatic al atacului de panică la subiecți cu anxietate paroxistică episodică și la subiecți proveniți din populația generală care au trăit, la un moment dat, un atac de panică neașteptat. Analiza multivariată a demonstrat că trei simptome cognitive sunt cele mai înalt discriminante: „frica de a muri”, „frica de a face un atac de cord” și „frica de a pierde controlul”. Această constatare este congruentă cu teoria cognitivă a atacului de panică. Senzația de sufocare, deși s-a demonstrat a avea o putere de discriminare mai mică decât simptomele cognitive, ocupă primul rang în cluster-ul simptomelor de tip fizic. Autorii sugerează că această senzație ar putea întreține „gândurile catastrofice” care discriminează cel mai bine subiecții „clinici” de cei „non-clinici”.

În ultimii doi ani au început să apară o serie de studii privind interferența între anxietatea paroxistică și alexitimia. Alexia timică (L.C. Alexandrescu, 1997) este definită ca incapacitate de descifrare a propriilor emoții, ca un fel de agnozie emoțională. Subiecții alexitimici au un stil cognitiv concret (gândire operatorie) și tind să se considere ca bolnavi somatic chiar și în cazurile în care etiologia psihică a suferinței lor este evidentă. B.J. Cox, R.P. Swinson, I.D. Shulman, D. Bourdeau (1995) au studiat raporturile alexitimiei cu anxietatea paroxistică episodică și fobia socială. În acest scop ei au evaluat 100 de pacienți diagnosticați cu anxietate paroxistică episodică și 46 de pacienți cu fobie socială cu ajutorul Scalei Toronto pentru alexitimie (20 de itemi). S-a constatat astfel că 34% din pacienții cu anxietatea paroxistică episodică și 28,3% din pacienții cu fobie socială (diferență nesemnificativă) puteau fi etichetați ca alexitimici. Se poate presupune aici și un posibil artefact, datorat interferenței conceptuale și psihometrice cu aspectele cognitive ale anxietății paroxistice episodice.

## **ATACURILE DE PANICĂ: SUBTIPURI SIMPTOMATOLOGICE**

Numeroase studii și cercetări au fost consacrate analizei simptomatologice a atacului de panică, privit atât ca entitate distinctă, clinică sau experimentală, cât și ca structură sindromatică a anxietății paroxistice episodice. Nu în ultimul rând aceste studii sunt interesante și ca suport pentru unele inferențe de ordin conceptual și taxonomic. Astfel, *A.C. Briggs, D.D. Stretch, S. Brandon* (1993), pe un lot de 1168 pacienți cu atacuri de panică (făcând parte din Faza a II-a a Cross-National Panic Study), desprind, printr-o riguroasă analiză statistică, existența a două grupuri, caracterizate prin prezența sau absența unor simptome respiratorii proeminente. Cele două grupuri nu difereau la nivelul principalilor indicatori structurali ci doar în privința tabloului clinic la intrarea în studiu precum și a rezultatului terapeutic. Grupul cu simptome respiratorii s-a remarcat prin prezența a mai multe atacuri de panică spontane și a răspuns mai bine la imipramină în timp ce grupul non-respirator prin mai multe atacuri de panică situaționale și un răspuns mai bun la alprazolam.

*E. de Beurs, B. Garssen, M. Buikhuisen et al.* (1994) au supus unei monitorizări continue un lot de 94 de pacienți cu anxietate paroxistică episodică, extrași dintr-un lot de 1276 de pacienți cu atacuri de panică. S-au urmărit severitatea atacului, durata, momentul debutului, situațiile în care survin atacurile, variabilitatea atacului la un același pacient precum și pattern-ul simptomatologic la nivelul întregului lot. Cele mai interesante rezultate ale acestui studiu au fost următoarele: atacurile au survenit predominant în situații non-fobice; atacurile nocturne au fost în general mai severe decât atacurile diurne; la nivelul aceluiași pacient atacurile au avut o structură simptomatologică surprinzător de variabilă; și, poate cel mai important, 40% din totalitatea atacurilor nu au întrunit criteriile numerice (cantitative) ale grilei DSM-III-R.

*B.J. Cox, N.S. Ender, G.R. Norton* (1994) au avut ideea de a studia comparativ trei loturi: un lot de 35 de pacienți cu atacuri de panică

frecvente (un atac la cel mult trei săptămâni), un lot de 50 de pacienți cu atacuri rare (un atac pe an) și 267 de subiecți fără istorie de atacuri de panică (lotul de control). Deși între cele trei loturi s-au înregistrat diferențe semnificative la nivelul scalelor de anxietate, în privința parametrilor psihopatologici caracteristici atacurilor de panică singurele diferențe semnificative s-au înregistrat între lotul cu atacuri frecvente și cel de control. Studiul ar putea fi interesant din perspectiva evaluării rezultatelor terapeutice ale anxietatea paroxistică episodică, a fixării obiectivelor tratamentului, în sensul că ar putea fi acceptată o evoluție cu atacuri rare.

*T. Shioiri, T. Someya, J. Murashita, S. Takahashi* (1996) au studiat structura simptomatologică a atacului de panică cu ajutorul unei analize tip „cluster” pe un lot de 207 pacienți cu anxietate paroxistică episodică. Ei au analizat relațiile dintre cele 13 simptome incluse în grila diagnostică a DSM, anxietatea anticipatorie și agorafobia. Analiza matematică a relevat existența a trei clustere: cluster-ul A cuprinzând exclusiv simptome fizice (ca dispneea, transpirațiile, greața etc.), cluster-ul B incluzând conduita agorafobică, anxietatea anticipatorie dar și simptome fizice precum amețeala, palpitațiile, tremurăturile și cluster-ul C cuprinzând în general simptome legate de frică (frica de a muri, frica de a înnebuni). *H. Fidaner, Z. Tunca, C. Cimili et al.* (1997) au studiat subtipurile clinice în anxietatea paroxistică episodică cu ajutorul unei metodologii diferite de analiza factorială, numită „analiza Q”. Datele au fost culese de la 48 de pacienți (19 bărbați, 29 femei) care au fost diagnosticați cu anxietatea paroxistică episodică conform criteriilor DSM-IV. Analiza statistică a produs o aglutinare în patru subtipuri: tipul cardiovascular (n=18), tipul gastro-intestinal și vertiginos (n=10), tipul respirator (n=9) și tipul cognitiv (n=8); trei pacienți nu au putut fi clasificați. Pacienții din grupul gastro-intestinal și vertiginos au asociat și acrofobia; pacienții din grupul respirator au asociat cel mai frecvent agorafobia în timp ce pacienții din grupul cognitiv s-au caracterizat prin procentul cel mai mare de anxietate

anticipatorie. Este însă discutabilă concluzia autorilor conform căreia anxietatea paroxistică episodică nu este o entitate unitară și omogenă.

## **CORELAȚIA CU AGORAFOBIA**

Am arătat la începutul demersului nostru că raporturile taxonomice ale anxietății paroxistice episodice cu conduita de evitare de tip agorafobic au constituit și constituie încă un subiect de controversă, atât între teoreticieni cât și între practicieni. Aceste controverse reflectă, indiscutabil, persistența unor necunoscute de ordin etio-patogenic și a unor incongruențe conceptuale.

*E. Horvath, J.D. Lish, J. Johnson et al.* (1993) arată că în SUA există un consens între clinicieni și cercetători, reflectat în DSM-III-R, în privința agorafobiei, concepută ca un răspuns condiționat la atacurile de panică; ea ar surveni arareori în afara atacurilor. Dimpotrivă, în Marea Britanie, există o opinie contrară, și anume aceea că în mod frecvent agorafobia survine în absența panicii. O altă contradicție ar apărea între raportările obișnuite ale clinicienilor (care afirmă că văd rarism agorafobia fără istorie de atacuri de panică) și studiile comunitare, în care agorafobia fără istorie de atacuri de panică este o condiție curentă. De exemplu, studiul „Epidemiologic Catchment Area (ECA)” o identifică în 68% din 961 de cazuri de agorafobie. Având în vedere aceste constatări contradictorii, Horvath și col. (care fac parte din echipa M. Weisman) au studiat 22 de subiecți care au fost diagnosticați în studiul ECA ca având agorafobia fără istorie de atacuri de panică, 7-8 ani mai târziu, cu ajutorul unui interviu structurat iar datele au fost interpretate „blind” de un psihiatru neutru. Rezultatele au fost surprinzătoare: 19 subiecți nu au mai îndeplinit criteriile de diagnostic pentru agorafobie (ci doar pentru fobii simple sau diverse stări de frică). Concluzia ar fi că există o bună probabilitate ca studiile epidemiologice care au utilizat Diagnostic Interview Schedule să fi supraestimat prevalența agorafobiei fără istorie de atacuri de panică, condiție clinică ce își păstrează identitatea dar și

caracterul mai puțin comun și ale cărei granițe cu fobia simplă rămân neclare.

*B.J. Cox, N.S. Endler, R.P. Swinson* (1995), pornind de la constatările unor studii anterioare, au evaluat câțiva factori presupuși a avea un rol în dezvoltarea agorafobiei pe un lot compus din 195 de pacienți cu anxietate paroxistică episodică ce au fost divizați patru subloturi în funcție de nivelul de severitate al agorafobiei, în conformitate cu criteriile DSM-III-R: absentă, ușoară, medie și severă. De notat faptul că cele patru subloturi s-au caracterizat prin același tip simptomatologic al atacurilor de panică. Nici severitatea și nici frecvența atacurilor de panică nu s-au dovedit a fi predictive pentru severitatea agorafobiei.

## **IPOTEZE BIOLOGICE**

Biologia anxietății și, în cadrul acesteia, biologia atacului de panică și a anxietății paroxistice episodice, constituie unul dintre cele mai impulsionate domenii ale cercetării psihiatrice datorită corelațiilor evidente cu psihofarmacologia acestor tulburări. În cele ce urmează vom încerca să trecem în revistă cele mai importante elemente ale acestui subiect așa cum sunt ele structurate în stadiul actual de cunoaștere științifică. Cei mai mulți autori implică în reglarea emoțională acele structuri cerebrale ce intră în componența sistemului limbic precum și unele conexiuni ale acestuia: structurile temporo-limbice și amigdaline, sistemul septo-hipocampic și locus coeruleus.

**1. Structurile temporo-limbice și amigdaline.** Pornind de la constatarea că anxietatea și frica sunt manifestările cele mai frecvente ce se asociază episoadelor paroxistice din epilepsia temporală (*Boulenger și Zarifian, 1987; citați de J. Ph. Boulenger, J. Cl. Bisserbe și E. Zarifian, 1992*) s-au efectuat înregistrări și stimulări electrice care au permis observația că emoțiile rezultau sistematic din activarea

structurilor limbice ale lobului temporal (amigdală, hipocamp și regiunea septală) în timp ce simptomele senzoriale și mnezice erau legate, în principal, de intrarea în joc a regiunilor neo-corticale. Injectarea de substanțe benzodiazepinice la nivelul amigdalei antrenează, la animal, un puternic efect „anti-conflict”. Aceeași zonă ar interveni și în reglarea diverselor funcții fiziologice și neuroendocrine, cum este activitatea axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian.

*F.G. Graef, M.C. Silveira, R.L. Noguera et al.* (1993) de la Universitatea din Sao Paulo au studiat rolul amigdalei și al substanței cenușii apeductale în anxietate, în general, și în atacul de panică, în special. Microinjecțiile, la nivelul amigdalei, cu substanțe BDZ, cu agoniști ai receptorilor GABA-A și cu antagoniști ai receptorilor 5-HT (serotoninici) au produs efecte anxiolitice în testele „de conflict” precum și pe alte modele ale fricii condiționate în timp ce, în aceleași condiții experimentale, administrarea de agoniști ai receptorilor 5-HT sau 5-HT-1A a produs efecte anxiogene. Pe de altă parte, în testele de stimulare electrică a substanței cenușii periapeductale, administrarea de serotonină sau serotoninino-mimetice are efecte antiaversive, ca și BDZ sau agoniștii GABA-A. Aceste rezultate subliniază rolul inhibitor al sistemului BDZ-GABA, atât la nivelul amigdalei cât și la nivelul substanței cenușii apeductale.

**2. Sistemul septo-hipocampic.** J. Gray (1982, conform Boulenger, Bisserbe și Zarifian; op. cit.) a demonstrat că administrarea unor anxiolitice (alcool, BDZ, barbiturice) antrenează efecte comportamentale similare distrucției sistemului septo-hipocampic. Acest sistem ar avea rolul de a compara stimulii senzoriali cu stimulii așteptați în funcție de parametrii apercceptivi și de diferite nivele de motivație. Sistemul septo-hipocampic suferă influența constantă a altor structuri, mai ales a nucleilor serotoninergici ai rapheului și a nucleului noradrenergic al trunchiului cerebral. *M.T. De Cristofaro, A. Sessarego, A. Pupi et al.* (1993), utilizând tomografia computerizată

cu emisie de fotoni, au evaluat perfuzia cerebrală la 7 pacienți cu tulburare prin panică și la 5 subiecți de control, în condiții de non-medicație. Toți pacienții au fost pozitivi la testul cu lactat de sodiu. Tomografia computerizată nu a relevat modificări sau anomalii anatomopatologice. Cu ajutorul indicilor de perfuzie cerebrală s-a demonstrat existența unor alterări dinamice la grupul cu tulburare prin panică, o creștere semnificativă a fluxului sanguin la nivelul cortexului occipital stâng și o descreștere la nivelul ariilor hipocampale, bilateral. Autorii consideră că hipoperfuzia hipocampală este caracteristică anxietății paroxistice recurente.

*K. Datendorfer, D. Prayer, J. Kramer et al.* (1996) au studiat anomaliile cerebrale în tulburarea prin panică folosind tehnica rezonanței magnetice. Metodologia studiului merită atenție. Autorii au folosit un screening EEG la un lot de 120 de pacienți cu tulburare prin panică. Dintre aceștia, 28 au avut modificări EEG non-epileptice și au fost apăriați cu alți 28 de pacienți fără modificări EEG precum și cu alți 28 de pacienți sănătoși. La 60,7% din subiecții cu modificări EEG au fost identificate modificări imagistice; ele au fost prezente doar la 17,9% din subiecții fără astfel de anomalii EEG și la numai 3,6% din subiecții lotului de control (sănătoși). Modificările imagistice, în marea lor majoritate, au fost la nivelul ariei septo-hipocampale.

**3. Locus coeruleus.** Experiențele clasice ale lui Redmond (1979; citat de Boulenger, Bisserbe și Zarifian; op. cit.), pe model animal, susțin ideea că locus coeruleus ar interveni în reglarea comportamentelor de alarmă, de frică și de trezire și demonstrează faptul că această activitate se însoțește de creșterea concentrației de noradrenalină și de acid 3-metoxi 4-hidroxi-fenil-glicolic (MHPG, principalul său metabolit) la nivelul SNC.

Utilizarea noilor tehnici de imagistică cerebrală, îndeosebi tomografia cu emisie de pozitroni, a permis studierea *in vivo* a activității structurilor neuroanatomice profunde implicate în funcțiile cerebrale precum și relația lor cu tulburările anxioase. Astfel, Reiman

et col (1989 citat de Boulenger, Bisserbe și Zarifian; op. cit.) au demonstrat că o situație de anxietate anticipată se însoțește de activarea specifică a polilor temporali. Această regiune corticală a sistemului limbic ar constitui o regiune specifică de procesare a informației provenite atât din mediul intern cât și din mediul extern, prin mijlocirea ariilor corticale asociative plurimodale. În plus, la subiecți cu atacuri de panică, aceeași echipă a demonstrat existența unei hiperactivități a regiunii parahipocampice drepte în afara atacurilor de panică, ceea ce ar putea constitui un marker biologic al acestei tulburări.

**4. Axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal (HHCS).** Studiile experimentale au demonstrat că majoritatea secrețiilor hormonale reacționează la stimuli anxiogeni fie prin hipersecreție (cortizol, hormon de creștere, prolactină) fie prin hipofuncție (testosteron, melatonină). Studiul concentrațiilor cortizolului plasmatic sau al concentrațiilor urinare de cortizol liber a demonstrat că axul HHCS este cel mai reactiv la stimuli de ordin psihologic dar că există o mare variabilitate individuală. S-ar părea că există o relație de directă proporționalitate între creșterea concentrației cortizolului (și a hormonului de creștere, dar într-o măsură mai mică și cu o variabilitate individuală mai mare) și intensitatea răsunetului subiectiv, emoțional, a stimulului anxiogen. Aceste observații sunt susținute și de constatările privind scăderea concentrațiilor cortizolului în urma tratamentului tranchilizant BDZ în diverse forme de anxietate patologică. În această privință, poziția atacului de panică este paradoxală pentru că nici un studiu nu a demonstrat creșteri ale concentrației cortizolului în timpul atacului. Pe de altă parte, nici testul de supresie la dexametazonă nu a demonstrat modificări semnificative față de subiecții sănătoși. Reactivitatea axului HHCS la corticotrophine releasing hormone (CRH) este diminuată în atacul de panică, observație făcută însă și în unele sindroame depresive și interpretată ca un rezultat al hipercortizolemiei acestor pacienți.

M.D. Fossey, R.B. Lydiard, J.C. Ballanger et al. (1996) au studiat concentrațiile de corticotrophin-releasing factor în lichidul cefalorahidian la pacienții cu tulburări anxioase și la un grup de control. Deși s-au descoperit unele corelații interesante cu vârsta și sexul pacienților, nu s-au putut decela diferențe semnificative statistic la cele patru entități studiate: tulburarea prin panică, anxietatea generalizată, tulburarea obsesiv-compulsivă și subiecții lotului martor.

Una dintre cele mai productive echipe de cercetători focalizați pe studiul activității axului HHCS este echipa Abelson de la Universitatea Michigan. Astfel, J.L. Abelson, G.C. Curtis și O.G. Cameron (1996) au studiat dinamica secreției de ACTH și de cortizol, timp de 24 de ore, la 20 de pacienți cu tulburare prin panică, înainte și după 12 săptămâni de tratament cu alprazolam. Dispariția hipercortizolemiei anterioare tratamentului și coroborarea ei cu ameliorarea clinică au fost interpretate ca un argument al implicării axului HHCS în anxietatea paroxistică episodică. J.L. Abelson și G.C. Curtis (1996) au demonstrat, totodată, că modificările observate în activitatea axului HHCS sunt proporționale cu severitatea bolii.

**5. Sistemul catecolaminic.** Deși modificările activității catecolaminice nu sunt constante la subiecții anxioși, numeroase studii au raportat o creștere a catecolaminelor plasmatică proporțională cu intensitatea anxietății cât și o normalizare a acestora sub tratament. În atacul de panică unii autori au raportat o creștere mai importantă a concentrației plasmatică a adrenalinei în comparație cu noradrenalina (Nesse et col., 1984; Zarifian și Boulenger, 1987; citate de Boulenger, Bissarbe și Zarifian; op. cit.).

O altă direcție de studiu o constituie monitorizarea concentrațiilor plasmatică ale MHPG, considerate de mult timp ca o reflectare a activității sistemului noradrenergic central. Mai multe studii au demonstrat creșteri ale concentrațiilor plasmatică și în LCR ale MHPG în tulburările anxioase iar în atacul de panică aceste creșteri ar fi proporționale cu intensitatea și frecvența atacurilor.

Activitatea monoaminoxidazei (MAO) plachetare, enzimă a catabolismului noradrenalinei, este crescută la subiecții anxioși și diminuată post-terapeutic. Rămâne însă în discuție problema corelației dintre activitatea MAO plachetară și cea a MAO cerebrală.

Una dintre consecințele hiperfuncției catecolaminergice se pare că este scăderea numărului și a sensibilității receptorilor periferici ai catecolaminelor, mai ales a receptorilor beta-limfocitari și a receptorilor alfa-2-plachetari, constatare care privește mai ales atacurile de panică. *F. Brambilla, G. Perna, A. Garberi et al.* (1995) au studiat receptorul alfa-2-adrenergic în tulburarea prin panică prin intermediul stimulării cu clonidină, constatând o semnificativă reducere a sensibilității acestuia.

Neuropeptida Y este o polipeptidă pancreatică a cărei concentrație plasmatică pare a fi strâns legată de activitatea noradrenergică, centrală și periferică. *J.P. Boulenger, I. Jerabek, F.B. Jolicoeur et al.* (1996) au studiat, prin metoda radioimunologică, concentrația plasmatică a neuropeptidei Y la pacienți cu anxietate paroxistică episodică. Nivelurile foarte mari relevate îi determină pe autori să presupună implicarea acestei neuropeptide fie în etiologia tulburării fie în expresivitatea ei clinică.

**6. Sistemul serotoninergic.** Ipoteza implicării sistemului serotoninergic în tulburările anxioase este mai veche (Den Boer, 1988; Kahn et col., 1988). Din păcate, rezultatele studiilor pe această temă rămân contradictorii. În atacurile de panică reținem următoarele observații: a. diminuarea concentrației serotoninei plasmatică fără modificarea serotoninei plachetare; b. diminuarea numărului receptorilor plachetari ai serotoninei fără creșterea afinității lor; c. creșterea relativă sau menținerea la parametri normali a recaptării plachetare a serotoninei fără modificarea legării plachetare a imipraminei tritiate în contrast cu diminuarea recaptării observată la subiecții depresivi.

M. Apostolopoulos, F.K. Judd, G.D. Burrows și T.R. Norman (1993) au studiat răspunsul prolactinic la fenfluramină (agonist serotoninic) în tulburarea prin panică, încercând astfel să testeze ipoteza hipersensibilității receptorilor serotoninici la pacienții cu panic disorder. S-a administrat o doză unică de 60 mg de fenfluramină la ora 9 dimineața unui lot de 11 pacienți cu anxietate paroxistică episodică și 12 subiecți de control. Din 30 în 30 de minute s-au recoltat eșantioane de sânge și s-a dozat concentrația plasmatică a prolactinei prin metoda radioimunologică. La ambele loturi s-a constatat o creștere a acestei concentrații dar la subiecții cu anxietate paroxistică creșterea a fost semnificativ mai mare, ceea ce constituie o confirmare a ipotezei de lucru.

Aceeași ipoteză a fost examinată de J.M. Kent, J.D. Coplan, J. Martinez et al. (1996) de la Biological Studies Unit din New York, cu ajutorul unei metodologii ingenioase. Ei au utilizat metoda depleției de triptofan pentru a investiga efectele reducerii tranzitorii a concentrației de serotonină asupra respirației la 5 pacienți cu anxietate paroxistică episodică și la 7 subiecți de control. Pacienții au avut o creștere semnificativă a indicilor ventilatori ceea ce pare a corela ipoteza serotoninergică cu cea a sensibilității la CO<sub>2</sub>.

**7. Modelul farmacogen al atacului de panică.** Spre deosebire de multe ale entități nosologice de tip psihiatric, anxietatea paroxistică izolată (atacul de panică) și recurentă (tulburarea prin panică) beneficiază de existența unui model farmacogen, adică a unui model susceptibil de a (re)produce efectul clinic (atacul de panică) prin acțiunea unei substanțe chimice, în anumite condiții (experimentale). Modelul farmacogen al anxietății paroxistice are unele condiții limitative, legate de dificultățile epistemologice ale modelului animal, de insuficiența informației patogenice, de corelația modestă între efectul terapeutic și supoziția etiologică (chestiunea fiind de ordin general; dacă, de exemplu, o substanță bradycardică scade presiunea arterială nu înseamnă că tahicardia este cauza hipertensiunii), și, nu

în ultimul rând, de considerente etice. Totuși, este de așteptat ca în următorii ani, cercetarea pe acest model, în coroborare cu cercetarea farmacologică, să aducă un plus de înțelegere în biologia anxietății paroxistice.

**a. Modelul acidului lactic.** Se lucrează, în general, cu soluții 0,5 molare, perfuzabile, de lactat de sodiu, 10 ml / kg corp și se provoacă, în aproximativ 20 de minute, un atac de panică la majoritatea subiecților care au această tulburare (nu și la sănătoși). Mecanismul de acțiune rămâne subiect de controverse. S-au evocat, de-a lungul anilor: reacție de arousal nespecifică, inducția unei alcaloze metabolice, hipocalcemia, alterarea raportului NAD / NADH, hipercapnia cerebrală tranzitorie.

*K.E. Binkley și S. Kutcher* (1997) au studiat răspunsul panicogen la perfuzii cu lactat de sodiu la pacienți cu așa-zisul „sindrom al chimiosensibilității multiple”, un fel de alergie la polialergeni de tip chimic. Autorii au pornit de la premiza că unele din manifestările clinice ale acestui sindrom sunt foarte asemănătoare cu cele ale unui atac de panică. Un lot de pacienți care au întrunit elementele diagnostice ale acestui sindrom (și din care au fost excluși cei care asociau astmul bronșic), evaluat psihiatric înainte de experiment, a fost subdivizat prin administrarea aleatorie a unei soluții de lactat de sodiu și a unei soluții de ser fiziologic (placebo). Sublotul care a primit lactat de sodiu a dezvoltat semnificativ mai multe atacuri de panică, ceea ce îi face pe autori să creadă că acest sindrom (al polisensibilității chimice) are o bază neurobiologică asemănătoare cu cea a atacului de panică de unde și ideea unui tratament asemănător. *F.E. Seier, M. Kellner, A. Yassouridis et al.* (1997) au încercat să compare răspunsul autonom (vegetativ) și neuroendocrin în atacul de panică indus prin lactat de sodiu. În acest scop ei au monitorizat o serie de parametri cardiaci precum și nivelurile plasmatiche ale cortizolului și hormonului natriuretic atrial (ANH) la un lot de pacienți cu tulburare prin panică și la un lot de control,

ambele loturi primind, în dublu-orb, fie soluție racemică 0,5 M de lactat de sodiu 10 ml / kg corp fie ser fiziologic. La ambele loturi s-a constatat o creștere a ritmului cardiac. La sublotul de subiecți cu anxietate paroxistică episodică creșterea concentrației plasmatice a ANH a fost semnificativ mai mare. La niciunul din grupuri nu s-a notat o modificare semnificativă a cortizolemiei. Faptul că acțiunea ANH este de tip vasodilatator și inhibitor al activității simpatice ar putea explica, cel puțin parțial, așa-zisa disociație între modificările psihopatologice și responsivitatea vegetativă și endocrină.

**b. Modelul hipersensibilității la CO<sub>2</sub>.** Deși hiperventilația provocată și alcaloza respiratorie nu sunt panicogene, s-a constatat că adăugarea a 5% CO<sub>2</sub> în aerul care se inspiră provoacă atacuri de panică la subiecții vulnerabili aproape în aceeași măsură cu lactatul de sodiu. Nici în acest caz mecanismul nu este clar. S-a presupus existența unei hipersensibilități a chemoreceptorilor pentru CO<sub>2</sub> de la nivelul bulbului rahidian. Cunoscuta și productiva echipă Perna de la Departamentul de Neuroștiințe al Spitalului San Raffaele din Milano, au impus modelul experimental panicogen cu o concentrație a CO<sub>2</sub> în aerul inspirat de 35%. (G. Perna, A. Bertani, C. Arancio et al ., 1995). Cu acest model tulburările anxioase au fost divizate în grupul responsiv, reprezentat de tulburarea prin panică, fobia simplă și fobia socială și grupul non-responsiv, reprezentat îndeosebi de tulburarea anxioasă generalizată. Acest model recunoaște ca ipoteză conceptuală teoria „falsei alarme de sufocare” a lui DF Klein.

**c. Modelul adrenergic.** Substanțele adrenergice au fost printre primele utilizate, datorită observației clinice a apartenenței majorității simptomelor de panică la ceea ce s-a numit sindromul adrenergic. S-au utilizat, de-a lungul anilor, atât adrenalina și noradrenalina (cu rezultate variabile) cât și izoproterenolul și yohimbina. Izoproterenolul este un agonist al receptorilor beta adrenergici a cărui acțiune rămâne încă ipotetică (hipersensibilizare a receptorilor sau mecanism vascular). Yohimbina este un antagonist al receptorilor

alfa-2-adrenergici cu acțiune electivă la nivelul locus-ului coeruleus. *S.M. Southwick, J.H. Krystal, J.D. Bremner et al.* (1997) de la Divizia de Neuroștiințe a „Veterans Affairs Medical Center” din West Haven (SUA) au studiat activitatea noradrenergică și serotoninergică în tulburarea post-traumatică de stres cu ajutorul yohimbinei (pentru funcția noradrenergică) și al meta-clorfenilpiperazinei (pentru funcția serotoninergică) la un lot de 26 de subiecți cu PTSD și 14 subiecți sănătoși. Yohimbina a produs la 42% din subiecții cu PTSD atacuri de panică în timp ce meta-clorfenilpiperazina a generat atacuri de panică la 31% din subiecții cu PTSD.

**d. Modelul serotoninergic.** Imaginea generală, izvorâtă din cercetarea pe model animal, este aceea că hiperfuncția serotoninergică este anxiogenă. Totuși, extrapolarea rezultatelor de pe acest model la nivel uman are o validitate limitată. Anxietatea umană cuprinde o varietate de trăiri, de la emoția normală la sindromul clinic, a căror corespondență cu modelul animal este departe de a fi limpezită.

O primă secvență a modelului serotoninergic trebuie să fie considerată observația terapeutică. Antidepresivele care inhibă recaptarea serotoninei s-au dovedit a fi eficace în reducerea simptomatologiei anxioase paroxistice, chiar în absența simptomatologiei depresive, în timp ce antidepresivele non-serotoninergice nu au această proprietate (*H.G.M. Westenberg și J.A. Den Boer*, 1993). Studiile cu agonști și antagonști ai serotoninei încearcă să elucideze funcția diverselor subtipuri de receptori serotoninici. Se pare că stimularea receptorilor postsinaptici 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> sau 5-HT<sub>3</sub> este de natură să genereze atacul de panică la subiecții cu anxietate paroxistică episodică.

*I.M. van Vliet, B.R. Slaap, H.G. Westenberg și J.A. Den Boer* (1996) au studiat efectele comportamentale, neuroendocrine și biochimice ale unor doze diferite de serotonină în anxietatea paroxistică episodică. Lotul de cercetare a fost format din 7 pacienți cu tulburare prin panică și 7 subiecți de control. Ambelor categorii li s-au

administrat 10 mg, 20 mg, 40 mg de 5-hidroxi-triptofan (5-HTP; precursor al serotoninei) și placebo în patru ocazii diferite, de o manieră randomizată. Evaluarea psihiatrică s-a făcut înainte, în timpul administrării de 5-HTP și după 2 ore. În plus s-au dozat, în dinamică, concentrațiile plasmatiche ale 5-HT, cortizolului și ale 5-HIAA (acidul 5-hidroxi-indol-acetic, principalul metabolit al serotoninei). Doar doza de 40 mg de 5-HTP a produs o creștere semnificativă a cortizolemiei, la 30 de minute după administrare, la ambele subloturi. Cu excepția unor efecte adverse corelate cu doza (greață, tremurături și fatigabilitate) nu s-au înregistrat semne clinice ale unor atacuri de panică, ceea ce permite concluzia că stimularea căilor serotoninergice prin doze crescânde de triptofan nu constituie un mecanism panicogen. Cu alte cuvinte, studiul pune în discuție teoria hipersensibilității receptorilor serotoninergici în patogenia atacului de panică. După părerea noastră, această rezervă este excesivă deoarece utilizarea precursorilor monoaminelor cerebrale nu a produs rezultatele scontate nici în alte situații experimentale sau clinice (vezi, de pildă, eșecul triptofanului în depresiile serotoninino-sensibile), ceea ce lasă loc unor ipoteze de lucru privind dinamica genezei monoaminelor, inclusiv enzimatică, în anumite condiții patologice.

**e. Modelul gabaergic.** Modelul gabaergic este construit pe observația simplă a eficacității benzodiazepinelor (mai ales a alprazolamului) în atacurile de panică, cunoscut fiind faptul că acestea acționează asupra receptorului GABA-A, sau, mai corect spus, asupra complexului receptologic BDZ-GABA-A. Pe de altă parte, în modelul experimental, utilizarea flumazenilului și a bicoculinei (antagoniști ai receptorului GABA-A) generează efecte de tipul atacului de panică. *A.W. Goddard, M. Narayan, S.W. Woods et al. (1996)*, de la Departamentul de Psihiatrie al Universității din Yale (SUA) au studiat nivelurile concentrațiilor plasmatiche ale GABA în anxietatea paroxistică episodică. Ei nu au găsit niveluri scăzute (așa cum era de presupus) decât la acele cazuri la care era identificabilă comorbiditatea cu stări depresive.

Modelul farmacogen gabaergic al anxietății paroxistice episodice pare a fi mai puțin atractiv în ultimii ani probabil datorită faptului că atât de seducătoarea ipoteză gabaergică din patogenia atacului de panică, formulată în urmă cu un deceniu, și-a pierdut din consistență în favoarea altor domenii biochimice.

**f. Modelul colecistokininic.** *O. Brawman-Mintzer, R.B. Lydiard, J. Bradwejn et al.* (1997) au studiat efectele panicogene ale pentagastrinei (agonist al receptorului B-colecistokininic), în comparație cu placebo, la 7 pacienți cu tulburare anxioasă generalizată și la 7 subiecți de control. Atacurile de panică au survenit la 5 subiecți cu anxietate generalizată și doar la un singur subiect din lotul martor. *J.L. Abelson, R.M. Nesse și Al. Vinik* (1994) și-au propus să studieze profilul neuroendocrin al acțiunii pentagastrinei și deci ale modelului colecistokininic al atacului de panică pe un lot format din 10 subiecți cu anxietate paroxistică episodică și 10 subiecți martor (sănătoși). S-a constatat că pentagastrina activează axul HHCS dar nu stimulează eliberarea hormonului de creștere sau a altor peptide vasoactive (neurokinina A, substanța P, peptida intestinală vasoactivă). Pe de altă parte, s-a constatat că stimularea pentagastrinică a axului HHCS nu corelează cu intensitatea simptomelor atacului de panică. *A.S. de Leeuw, J.A. Den Boer, B.R. Slaap și H.G. Westenberg* (1996) au studiat efectele panicogene ale pentagastrinei (0,6 micrograme / kg corp, intravenos) la pacienți cu tulburare obsesiv-compulsivă față de un lot martor. La 86% din pacienții cu tulburare obsesiv-compulsivă s-au înregistrat atacuri de panică spre deosebire de 29% din subiecții lotului martor. Autorii conchid că efectul panicogen al pentagastrinei nu este specific anxietății paroxistice episodice.

Se poate conchide, așa cum subliniază și *M.R. Johnson, R.B. Lydiard și J.C. Ballenger* (1995), că progresele înregistrate în ultimele două decenii în înțelegerea biologiei atacului de panică au dus la o remarcabilă creștere în dezvoltarea farmacologiei acestei tulburări. Datele actuale nu susțin ipoteza unei modificări la nivelul unui singur

sistem de neurotransmițători cerebrali ci, mai degrabă, a unor modificări complexe, la nivelul mai multor sisteme, în pofida faptului că efectele terapeutice cele mai favorabile aparțin căilor gabaergice și serotoninergice. Pe de altă parte, *J.H. Krystal, D.N. Deutsch și D.S. Charney* (1996) sprijină ideea că rezultatele obținute pe diversele modele farmacogene ale atacului de panică acreditează, mai degrabă, un model „în rețea” (*network model*), implicând dereglări ale mai multor sisteme neuronale.

## UNELE PROBLEME TERAPEUTICE

Fără să ne propunem o prezentare detaliată a problemei să vedem, în continuare, într-o manieră schematică, conform recomandărilor Asociației Americane de Psihiatrie (APA 1998), în ce mod se poate aborda terapeutic anxietatea paroxistică.

### Intervenția psihoterapeutică

**a. Terapia cognitiv-comportamentală.** Există deja o bogată literatură care atestă eficacitatea acestei abordări terapeutice. I se identifică, în principiu, următoarele componente: psihoeducațională, monitorizarea atacurilor, antrenamentul respirator, restructurarea cognitivă focalizată pe corectarea interpretărilor catastrofice ale senzațiilor corporale, expunerea la situații panicogene.

**b. Psihoterapia psihodinamică scurtă.** În pofida inexistenței unor studii riguroase comparative, se pare că abordările psihodinamice scurte ar avea un anumit rol în terapia atacurilor de panică, în combinație cu abordarea farmacologică.

**c. Terapiile familiale, de grup și self-help** trebuie considerate auxiliare.

### Intervenția farmacologică

Abordările farmacologice moderne ale anxietății paroxistice recunosc următoarele variante: a. inhibitorii selectivi ai serotoninei; b. antidepresivele triciclice; c. benzodiazepinele; d. inhibitorii de

MAO; e. varia: anticonvulsivante, antipsihotice, beta-blocante, blocanți ai canalului de calciu, clonidina, buspirona.

a. Toate substanțele ISS testate s-au dovedit superioare față de placebo: fluoxetina 10-20 mg/zi, sertralina 50 mg/zi, paroxetina 10-40 mg/zi, fluvoxamina 100-200 mg/zi, citalopram 20-40 mg/zi. Se recomandă inițierea tratamentului cu o doză modestă, în general jumătate din doza medie terapeutică. Durata medie a tratamentului este de 8-12 săptămâni.

b. Cele mai folosite, mai ales în perioada anterioară boom-ului ISS, au fost imipramina și clomipramina, 100-200 mg/zi. De notat aici că clomipramina este cel mai serotoninergic dintre triciclice, mulți autori considerând-o ca fiind, în fapt, un ISS. Eficacitatea lor este certă dar multitudinea efectelor adverse, îndeosebi de tip anticolinergic, a dus la limitarea semnificativă a folosirii lor în terapia atacurilor de panică.

c. Față de placebo și pe termen scurt, mai multe substanțe BDZ s-au dovedit a fi eficiente în terapia atacurilor de panică. Cele mai studiate sunt alprazolamul, diazepamul, clonazepamul și lorazepamul. Fără să întrunească unanimitatea părerilor există totuși tendința practicienilor de a opta pentru alprazolam, 3-6 mg/zi, de altfel cel mai studiat reprezentant al BDZ în terapia atacurilor de panică. Există destule controverse privind durata tratamentului și modalitatea de discontinuare, mai ales în raport cu riscul de dependență.

d. Departe de a fi intrat în scheme riguroase de cercetare, și cu atât mai puțin în cutuma practicii, există totuși unele date privind eficacitatea acțiunii antipanice a IMAO reversibile, moclobemidul și brofaromina.

e. Niciunul dintre medicamentele citate la „varia” nu poate fi considerat o opțiune primară în terapia atacurilor de panică. În genere, alegerea lor este guvernată de principiul comorbidității, de pildă carbamazepina sau valproatul atunci când există modificări semnificative pe EEG.

De altfel, în structurarea planului terapeutic trebuie avute în vedere o serie de variabile individuale, cum sunt comorbiditatea psihiatrică și somatică, particularități legate de vârstă, sex, cultură și chiar de statut socio-economic (având în vedere relația cost - eficacitate).

Deși nu există încă studii suficiente privind eficiența comparativă a unor scheme terapeutice combinate este de presupus că, în practică, abordarea secvențială este de preferat, de pildă BDZ (alprazolam), pentru efectul pe termen scurt + ISS (pentru efectul pe termen mediu) + psihoterapie cognitiv-comportamentală (pentru efectul pe termen lung).

## BIBLIOGRAFIE

1. Abelson J.L., Nesse R.M., Vinik A.I.(1994): *Pentagastrin Infusions in Patients with Panic Disorder. II. Neuroendocrinology; Biological Psychiatry.* 36(2):84-96
2. Abelson J.L., Curtis G.C., Cameron O.G.(1996): *Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis Activity in Panic Disorder: Effects of Alprazolam on 24 h Secretion of Adrenocorticotropin and Cortisol;* Journal of Psychiatric Research. 30(2):79-93
3. Abelson J.L., Curtis G.C.(1996): *Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis Activity in Panic Disorder. 24-Hour Secretion of Corticotropin and Cortisol;* Archives of General Psychiatry. 53(4):323-31
4. Alexandrescu L.C. (1997): *Stresul psihic; concepte generale;* Revista Română de Sănătate Mintală, 6: p6-10
5. Apostolopoulos M., Judd F.K., Burrows G.D. Norman T.R.(1993): *Prolactin Response to dl-fenfluramine in Panic Disorder* Psychoneuroendocrinology. 18(5-6):337-42
6. Ballenger J.C. (1993): *Panic Disorder: Efficacy of Current Treatments;* Psychopharmacology Bulletin, 29(4): p477-86

7. de Beurs E., Garssen B., Buikhuisen M. et al. (1994): *Continuous Monitoring of Panic*; Acta Psychiatrica Scandinavica, 90(1): p38-45
8. Biederman J., Faraone S.V., Marris A. et al. (1997): *Panic Disorder and Agoraphobia in Consecutively Referred Children and Adolescents*; Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 36(2): p214-23
9. Binkley K.E., Kutcher S.(1997): *Panic Response to Sodium Lactate Infusion in Patients with Multiple Chemical Sensitivity Syndrome*; Journal of Allergy & Clinical Immunology. 99(4):570-4
10. Boulenger J.Ph., Bisserbe J.Cl., Zarifian E. (1992): *Biologie des troubles anxieux*; În: „Acquisitions en psychiatrie biologique”; J. Mendlewicz ed.; Masson
11. Boulenger J.P., Jerabek I., Jolicoeur FB., Lavallee YJ., Leduc R., Cadieux A. (1996).: *Elevated Plasma Levels of Neuropeptide Y in Patients with Panic Disorder*. American Journal of Psychiatry. 153(1):114-6
12. Brambilla F., Perna G., Garberi A., Nobile P., Bellodi L. (1995): *Alpha 2-adrenergic Receptor Sensitivity in Panic Disorder: I. GH Response to GHRH and Clonidine Stimulation in Panic Disorder*. Psychoneuroendocrinology. 20(1):1-9
13. Brawman-Mintzer O., Lydiard RB., Bradwejn J., Villarreal G., Knapp R., Emmanuel N., Ware MR., He Q., Ballenger J.C. (1997): *Effects of the Colecystokinin Agonist Pentagastrin in Patients with Generalized Anxiety Disorder*; American Journal of Psychiatry. 154(5):700-2
14. Briggs A.C., Stretch D.D., Brandon S. (1993): *Subtyping of Panic Disorder by Symptom Profile*; British Journal of Psychiatry, 163: p201-9
15. Cassano G.B., Michelini S., Shear M.K. et al. (1997): *The Panic-agoraphobic Spectrum: a Descriptive Approach to the Assessment and Treatment of Subtle Symptoms*; American Journal of Psychiatry, 154(6 Suppl): p27-38.

16. Cox B.J., Endler N.S., Norton G.R. (1994): *Levels of „Nonclinical Panic“*; Journal of Behavior Therapy & Experimental Psychiatry, 25(1): p35-40.
17. Cox B.J., Endler N.S., Swinson R.P. (1995): *An Examination of Levels of Agoraphobic Severity in Panic Disorder*; Behaviour Research & Therapy, 33(1): p57-62.
18. Cox B.J., Swinson R.P., Shulman I.D., Bourdeau D. (1995): *Alexithymia in Panic Disorder and Social Phobia*; Comprehensive Psychiatry, 36(3): p195-8
19. Cox B.J. (1996): *The Nature and Assessment of Catastrophic Thoughts in Panic Disorder*; Behaviour Research & Therapy, 34(4): p363-74
20. Crowe R.R., Wang Z., Noyes R. Jr., Albrecht B.E., Darlison M.G., Bailey M.E., Johnson K.J., Zoega T. (1997): *Candidate Gene Study of Eight GABA-A Receptor Subunits in Panic Disorder*; American Journal of Psychiatry. 154(8):1096-100
21. Dantendorfer K., Prayer D., Kramer J., Amering M., Baischer W., Berger P., Schoder M., Steinberger K., Windhaber J., Imhof H. , Katschnig H. (1996): *High Frequency of EEG and MRI Brain Abnormalities in Panic Disorder*. Psychiatry Research. 68(1):41-53
22. De Cristofaro M.T., Sessarego A., Pupi A., Biondi F., Faravelli C. (1993): *Brain Perfusion Abnormalities in Drug-naive, Lactate-sensitive Panic Patients: a SPECT Study*; Biological Psychiatry. 33(7):505-12
23. Eaton W.W., Kessler R.C., Wittchen H.U., Magee W.G. (1994): *Panic and Panic Disorder in the United States*; American Journal of Psychiatry, 151(3): p413-20
24. Ehlers A., Breuer P. (1996): *How Good are Patients with Panic Disorder at Perceiving their Heartbeats?*; Biological Psychology, 42(1-2): p165-82
25. Fidaner H., Tunca Z., Cimili C. et al. (1997): *Clinical Subtypes of Panic Attacks in Panic Disorder*; 10th ECNP Congress, sept 13-17, Vienna (Austria).

26. Fossey M.D., Lydiard R.B., Ballenger J.C., Laraia M.T., Bissette G., Nemeroff C.B. (1996): *Cerebrospinal Fluid Corticotropin-releasing Factor Concentrations in Patients with Anxiety Disorders and Normal Comparison Subjects*. *Biological Psychiatry*. 39(8):703-7
27. Gerdes T., Yates W.R., Clancy G. (1995): *Increasing Identification and Referral of Panic Disorder Over the Past Decade*; *Psychosomatics*, 36(5): p480-6
28. Goddard A.W., Narayan M., Woods S.W. Germinie M. Kramer GL. Davis LL. , Petty F.(1996): *Plasma Levels of Gamma-aminobutyric Acid and Panic Disorder*; *Psychiatry Research*. 63(2-3):223-5
29. Goisman R.M., Warshaw M.G., Steketee G.S. et al. (1995): *DSM-IV and the Disappearance of Agoraphobia Without a History of Panic Disorder: New Data on a Controversial Diagnosis*; *American Journal of Psychiatry*, 152(10): p1438-43
30. Horwath E., Lish J.D., Johnson J. et al. (1993): *Agoraphobia Without Panic: Clinical Reappraisal of an Epidemiologic Finding*; *American Journal of Psychiatry*, 150(10): p1496-501
31. Johnson M.R., Lydiard R.B., Ballenger J.C. (1995): *Panic Disorder. Pathophysiology and Drug Treatment*; *Drugs*. 49(3):328-44
32. Kamieniecki G.W., Wade T., Tsourtos G. (1997): *Interpretive Bias for Benign Sensations in Panic Disorder with Agoraphobia*; *Journal of Anxiety Disorders*, 11(2): p141-56
33. Katerndahl D.A., Realini J.P. (1993): *Lifetime Prevalence of Panic States*; *American Journal of Psychiatry*, 150(2): p246-9
34. Kent J.M., Coplan J.D., Martinez J., Karmally W., Papp L.A., Gorman J.M. (1996): *Ventilatory Effects of Tryptophan Depletion in Panic Disorder: a Preliminary Report*; *Psychiatry Research*. 64(2):83-90
35. Klein D.F. (1994): *Testing the Suffocation False Alarm Theory of Panic Disorder*; *Anxiety*, 1(1): p1-7

36. Klein D.F. (1996): *Panic Disorder and Agoraphobia: Hypothesis Hothouse*; Journal of Clinical Psychiatry, 57 (Suppl 6): p21-7
37. Krystal J.H., Deutsch D.N., Charney D.S. (1996): *The Biological Basis of Panic Disorder*; Journal of Clinical Psychiatry. 57 Suppl 10:23-31; discussion 32-3
38. de Leeuw A.S., Den Boer J.A., Slaap B.R., Westenberg H.G. (1996): *Pentagastrin Has Panic-inducing Properties in Obsessive Compulsive Disorder*; Psychopharmacology. 126(4):339-44
39. McNally R.J., Hornig C.D., Donnell C.D. (1995): *Clinical Versus Nonclinical Panic: a Test of Suffocation False Alarm Theory*; Behaviour Research & Therapy, 33(2): p127-31
40. Mihailescu R., Georgescu M.J. (1998): *Taxonomia tulburărilor anxioase*; Revista Română de Sănătate Mintală, nr. 9 (in press)
41. Noyes Jr. R., Clarkson C., Crowe R.R. et al. (1987): *A Family Study of Generalized Anxiety Disorder*; American Journal of Psychiatry, 144:1019-1024
42. Perna G., Bertani A., Arancio C., Ronchi P., Bellodi L. (1995): *Laboratory Response of Patients With Panic and Obsessive Compulsive Disorders to 35% CO2 Challenges*. Am J Psychiatry 152: 85.
43. Perna G., Caldirola D., Arancio C., Bellodi L. (1997): *Panic Attacks: a Twin Study*; Psychiatry Research. 66(1):69-71
44. Ramos Brieva J.A., Montejo Iglesias M.L., Leon de Ponce C. et al. (1996): *Are Pathological (or Vital) Anxiety and Common Fear the Same Experiences? A Controlled Study*; Actas Luso-Espanolas de Neurologia, Psiquiatria y Ciencias Afines, 24(3): p119-23
45. Rouillon F. (1996): *Epidemiology of Panic Disorder*; Encephale, 22 Spec No 5: p25-34
46. Salkovskis P.M., Clark D.M., Gelder M.G. (1996): *Cognition-behaviour Links in the Persistence of Panic*; Behaviour Research & Therapy, 34(5-6): p453-8
47. Seier F.E., Kellner M., Yassouridis A., Heese R., Strian F., Wiedemann K. (1997): *Autonomic Reactivity and Hormonal*

- Secretion in Lactate-induced Panic Attacks*; American Journal of Physiology. 272(6 Pt 2):H2630-8
48. Shioiri T., Someya T., Murashita J., Takahashi S. (1996): *The Symptom structure of Panic Disorder: a Trial Using Factor and Cluster Analysis*; Acta Psychiatrica Scandinavica, 93(2): p80-6
  49. Silove D., Manicavasagar V., Curtis J., Blaszczynski A. (1996): *Is Early Separation Anxiety a Risk Factor for Adult Panic Disorder?: a Critical Review*; Comprehensive Psychiatry, 37(3): p167-79
  50. Southwick S.M., Krystal J.H., Bremner J.D., Morgan C.A., Nicolaou AL., Nagy L.M., Johnson DR., Henger GR., Charney D.S. (1997): *Noradrenergic and Serotonergic Function in Posttraumatic Stress Disorder*; Archives of General Psychiatry. 54(8):749-58
  51. van Vliet I.M., Slaap B.R., Westenberg H.G., Den Boer J.A. (1996): *Behavioral, Neuroendocrine and Biochemical Effects of Different Doses of 5-HTP in Panic Disorder*; European Neuropsychopharmacology. 6(2):103-10
  52. Weissman M.M., Bland R.C., Canino G.J. et al. (1997): *The Cross-national Epidemiology of Panic Disorder*; Archives of General Psychiatry, 54(4): p305-9
  53. Westenberg H.G.M., den Boer J.A. (1993): *New Findings in the Treatment of Panic Disorder*; Pharmacopsychiatry, 26, 30-.
  54. Wittchen H.U., Essau C.A. (1993): *Epidemiology of Panic Disorder: Progress and Unresolved Issues*; Journal of Psychiatric Research, 27 (Suppl 1): p47-68
  55. American Psychiatric Association (1987): *Diagnostic and Statistical Manual*; 3rd Edition Revised, Washington DC
  56. World Health Organization (1992): *International Classification of Diseases*; 10th Revision, Geneva
  57. American Psychiatric Association (1994): *Diagnostic and Statistical Manual*; 4rd Edition, Washington DC
  58. American Psychiatric Association (1998): *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Panic Disorder*; Am J Psychiatry (Supplement)155:5

# TULBURAREA OBSESIV-COMPULSIVĂ

**Dr. Dan Prelipceanu**

Tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC) este frecvent întâlnită. Debutul ei are loc de obicei la adolescent sau la adultul tânăr. Frecvența ei este mult mai mare decât s-a crezut.

Datele actuale de prevalență, pe durata vieții arată o creștere de 50-100 de ori față de cele clasice. Myers ș.a. (1984), Robins ș.a. (1984), Karno ș.a. (1988) găsesc o cifră de 2,5% față de 0,05% estimată de Rudin (1953). O analiză finală a datelor obținute de studiul nord-american ECA (Karno ș.a. 1988) reconfirmă aceste date de prevalență, făcând din TOC a 4-a boală psihică, înaintea tulburării de panică și a schizofreniei. Alte numeroase studii din zone geografice diferite, dar utilizând aceleași instrumente diagnostice, arată cifre de prevalență asemănătoare. În general rata femeii/bărbați este de aproximativ 2, un maximum de frecvență fiind înregistrat la adultul tânăr, indiferent de sex. Debutul este cel mai frecvent în jurul vârstei de 15 ani (circa 1/3 din cazurile populației clinice), sau până la 30 de ani (aproape 3/4 din cazuri). Se citează cazuri de băieți la care tulburarea (ablutomanie) debutează la vârsta de 12 ani (Rapoport, 1989). Debutul mai precoce (copilărie, pubertate) ar fi de altfel mai frecvent la sexul masculin. Debutul poate fi insidios, dar și relativ brusc, în decurs de 1 lună, fără stresor detectabil. Această creștere a prevalenței este datorată probabil diagnosticării mai judicioase a bolii și progresului terapiilor care au atras și menținut în evidența serviciilor psihiatrice o mai mare parte din subiecții care prezentau boala.

Cât privește diagnosticul și evoluția bolii o chestiune neclară este debutul bolii. Având în vedere existența unor comportamente, preocupări ideative obsesionale la normali, care nu suferă clinic din cauza lor, nu s-a ajuns la un consens asupra acestei chestiuni. Unii susțin că aceste manifestări pot fi preludiul tulburării clinice și că, deci, ea ar putea fi prevenită prin intervenții precoce din chiar perioada copilăriei. Pauls (1995) găsește pe un studiu genetic familial că 80% din adulții cu TOC au debutul înaintea vârstei de 18 ani. Chiar dacă s-au propus diferite criterii de demarcație pentru debutul bolii (data primei consultații, a primului tratament sau a primei spitalizări) se acceptă, cel puțin deocamdată, că debutul coincide cu momentul din care funcționarea socio-profesională a pacientului începe să sufere datorită simptomelor obsesionale.

Datorită acestei „hiper-plasticități” simptomatice, care face ca aceleași simptome să aibă sau nu semnificație patologică, tentativa de a defini subtipuri ale bolii după criterii strict nosografice a eșuat (Black, 1996).

Pot fi reținute totuși câteva propuneri de subtipuri, argumentate pe baza unor criterii divergente. Astfel Peals (1995) vorbește de subtipul cu debut precoce și componentă genetică importantă, Baer (1992) de altul cu răspuns terapeutic slab, corelat cu prezența concomitentă a unei tulburări premorbide de personalitate, iar DSM-IV (1994) menționează subtipul „cu critică redusă”. Acesta s-ar întâlni la subiecți la care, deși critica simptomatologiei este prin definiție conservată în TOC, pentru o perioadă apreciabilă, chiar majoritatea duratei bolii, ea este totuși absentă sau semnificativ alterată calitativ. Nu este vorba decât de o delimitare formală, cu valoare mai curând descriptivă decât taxonomică. După cum se vede cercetările moderne constată aceiași dificultate de a discrimina cu acuratețe categorii bine delimitate în domeniul patologiei obsesionale, dificultate rezolvată de autorii clasici prin criteriul cantitativ al intensității (nevrotic vs. psihotic/prepsihotic) sau cel etiologic (reactiv vs. înnăscut-temperamental, sau secundar unei tulburări somatice). O soluție

propusă deja, și care ar avea avantajul pragmatismului, ar fi stabilirea unor subtipuri evolutive bazate exclusiv pe răspunsul terapeutic, soluție care are în prezent – așa cum vom vedea – argumente credibile, știut fiind că o parte considerabilă din pacienții cu TOC nu răspund, sau răspund prost la tratament (Black, 1996).

Problema subtipurilor de TOC se pune de altfel concomitent cu aceea a comorbidității din TOC. Comorbiditatea cu depresia (la 80% din obsesionali) se poate datora șanseii, complicației secundare sau, poate, unui factor de vulnerabilitate genetică comun. Comorbiditatea cu schizofrenia poate fi privită fie ca TOC cu evoluție psihotică, fie ca schizofrenie cu TOC. După Hollander (1993) 48% din pacienții cu TOC percep suferința lor și prezintă un conținut al ideatiei care se situează la nivel interpretativ-delirant. Cu multe decenii în urmă Lewis (1935 cit. de Zohar, 1998) observă că nu este obligatoriu ca fenomenele obsesionale să fie lipsite de critică, așa încât criteriul ego-distoniei ce le însoțește și care este subliniat de DSM-IV (1994) rămâne destul de relativ. Ca și alte fenomene cardinale ale psihopatologiei (depresia, anxietatea ș.c.). „TOC reprezintă un spectru psihopatologic ce variază de-a lungul unui continuum al capacității de autoînțelegere și autoapreciere critică” (Insel, Akiskal, 1986 cit. Zohar, 1998).

Subtipul cu „critică redusă” (*poor insight*) formal definit de DSM-IV ca posibil și nu neapărat cert, nu pare să aibă un prognostic mai prost (Weiss ș.a., 1969). Comorbiditatea schizofrenie-TOC (acceptată de DSM-IV) ar fi de 10-15% (Rasmussen ș.a., 1986, Fenton ș.a., 1986 și alți autori, cit. de Zohar, 1998). Aceste studii găsesc însă și un prognostic mai prost în această comorbiditate, în care asocierea antipsihotice-antiobsesive (și anume clomipramina, datorită profilului său serotoninergic) este soluția terapeutică clasică. Berman ș.a. (1995) propun asocierea neurolepticelor „atipice” (clozapina, risperidona, olanzapina) cu antidepresive SSRI. Alții arată o exacerbare simptomatologică a TOC la începutul tratamentului cu clozapina

(Baker ș.a., 1992), dar găsesc risperidona ca o bună soluție pentru cazurile care nu răspund la antidepresivele SSRI (Mc Sougle, 1995).

Trebuie remarcat că așa-numitul subtip „schizo-obsesiv” este o realitate familiară clinicienilor (care îl tratează și concep ca o variantă particulară de schizofrenie paranoidă), fiind de altfel cunoscut și menționat cu mai bine de jumătate de secol în urmă de Pavlov (1941), așa cum observă Zohar (1998). Natura sa nu este însă nici în prezent clarificată, ceea ce constituie încă un argument pentru susținerea, fie și ca ipoteză de lucru, a noțiunii de „spectru TOC”.

Alte comorbidități, confirmate de studiul epidemiologic ECA al NIMH, care a furnizat date de prevalență pe durata vieții, precum și date specifice legate de TOC necomplicat cu alte tulburări sunt: tulburarea de comportament a copilului (sub 15 ani), și tulburarea antisocială de personalitate, constatare găsită și pe populația clinică (Karno ș.a., 1988, Flament ș.a., 1988 cit. Hollander, 1998). Suicidul nu se asociază cu TOC (Coryell, 1981), dar tentativele de suicidare sunt un risc redutabil atât în TOC necomplicat, cât și în TOC cu comorbidități (depresie, tulburare de comportament / tulburarea antisocială de personalitate – Block, 1996 ș.a.). Fobia socială, agorafobia, tulburarea de panică, tulburarea de stres posttraumatică, afectarea medie sau severă cognitivă pot de asemenea complica TOC.

TOC a devenit în ultimii ani un subiect predilect al cercetării psihiatrice datorită prevalenței crescute (se apreciază că ar afecta 10% din populația SUA), rezultat – desigur – și al perfecționării criteriologiei diagnostice, dar și al diversificării agenților psihofarmacologi (se vorbește astăzi chiar de o medicație „antiobsesională”).

Cercetările recente au impus reconsiderarea clasificării tulburărilor și sindroamelor obsesive/obsesivo-compulsive, fără să ajungă încă la o formulă acceptată de toți cercetătorii. Anxietatea este un fenomen clinic central în TOC și probabil și în etiopatogeneza sa, mecanismul posibil fiind cel genetic. Depresia este frecvent întâlnită în TOC, dar

ca o comorbiditate redutabilă, sau ca o complicație secundară a tablourilor obsesionale grave, rezistente la tratament. De aceea ipoteza apartenenței TOC de grupa tulburărilor de dispoziție nu a fost reținută. Interferența TOC, sub forme parțiale simptomopatologice, cu alte categorii nosografice (tulburarea de control a impulsurilor, tulburarea dismorfică, tricotilomania, tulburări neurologice – sindrom Tourette ș.a.) a adus în discuție un nou concept, cel al „spectrului tulburărilor obsesiv-compulsive”.

După Hollander și Benyaquen (1996) „spectrul TOC” ar fi o „categorie distinctă de tulburări înrudite ca manifestări clinice, etiologice și răspuns terapeutic și care se caracterizează prin ideație obsesională supărătoare și comportamente motorii repetitive”. Avantajul conceptualizării acestei noțiuni ar fi creșterea eficienței tratamentului printr-o mai adecvată analiză sindromologică ce ar duce la identificarea mai convingătoare, mai precoce și mai relevantă taxonomic a unor caracteristici comune (semiologice, etiologice-genetice, evolutive și de răspuns terapeutic) întâlnite la un număr considerabil de entități nosografice/nosologice. Cu alte cuvinte „spectrul TOC” ar fi cadrul oportun de diagnostic și tratament în care să se regăsească sindroame (sau chiar boli) aparent disparate, sau – cel puțin – concepute până acum ca atare. Coordonatele pe care aceste tulburări înrudite se întâlnesc pentru a contura un „spectru TOC” ar fi după Hollander și Wong (1995) și Hollander (1993), următoarele:

1. Profilul simptomatologic care se caracterizează prin obsesionalitatea chinuitoare, chiar invalidantă a gândurilor, ideilor, preocupărilor și prin comportamentele motorii în mod steril, chiar invalidant repetitive.

2. Diferite caracteristici cu particularități similare: istorie familială, caracteristici demografice, evoluție clinică, comorbidități.

3. Particularități neurobiologice: factori imunologici, aspecte imagistice cerebrale, aspecte legate de activitatea cerebrală neurochimică.

4. Răspuns terapeutic la agenți psihofarmacologici (terapii antiobsesionale selective) și la terapia comportamentală.

5. Etiopatogenia configurată ca o vulnerabilitate genetică asemănătoare influențată de factori de mediu.

Argumentele factice ar fi pe scurt, pentru fiecare din aceste coordonate, următoarele (după aceiași autori):

### **1. Profilul simptomatologic**

Diferite sindroame comportă fenomenologia obsesională (exclusivă / predominantă):

- tulburarea dismorfică în ce privește aspectul corporal;
- tulburarea de depersonalizare în ce privește experiențele recurente centrate pe senzațiile corporale;
- perceperea greutății corporale din anorexia nervoasă sau bulimie;
- perceperea disfuncției maladive în hipocondrie;
- ticurile stereotipe, rituale sau comportamentale explozive repetitive din sindromul Tourette;
- tulburările de control a impulsurilor (jocul de noroc patologic, smulgerea părului repetitivă, – tricotilomania, compulsiile sexuale din comportamentul promiscuu sexual sau masturbația compulsivă, shopping-ul impulsiv, kleptomania);
- tulburările de comportament din tulburările de personalitate (borderline, tulburarea antisocială de personalitate);
- tulburări neurologice însoțite de simptomatologie comportamentală / motorie repetitivă (sindromul Tourette, chorea Sydenham, parkinsonism, epilepsie ș.a.).

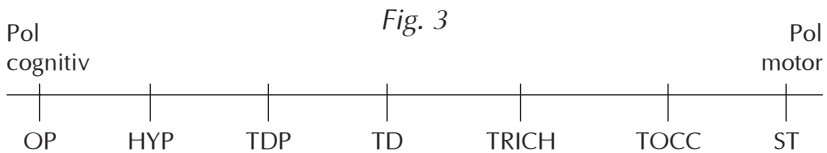
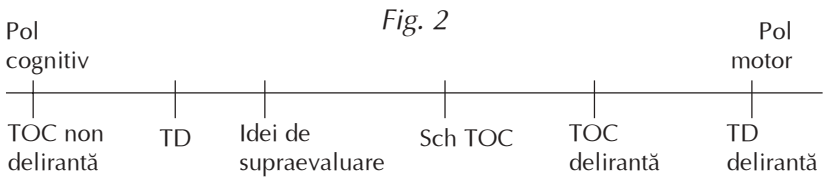
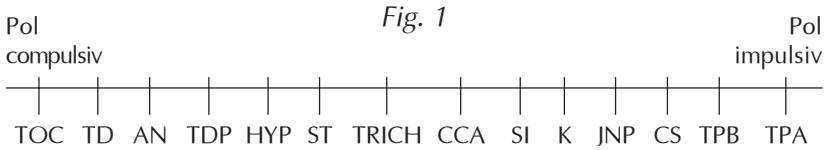
Este surprinzătoare asocierea unora dintre tulburările enunțate într-o aceeași „familie”. Poate că lucrurile nici nu vor rămâne așa. De altfel autorii preocupați de acest subiect recunosc necesitatea unor cercetări suplimentare care să confirme mai convingător existența „spectrului TOC”. Oricum, din această enumerare de forme

clinice, reiese că ar exista un „nucleu dur”, pur obsesional și entități adiacente, a căror includere rămâne poate discutabilă.

Hollander (1993) redă (v. Fig. 1) aspectele „dimensionale” ale „spectrului TOC”, încercând să cuprindă variante clinice cu similarități în conținutul semiologic, dar diferite în intensitate. „Spectrul TOC” intersectează multiple categorii diagnostice, pe care ne-am obișnuit să le considerăm diferite. Totuși aceste forme clinice pot fi întâlnite și în evoluția unui același bolnav, așa cum remarcă autorii citați, după cum aceeași tulburare poate oscila pe un continuum între „certitudinea – incertitudinea” delirantă (v. Fig. 2). astfel tulburarea dismorfică presupune fie o preocupare obsesivă pentru un defect fizic minor, existent, fie o interpretare (percepție) delirantă a sa (defectul fizic minor este supradimensionat dincolo de limitele unei critici rezonabile). De altfel să nu uităm că însuși Kraepelin considera tulburarea o nevroză compulsivă, iar Janet o vedea ca „ura obsesivă față de propriul corp”; pentru ca DSM-IV să o includă în categoria tulburărilor somatoforme, o categorie – trebuie s-o spunem – compozită, cu un mizerabil statut nosografic.

Hollander (1993) situează „dimensiunea” spectrului între cei doi poli, compulsiv și impulsiv (v. Fig. 1). Ambii au în comun *deficitul controlului inhibitor* al comportamentelor motorii repetitive. Ceea ce le diferențiază este răsunetul afectiv-emoțional subiectiv: *disconfortul* pentru polul compulsiv, *eliberarea de tensiunea acumulată*, însoțită chiar de gratificarea, de plăcerea de a se detensiona, pentru polul impulsiv. În sfârșit, același autor descrie „dimensiunea” unui continuum situat între polul *cognitiv* și cel *motor* (Fig. 3), respectiv între *obsesionalitatea pură* (ideativă) și *comportamentul ritual, motor*.

Descrierea pe aceste coordonate „dimensionale”, care surprinde interferența, suprapunerea simptomatologică a unor tulburări ce par de natură diferită are meritul de a deschide un set de întrebări sau de subiecte de cercetare, dar nu de a da răspunsul la întrebarea „ce au de fapt în comun aceste tulburări?”, pentru a ști *cum* trebuie ele tratate.



### Legendă

- TD = Tulburare dismorfică
- AN = Anorexie nervoasă
- TDP = Tulburare de depersonalizare
- HYP = Hipocondria
- ST = Sindrom Tourette
- TRICH = Trichotilomania
- CCA = Consum compulsiv de alimente
- SI = Shopping impulsiv
- K = Cleptomania
- JNP = Jocul de noroc patologic
- CS = Compulsiuni sexuale
- TPB = Tulburare de personalitate de tip borderline
- TPA = Tulburare de personalitate de tip antisocial
- OP = Obsesionalitate pură
- TOCC = Tulburarea obsesiv-compulsivă a copilului
- SchTOC = Tulburare schizotipală cu componentă obsesiv-compulsivă

**2. Alte caracteristici similare** acestor tulburări privesc:

- vârsta debutului, care predomină în intervalul dintre adolescență – perioada de adult precoce sau post – adolescență;
- incidența maximă în adolescența precoce și apoi, în perioada de adult tânăr (Black, 1974, DSM-IV);
- istorie familială crescută de TOC, alte tulburări aparținând de „spectrul TOC” sau tulburări de dispoziție (McElroy ș.a., 1995; Degorida ș.a., 1993; Okasha ș.a., 1994; Pauls ș.a., 1995);
- evoluția este de obicei cronică;
- repartiția pe sexe este egală, după unii autori, spectru TOC, dar diferită pentru celelalte tulburări de spectru. La femei predomină tulburarea dismorfică (Hollander, 1993), kleptomania (McElroy ș.a., 1991; Goldman, 1992), shoppingul patologic (De Caria ș.a., 1993; Rosenthal, 1992), hipocondria (Waewick, 1995) și subtipurile de TOC cu debut în copilărie sau cu predominanța ticurilor (care predomină în 75% la băieți – Hollingsworth ș.a., 1980).

**3. Particularități neurobiologice**

Studiile de neurochimie indică rolul serotoninei în TOC în tulburările de pol compulsiv (sau mai aproape acestuia) s-a constatat o hiperactivitate serotoninergică, receptorii cei mai implicați fiind 5-NT<sub>2c</sub> și 5-H<sub>1D</sub> (Holander ș.a., 1992; Montgomery, 1998; Sasson ș.a., 1996; Zohar, 1996). Se conturează un model teoretic după care TOC ar fi consecința unei hipersensibilități a receptorilor serotoninici postsinaptici (Marazziti, 1998).

Pe de altă parte simptomele ce țin de polul motor, ca și beneficiile terapeutice obținute prin coadministrare de dopaminoblocanți în sindromul Tourette sau sindromul Parkinson postencefalic (afecțiuni ce țin de disfuncția ganglionilor bazali) sugerează și ipoteza hiperfuncției dopaminice în TOC / în tulburările „de spectru” (Mc Dougle, 1990cit. Marazziti, 1998). În sindromul Tourette cu evoluție gravă există nivele crescute de noradrenalină (Leckman ș.a. 1995 cit. Marazziti, 1998).

Leckman ș.a. (1994) găsesc și alte neuropeptide cerebrale a căror nivele în LCR a corelat pozitiv cu scorurile de simptome obsesionale pe scalele clinice pentru TOC și anume vasopresina și oxitocina, iar somatostatina a indus comportamente compulsive la animale (Altemus ș.a., 1994 cit. Marazziti, 1998).

Studii PET au găsit hiperfrontalitate și activitate metabolică crescută în caudat (Baxter ș.a., 1987) normalizată de antidepresive SRI (Schwartz ș.a., 1996; Rauch, 1996; Hoeh-Saric ș.a., 1994, 1997) și de terapia comportamentală (Rauch ș.a., 1994; Baxter ș.a., 1992).

Stimularea magnetică transcranială (TMS) a permis recent explorarea relațiilor dintre activitatea regională cerebrală și simptomele TOC (Greenberg ș.a., 1998). TMS constă în emiterea unui câmp magnetic pulsatoriu ce influențează activitatea corticală din regiunea scalpului pe care este plasat electrodul. S-au constatat efecte antidepresive ale metodei (George ș.a., 1997). O singură ședință de TMS repetitivă pe lobul prefrontal drept (orbito-frontal) a diminuat impulsurile compulsive și a ameliorat dispoziția pentru cel puțin 8 ore (Greenberg ș.a., 1997). Alte studii, unele în curs de confirmare vor lămuri probabil, zonele de alterare a excitabilității neuronale din cortex implicate în tulburările de „spectru TOC”. Se așteaptă ca aceste studii să justifice includerea unor tulburări cu substrat neurologic, ca sindromul Tourette sau distoniile focale cu comportament motor repetitiv, ca de exemplu torticolisul (Greenberg ș.a., 1998), în cadrul „spectrului TOC”.

Studii de RMN au găsit anomalii de volum ale nucleului caudat (Aylward ș.a., 1996; Jenike ș.a., 1996), putamen și lenticulat (O’Sullivan ș.a., 1997; Peterson ș.a., 1993) sugerând un model etiologic care situează patologia zonei striate la originea unor tulburări de „spectru TOC” (sindrom Tourette, tricotilomania). Aceste studii de neuroimagică structurală utilizează tehnici din ce în ce mai sofisticate. Spectroscopia cu rezonanță magnetică (MRS) a măsurat un marker al viabilității neuronale (N-acetyl aspartatul - NAA) ca

index al patologiei locale neuronale, găsindu-se un nivel redus de NAA în striatul subiecților cu TOC (Ebert ș.a., 1997).

Neuroimagingistica funcțională, care utilizează PET, SPECT și MRS mai are un cuvânt important de spus în elucidarea modelului neuroanatomic al TOC. Până acum s-a dovedit implicarea circuitului cortical frontal-bazal ganglionar-talamic în medierea simptomatologiei TOC. Primum movens în această patologie pare să fie localizat în zona rețelei formate de cortexul orbito-prefrontal-cortexul cingulat anterior-nucleul caudat. Neuroimagingistica funcțională va permite vizualizarea eficacității terapeutice prin studierea relațiilor dintre dozele de SSRI, respectiv concentrația în fluxul sanguin și concentrația cerebrală astfel încât se vor evidenția anomaliile funcționale din rețeaua amintită mai sus înainte și după tratament. Astfel s-ar putea deduce și gradul de implicare al sistemelor serotoninergice sau dopaminergice.

**4. Răspunsul terapeutic.** Tulburările „de spectru TOC” sunt influențate selectiv de tratamentul cu antidepresivele blocante (selectivi) al recaptării serotoninei (ceea ce a făcut pe unii autori să vorbească de medicația „antiobsesională”), dar nu de alte antidepresive, precum și de terapia comportamentală (Gradman ș.a., 1990; Hollander, benzaquen, 1996). Aceste aspecte vor fi dezvoltate în capitolul dedicat terapiei.

**5. Etiopatogenia** tulburărilor de „spectru TOC” cuprinde circumstanțe diferite:

– infecții virale și bacteriene (s-a constatat simptomatologie obsesională la un lot de băieți purtători de Streptococ A beta-hemolitic ș.a., 1995).

– Componenta imunologică este sugerată de asocierea simptomatologiei obsesiv-compulsive a coreei Sydenham.

– Vulnerabilitatea genetică pare să fie un factor etiologic bazal pe care intervin factorii exogeni. Caracterul familial al TOC nu este o

noutate. Lewis (1929), Bron (1930) ș.a., au vorbit de prevalența crescută familială a tulburării. Anxietatea ar putea fi factorul de vulnerabilitate comun tulburărilor de spectru, putând fi considerată chiar la originea simptomelor obsesive și compulsive.

Studii familiale recente constată o TOC „subclinică” sau „subsindromală” (prezența obsesiilor și compulsiunilor nu se înnoțește de invalidare funcțională) (Black ș.a., 1992). Lenane ș.a., (1990) găsesc o prevalență de 13% la părinți și 4% la frații copiilor și adolescenților cu TOC clinică, iar Pauls (1995) găsește că 8% din rude au TOC subclinică față de 2% la grupul de control. Rasmussen (1993) găsește argumente pentru relații genetice cu tulburarea dismorfică, hipocondria, tulburarea de control a impulsurilor, iar alți autori cu ticurile motorii cronice și sindromul Tourette.

**Studii pe gemeni.** Rasmussen, Eisen (1992) arată concordanță crescută la monoziagoți pentru TOC. Rachman, Hodgson (1980) neagă componenta genetică, dar recunosc o hipersensibilitate emoțională moștenită sau existența neuroticismului care ar favoriza apariția clinică a tulburării.

Torgerson, Andrew (1990), studiind registrele de gemeni din Australia și Norvegia, constată că ar fi vorba de o predispoziție genetică nespecifică pentru anxietate în general și care ar fi factorul genetic premorbid al TOC.

**Studii de adopție** lipsesc în TOC.

Realitatea clinică a tulburărilor / sindroamelor psihiatrice incluse de cercetătorii contemporani în „spectrul TOC” nu este o noutate pentru practician. Ca și în alte variante de „tulburare de spectru” din psihiatrie și aceasta adună laolaltă sindroame și boli care se întrepătrund simptomatologic, sau au caractere mai mult sau mai puțin comune de evoluție sau răspuns terapeutic. Evoluția cronică, unele forme severe și rezistente, fluctuațiile în timp ale gravității simptomatologiei și comorbiditățile, care fac dificil uneori diagnosticul, sunt în parte compensate de „adaptarea psihologică”

(Black, 1996) pe care unii pacienți o realizează în cele din urmă, după decenii de evoluție. Aceasta din urmă poate constitui chiar o particularitate a istoriei naturale a tulburărilor obsesionale. Noțiunea de „spectru TOC”, menționată în literatura cercetată de noi pentru prima dată de Insel și Akiskal (1986), rămâne incertă (Holander, Benzaquen, 1998). Ea pare în prezent mai mult o noțiune „de lucru”, utilă pentru elaborarea unor obiective de cercetare clinică, neurobiologică, genetică, psihofarmacologică. Probabil că odată cu clarificările aduse de aceste studii „spectrul TOC” se va perima lăsând locul entităților din care a luat naștere, mai bine definite însă clinic, etiologic și evolutiv.

## BIBLIOGRAFIE

1. Myers J. K., Weissman M. M., Tischler G. L. ș.a. (1984) – *Sixmonth Prevalence of Psychiatric Disorders in Three Communities*, Arch. Gen. Psychiatry, 41, 949–58.
2. Karno M., Golding J. M., Sorenson S. B. ș.a. (1988) – *Epidemiology of Obsessive-Compulsive Disorder in Five U. S. Communities*, Arch. Gen. Psychiatry, 45, 1049–99.
3. Rapaport J. – *The Boy Who Couldn't Stop Washings*, New York, Dutton, 1989.
4. Pauls D. L., Towbin K. E., Leckman J. F. ș.a. (1986) – *Gilles de la Tourette's Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder: Evidence Supporting a Genetic Relationship*, Arch. Gen. Psychiatry, 43, 1180–82.
5. Black D. W. (1996) – *Epidemiology and Genetics of OCD: A Review and Discussion of Future Directions for Research*, CNS Spectrums. The Int. J. of. Neuropsychiatric Med., 1, 1, 10–16.
6. Hollander E. – *Obsessive-Compulsive Related Dis.* Washington DC, Am. Psychiatric Press, 1993.

7. Hollander E., Wong C. M. (1995) – Introduction: *Obsessive-Compulsive Spectrum Disorder*, J. Clin. Psychiatry, 56 (suppl. 4).
8. Black A. – *The Natural History of Obsessional Neurosis*. În: Beech H. K. (ed.) – *Obsessional States*, London, Methuen Press, 1974.
9. Zohar J., Sason Y., Chopra M., Iancu Y. (1998) – „*Schizo-Obsessive*” Subtype: *Obsessions and Delusions*, CNS Spectrums – The Int. J. of Neuropsychiatric Med., 3, 5 (supl. 1), 38–39.
10. Hollander E., Greenwald S., Neville D. ș.a. (1998) – *Uncomplicated and Comorbid Obsessive-Compulsive Dis. in an Epidemiologic Sample*, v. ref. 9, 10–18.
11. Hollander E., Benzaquen S. D. (1996) – *Is There a Distinct OCD Spectrum?*, v. ref. 5, 17–26.
12. Brody A., Saxena S. (1996) – *Brain Imaging in Obsessive-Compulsive Dis.: Evidence for the Involvement of Frontal – Subcortical Circuitry in the Mediation of Symptomatology*, v. ref. 5, 27–41.
13. Marazziti D. (1998) – *New Biological Models of OCD: Implications of Subtypes*, v. ref. 9, 24–25.
14. Rauch S. (1998) – *Neuroimaging in OCD: Clinical Implications*, v. ref. 9, 26–29.
15. Greenberg D. B., Cora-Locatelli G., Wasserman E. M. ș.a. (1998) – *Transcranial Magnetic-Stimulation as a Probe and Potential Treatment in Obsessive-Compulsive Dis.*, v. ref. 9, 30–32.

# TULBURAREA DE STRES POST-TRAUMATIC

Dr. Marie Georgescu

Reacțiile emoționale la evenimentele stresante au reprezentat dintotdeauna o realitate dar și un subiect de discuții și controverse privind statutul nosologic și nosografic. Controversele sunt în special rezultatul dificultății în a delimita răspunsul emoțional „normal” de cel „anormal”, delimitare de altfel arbitrară și care, de cele mai multe ori, este făcută de durata simptomatologiei și intensitatea acesteia, factori cu validitate contestabilă, lăsați la aprecierea, de obicei subiectiva a clinicianului.

Cu aceasta denumire, conceptul de „Tulburare de stres post-traumatic” (PTSD) apare inițial în DSM III, impus oarecum de consecințele psihologice ale războiului din Vietnam asupra soldaților care căpăta astfel recunoașterea oficială în a avea o suferință psihică „fără stigmatul de a fi clasificați într-o condiție psihiatrică mai serioasă ca isteria, depresia sau psihoza” (Gersons, 1992).

Precursorul nosologic al acestui concept îl întâlnim încă din primul război mondial sub denumirea de „socul de obuz”. Numărul mare de soldați cu tulburări psihice secundare traumei provocate de război a dus la apariția unor unități medicale aflate chiar în spatele frontului, în care acești soldați erau imediat tratați, folosindu-se în special metode psihoterapeutice.

Astfel, reacțiile emoționale patologice în masă, legate de un stres sever și specific, intra în atenția cercetării psihiatrice, atât experimentale cât și clinice. Se observa răspunsul caracteristic al acestor subiecți la CO<sub>2</sub> și epinefrina (Davidson, 1995), cât și un pattern simptomatologic și de evoluție particular bolii.

Imediat și după cel de al doilea război mondial evaluări sistematice descriu „nevroza traumatică de război”, „nevroza de luptă”, „epuizarea de luptă” (Andreasen, 1983), afecțiuni similare „șocului de obuz”, descris în primul război mondial. În aceasta perioadă cercetătorii observă că numai stresul provocat de război determină o simptomatologie caracteristică, ci și alți stresori de intensitate catastrofică, care confruntă subiectul cu moartea iminentă și imposibilitatea de a se apăra (ex.: lagărele de concentrare, catastrofe naturale, tortura, viol).

Apariția DSM I (1952) obligă la evaluarea nosografică a acestor tulburări. Astfel, în DSM I este inclusă categoria „Reacție la stres sever”, care este destul de vag delimitată clinic (nu descrie simptomele), referindu-se la tulburările psihice tranzitorii, pasagere, ce apar după un stres sever, reprezentat fie de război, fie de o situație catastrofică. În această situație, natura stresorului și caracterul tranzitoriu al manifestărilor delimitează practic entitatea clinică, eventuala persistență a manifestărilor fiind atribuită unei afecțiuni premorbide.

Studiile sistematice asupra supraviețuitorilor lagărelor de concentrare au confirmat faptul că o traumă de intensitate excepțională poate determina manifestări patologice chiar și subiecților considerați anterior psihotraumei „sănătoși”.

Odată cu îndepărtarea în timp de cel de al doilea război mondial cercetările au fost concentrate asupra identificării și definirii stresorilor responsabili de acest tip de răspuns emoțional patologic, asupra identificării și descrierii simptomelor care definesc această categorie, precum și a mecanismelor de apariție a acestora.

În mod paradoxal, DSM II nu mai conține categoria „Reacție la stres sever”, definit, așa cum am precizat, destul de sumar în DSM I, ci se referă la o categorie numită „Tulburări situaționale tranzitorii”, considerate tulburări de adaptare ale adultului și care se referă la reacții prin definiție tranzitorii la un stres neobișnuit, dar care include un spectru larg de experiențe traumatizante.

Consecințele războiului din Vietnam reactualizează problema astfel încât DSM III include pentru prima dată această categorie sub denumirea cunoscută actual.

DSM III face precizări în ceea ce privește stresorul, manifestările clinice cât și modalitățile evolutive.

În ceea ce privește stresorul, DSM III precizează că acesta trebuie să fie recunoscut ca atare și să determine simptome semnificative majorității persoanelor expuse (criteriul A).

Criteriul B se referă la retrăirea evenimentului traumatizant prin amintiri sau visuri recurente și intruzive și stări disociative declanșate de stimuli din mediu care amintesc evenimentul.

Criteriul C precizează că această tulburare afectează viața ocupațională și relațională a subiectului prin scăderea interesului în activități semnificative pentru viața acestuia, detașarea și înstrăinarea, precum și reducerea capacității de exprimare a afectelor.

Criteriul D precizează că subiectul poate prezenta simptome care nu au fost prezente înainte de acțiunea stresorului, precum: depresia, vinovăția, rușinea, furia și instabilitatea, la care se pot asocia simptome similare celor ce se manifesta în stările anxioase, cum sunt: stările reflex prezent, insomniile, tulburări de concentrare și de memorie. Tot la acest criteriu găsim specificată conduita de evitarea activităților care amintesc evenimentul traumatic.

DSM III admite evoluția acută, cronică sau întârziată și, mai mult decât atât, specifică comorbiditatea cu alte tulburări și influența tipului de personalitate premorbidă asupra apariției tulburării.

De asemenea, tulburarea de stres posttraumatic se distinge și prin faptul că ea reprezintă, în DSM III, una dintre puținele tulburări a cărei recunoaștere se bazează pe factorul etiologic (stresorul).

DSM III R nu aduce noutăți esențiale în descrierea categoriei, care rămâne în general aceeași. Sistemul aduce precizări în ceea ce privește stresorul, regroupează simptomele, reanalizează și definește o serie de șase simptome (aflate și în DSM III), pe care le consideră cu un grad de specificitate mai mare (amnezia psihogenă, evitarea

gândurilor și sentimentelor asociate traumei, limitarea viitorului, iritabilitatea și furia). DSM III definește stresorul ca „eveniment sau evenimente traumatizante psihologic în afara limitei experienței normale și care este marcat perturbator, pentru aproape oricine”, încercând să limiteze astfel confuzia cu tulburările de adaptare.

Retrăirea evenimentului traumatizant constituie următorul criteriu de definiție, dar de aceasta dată instanțele (simptomele) de apreciere ale acestuia sunt mult mai amănunțit precizate, subliniindu-se caracterul perturbator al acestuia („amintiri intruzive, recurente și perturbatoare”, „vise recurente, perturbatoare”). La criteriul B se specifică faptul că flashback-urile pot apărea și în absența unui aspect care simbolizează sau amintește trauma.

Criteriul C se referă, ca în DSM III, la aplatizarea sensibilității, dar, spre deosebire de acesta, trece în prim plan evitarea stimulilor asociați cu psihotrauma, crescând numărul de manifestări necesare pentru aprecierea pozitivă a criteriului la trei, față de unul, cât cerea DSM III.

Apare pentru prima dată precizat „sentimentul de viitor ratat”.

Criteriul D este definit de această dată referindu-se la manifestări de aspect anxios: „simptome persistente de vigilitate crescută” (insomnii, iritabilitate și furie, dificultăți de concentrare, hipervigilență, stările reflex exagerat, intensificarea reactivității când subiectul se afla în contact cu un eveniment care simbolizează trauma). Diferența la acest criteriu este că dispăre simptomul (3): vina de a supraviețui când alții nu au supraviețuit.

DSM III conține de asemenea criteriul privind durata minimă de evoluție cât și precizarea că debutul poate fi întârziat.

DSM IV păstrează în general aceleași criterii dar face precizări suplimentare în ceea ce privește definiția stresorului. Astfel, evenimentul traumatic trebuie să implice, conform criteriului A atât (1): „persoana a trăit, a fost martoră sau a fost confruntată cu un eveniment sau evenimente care implică moartea sau rănirea serioasă, iminentă sau amenințătoare, sau o amenințare la integritatea fizică a

propriei persoane sau a altora” și (2): „răspunsul persoanei include frica intensă, neajutorare și oroare”. Astfel criteriul definit lărgeste categoria de stresori practic la totalitatea stresorilor care pot defini criteriul A, subliniindu-se mai degrabă aprecierea subiectivă privind severitatea stresorului decât severitatea în sine a acestuia.

Criteriul B se referă, ca și în edițiile precedente, la retrăirea evenimentului traumatizant prin (1): „amintiri recurente și intruzive” pe care, spre deosebire de DSM III le precizează ca fiind imagini, gânduri sau percepții și (2): „vise recurente privind evenimentul”.

Symptomul (3), care privește retrăirea de aspect disociativ a evenimentului, spre deosebire de precursorul sau (DSM III), care leagă aceste trăiri de asocierea cu stimuli idetivi sau de mediu, în DSM IV se notează doar retrăirea disociativa („acționează sau simte ca și când evenimentul traumatic s-ar repeta”).

La criteriul B se mai precizează perturbarea psihologică intensă și reactivitatea fiziologică la contactul cu stimuli care sugerează momentul traumatizant, simptome pe care în DSM III le întâlnim la criteriul D.

În DSM IV criteriul C se referă la „evitarea persistentă a stimulilor asociați cu trauma și indiferență în ceea ce privește capacitatea de răspuns general”, indicată de cel puțin trei simptome specificate. Acestea ar putea fi grupate în:

- eforturi de evitare a oricărui indiciu care amintesc trauma;
- incapacitatea de a-și aminti aspecte importante din trauma, simptom care amintește iar componenta disociativă a acestei tulburări;
- simptome care privesc aplatizarea capacității de răspuns social și emoțional: scăderea marcată a interesului sau participării în activități semnificative, sentimente de detașare și înstrăinare, restrângerea perimetrului afectiv.

Tot la criteriul C se apreciază și sentimentul ratării viitorului, criteriu amintit prima dată de DSM III R, alături de amnezia psihogenă, evitarea gândurilor și sentimentelor asociate cu trauma, iritabilitatea

și furia. Aceste ultime simptome le găsim în DSM IV la criteriul D, criteriu care se referă la „hipervigilență sau hiperactivare care nu existau înainte de trauma și care se manifestă prin insomnii, iritabilitate sau furie, dificultăți de concentrare, hipervigilență și stările reflex exagerat”.

Criteriul E reprezintă criteriul de durată în care se specifică obligativitatea prezenței manifestărilor pentru mai mult decât o lună.

O altă noutate care apare în DSM IV este criteriul F, care precizează că simptomele trebuie să cauzeze tulburări semnificative în funcționarea socială. Astfel, spre deosebire de sistemele anterioare, DSM IV specifică tipul de evoluție (acut cu durată mai mică de trei luni și cronic cu durată mai mare de trei luni), precum și debutul tardiv, la cel puțin șase luni după acțiunea stresorului.

Astfel, în DSM IV, această construcție diagnostică încearcă, alături de „Tulburarea acută de stres”, să reprezinte cel mai fidel răspunsul emoțional patologic, consecință a unui stres de severitate excepțională.

Simptomatologia admisă pentru fiecare criteriu în parte este polimorfă și nespecifică, ea combinând simptome depresive, disociative, anxioase și cognitiv-comportamentale. Evoluția simptomelor este fluctuantă, în special în ceea ce privește fenomenele invazive. Alte manifestări frecvente în PTSD nespecificate în criteriile de diagnostic, dar prezente în clinică sunt stările de auto- și heteroagresivitate, abuzul de substanțe, tentativele de suicid.

În ICD 9 nu există o categorie diagnostică echivalentă PTSD, așa cum este ea definită în DSM III. ICD 9 menționează numai categoria „Reacțiilor acute de stres”, precizând că durata acestora este de ore sau zile.

ICD 10 consemnează prima dată PTSD și o include în categoria „Reacții la un factor de stres important și tulburări de adaptare” (F43), spre deosebire de DSM IV care include această tulburare în categoria „Tulburări anxioase”. În ICD 10 tulburarea este caracterizată ca fiind un „răspuns scurt sau prelungit la un eveniment stresant”. Stresorul

este definit prin timpul de acțiune (de scurtă sau lungă durată) și prin intensitate „excepțional de amenințător sau catastrofic”, provocând simptome majorității indivizilor. ICD 10 exemplifică situațiile respective. Mai mult decât atât, ICD 10 subliniază factorii predispozanți (personalitatea) sau antecedentele psihiatrice care vulnerabilizează persoana atât în ceea ce privește apariția tulburării cât și severitatea evoluției acesteia.

Simptomatologia se suprapune în mare parte simptomatologiei descrise în DSM IV la care ICD 10 asociază explicit anxietatea, depresia și ideea suicidară, precum și comorbiditatea cu abuzul de alcool și alte substanțe psihoactive.

În ceea ce privește debutul, deși nu neagă debutul întârziat (la peste șase luni de la acțiunea stresorului), ICD 10 subliniază că acesta este foarte rar. În plus, se notifică evoluția fluctuantă, cel mai adesea spre vindecare. Cazurile cronice sunt asimilate modificării persistente a personalității după un stres sever și, consideră autorii, trebuie clasificate ca atare.

Gorth-Unsworth (1998) semnaleză o prevalență a simptomelor obsesionale de 20%. În același studiu el semnaleză relația importantă dintre suportul social nesatisfăcător și prevalența mare a depresiilor considerând că acesta este un factor predictiv mai puternic pentru comorbiditatea cu depresia decât factorul traumatizant.

Bremner (1997) remarcă debutul concomitent al PTSD cu cel al abuzului de substanțe și faptul că intensitatea simptomelor e paralelă cu intensitatea abuzului.

Studiile au demonstrat că simptomele de hiperexcitabilitate (hiperarousal) sunt cele care inițial au fost mai grave, instalându-se înaintea fenomenelor de retrăire și evitare ( Bremner, 1996 ). Același autor în urma studiului efectuat privind comorbiditatea cu abuzul de substanțe sugerează că există efecte specifice ale substanțelor asupra simptomatologiei ( alcoolul, benzodiazepinele, marijuana ameliorează simptomatologia, în timp ce cocaina crește simptomele de excitabilitate ).

Mollica et. al. (1998), într-un studiu asupra simptomelor depresive și a PTSD privind relația doză-efect, demonstrează că traumele cumulative determină răspunsuri patologice și mai puternice la intervale mari după trauma inițială atât în ceea ce privește depresia cât și simptomele specifice ale PTSD (cu excepția simptomelor de evitare care par să nu fie modificate de traumele cumulative). Autorul atrage atenția asupra faptului că simptomele de evitare, contrar a ceea ce susține Horowitz, nu contribuie prea mult la reducerea simptomatologiei, ele nefiind influențate de traumele cumulative.

## **EPIDEMIOLOGIE**

Prevalența în populația generală a PTSD variază în jurul valorii de 2-3% (Mayou, 1996). Într-un studiu recent, Murray, Stein et al. (1997) constata o prevalență a PTSD integral de 2,7% pentru femei și 1,2% pentru bărbați, în vreme ce prevalența PTSD cu simptome parțiale (subclinice) a fost de 3,4% pentru femei și 0,3% pentru bărbați.

Davidson (1992) găsește o prevalență de-a lungul vieții între 1-9%. Diferența privind prevalența în diferitele studii se datorează formelor subclinice sau parțiale care sunt semnalate de autor precum și instrumentelor psihometrice folosite. Studiile efectuate asupra persoanelor expuse traumelor severe au indicat o prevalență a PTSD de-a lungul vieții cuprinsă între 59% și 65% (Brian Endghall et al., 1995). Kessler (1995) găsește o prevalență a PTSD la supraviețuitorii accidentelor de mașină de 6% la bărbați și 9% la femei.

## **ETIOLOGIE**

Sistemele de diagnostic actuale consideră calitatea stresorului ca factor etiologic. Numeroase studii au demonstrat că deși există o legătură demonstrabilă între acesta și prezența simptomatologiei, sunt și alte aspecte care apar, și anume:

– nu toate persoanele expuse stresorului dezvoltă această tulburare;

– există și alte tulburări psihice, consecință a unor stresori cu aceleași caracteristici: stări disociative, reacții psihotice, depresii, modificări persistente ale personalității.

Ca atare, alături de natura și intensitatea stresorului, au fost evaluați factori privind caracteristicile individuale și în special calitatea mecanismelor de adaptare la stres, vulnerabilitatea, caracteristici demografice și suportul social.

## **STRESORUL**

Acest factor, care este determinant pentru apariția manifestărilor clinice, este caracterizat ca „un eveniment sau evenimente care implică moartea sau amenințarea cu moartea sau o rănire serioasă, sau amenințarea integrității fizice”, la care se asociază în mod obligatoriu cealaltă trăsătură a stresorului: „răspunsul persoanei implică frica intensă, neajutorare sau oroare” (DSM IV).

ICD 10 exemplifică stresorii, notând: „catastrofe naturale sau de origine umană, război, accidente grave, moartea violentă în prezența subiectului, tortură, terorism, viol și alte crime”, lărgind astfel spectrul psihotraumelor care inițial au dus la definirea categoriei (războiul și tortura). Studiile epidemiologice efectuate demonstrează că „o traumă suficientă va crea PTSD aproape oricui” (Silverman 1986). Același autor afirmă că natura stresorului este mai importantă decât personalitatea premorbidă.

Definirea stresorului în DSM V delimitează stresul obișnuit cu semnificație pentru persoană, de stresul catastrofic, neobișnuit în viața cotidiană și care este perceput ca atare de oricine.

Horowitz a propus un model cognitiv al răspunsului la stres care încearcă să explice modalitatea prin care noile experiențe (stresorii) sunt procesate. Autorul consideră că un răspuns la stres (oricare ar fi acesta) este un proces dinamic prin care subiectul integrează o experiență traumatizată. Acest proces implică prezența capacității de asimilare a informației (strâns legată de rigiditate), capacității

cognitive de apreciere și integrare a experienței traumatizante prin comparație cu schemele cognitive prezente deja, prezența capacității emoționale de rezolvare a conflictelor intrapsihice și prezența unui sistem de control care determină raportul între realitate și modelul mental individual. Controlul excesiv duce la împiedicarea procesului de incorporare completă a informației în schemele mentale preexistente prin apariția unor defense patologice de tipul negării, în vreme ce lipsa de control determină amplificarea stărilor invazive. Un control echilibrat permite adaptarea răspunsului emoțional la experiența suferită prin încetinirea proceselor de recunoaștere, până la incorporarea totală a informației noi în schemele cognitive preexistente. Modelul Horovitz explica PTSD prin aceea că evenimentul psihotraumatizant este în afara experienței individuale și ca atare nu este cuprins în schemele cognitive ale subiectului. Acest fapt este responsabil de incapacitatea acestuia de a procesa rapid înțelesul evenimentului. Sub această lumină, autorul încearcă să explice persistența fenomenelor invazive ca fiind necesară procesării și asimilării în timp în vederea integrării lor, în vreme ce indiferența este apreciată ca un mecanism de apărare care împiedică intruziunile (invaziile) să asalteze subiectul, dând astfel timp suficient structurilor cognitive să le integreze. Procesul, consideră autorul, devine patologic în momentul în care imaginile invazive depășesc capacitatea subiectului de a-și procesa cognitiv experiența trăită (Horovitz 1976, Green 1985).

Butler (1990) consideră că apăsarea emoțională și retragerea din relațiile interpersonale sunt strategii comportamentale care încearcă să controleze hipervigilanta și distractibilitatea.

Green B. et al. au elaborat un model conceptual privitor la modalitatea de apariție a tulburării PTSD, printre factorii cu rol important în dezvoltarea procesului patologic sunt citați:

- personalitatea premorbidă;
- experiența personală a subiectului cu privire la stresul respectiv;
- capacitatea de procesare cognitivă a evenimentului;

- tulburări psihice anterioare evenimentului;
- calitatea mecanismelor de rezolvare a stresului (adaptative sau maladaptative).

## **ASPECTE BIOLOGICE**

Din momentul definirii acestei entități, așa cum o găsim în DSM III, au fost inițiate o serie de cercetări cu scopul de a depista eventuale perturbări biologice care favorizează apariția și persistența bolii. Numeroase studii au demonstrat perturbările unor sisteme neurobiologice în PTSD fără însă a se putea aprecia dacă acestea erau premorbide stresului sau o consecință a acestuia. Cercetările s-au axat în special pe observația conform căreia pacienții cu PTSD au un pattern anormal de răspuns la amintirile legate de traumă iar acest răspuns a fost evaluat în special prin monitorizarea activității autonome. Direcțiile principale de cercetare ar putea fi rezumate astfel:

- investigarea funcției catecolaminelor;
- investigarea axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprenale;
- investigarea ipotezei conform căreia există perturbări ale complexului temporal amigdaloid și a legăturilor acestuia cu cortexul prefrontal și locus ceruleus.

### **Investigarea funcției catecolaminelor**

Anumite trăsături clinice comune stărilor anxioase au sugerat activitatea anormală a sistemului nervos autonom și a axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprenale (Kolb 1987, Paige 1990).

Van de Kolk (1994) demonstrează creșterea catecolaminelor urinare. Hocking G. et al. (1993) evaluează funcționarea axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprenaliene după administrarea naloxonei. El observă că pacienții cu PTSD au o creștere evidentă a ACTH-ului ca răspuns la naloxonă administrată în special în doze mici și consideră această perturbare ca fiind secundară PTSD. Studiul

sugerează că este posibilă apariția unei hipersensibilități a axei hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenaliene la stimularea endogenă cu hormon eliberator de corticotropină.

Mc Fall (1990), Blanchard (1991) au sugerat ipoteza unei activări fazice a sistemului nervos simpatic la pacienții cu PTSD expuși unor stresori analogi, dar replicabilitatea acestor studii a fost relativă, ipoteza nefiind confirmată.

Implicarea noradrenalinei a fost sugerată și de scăderea anxietății după administrarea clonidinei (blocant alfa-adrenergic).

Pittman R, Van der Kolk (1990) atrag atenția asupra faptului că deși există semne clare de răspuns neurovegetativ simpatic (tahicardie, creșterea conductanței pielii, transpirații), nivelul norepinefrinei crește nesemnificativ și, mai mult decât atât, „există o lipsă notabilă a răspunsului hormonal, incluzând beta-endorfinele și metenkefalina”.

Pittman (1987), efectuând evaluarea psihofiziologică după stimularea imaginilor invazive legate de stresor asupra subiecților cu PTSD (imagini, scenarii), a demonstrat că imaginile invazive au predictibilitate mai mare pentru reactivitatea fiziologică decât evitarea, specificând de altfel că răspunsul psihofiziologic nu este legat de severitatea traumei în sine, ci de instalarea tulburării secundare experienței traumatizante (în special a aspectelor cognitive, invazive).

Studiile privind răspunsurile psihofiziologice își au originea în observațiile făcute încă din anii 1940 (Kardiner – 1941; Wenger – 1948) că pacienții cu PTSD prezintă numeroase tulburări neurofiziologice (tahicardie, hiperexcitabilitate la stimuli, tensiune musculară).

Blanchard (1996) măsurând alura ventriculară la supraviețuitorii accidentelor de mașină, care au dezvoltat PTSD, a remarcat o creștere la 67,9% din cazuri.

Într-un studiu multicentric recent (Keane et al – 1998) privind prezența modificărilor psihofiziologice și posibilitatea ca acestea să facă distincția între veteranii de război cu și fără PTSD se ajunge la următoarele rezultate:

– modificările psihofiziologice apar la 67% dintre veteranii cu PTSD;

– niveluri ridicate ale modificărilor psihofiziologice sunt prezente și în condiții bazale ( fără stimulare audio-vizuală ) la pacienții cu PTSD curent;

– aceste modificări nu sunt stabile ci sunt influențate situațional în sensul că ele scad în măsura în care subiectul este în mediu securizant ( de exemplu acasă );

– prezența reactivității psihofiziologice pare să fie o trăsătură distinctă a PTSD.

Atât Blanchard (1996) cât și Shalev (1998) au demonstrat în studiile efectuate rolul predictiv al ratei cardiace bazale crescute pentru dezvoltarea ulterioară a PTSD aducând încă un argument în favoare faptului că „activarea inițială simpatică crescută în momentul traumei reprezintă un risc pentru dezvoltarea PTSD”.

În privința comorbidității, Blanchard (1995) găsește că 43,5% din pacienții cu PTSD secundar unui accident de mașină au dezvoltat un episod depresiv major, iar 27,4% au și o tulburare anxioasă. Alți autori au găsit rate mai mici ale comorbidității cu depresia și tulburările anxioase.

Pacienții cu PTSD par să aibă o scădere a receptorilor alfa-adrenergici trombocitari (Perry, 1990). Administrarea iohimbinei determină creșterea MHPG plasmatic pacienților cu PTSD, creștere corelată cu anxietatea și manifestările acesteia.

Brenner (1993), în urma cercetărilor efectuate sugerează că stimulii puternici determină creșterea eliberării de noradrenalină în sistemul limbic și creșterea responsivității în locus ceruleus. Trebuie subliniat că noradrenalina pare să aibă un rol important în procesul de memorie prin acțiunea asupra receptorilor pentru glutamat la nivelul hipocampului, crescând activitatea acestora.

Perturbarea complexului temporal amigdaloid și a interrelațiilor dintre cortexul prefrontal hipersensibilizat și locus ceruleus (care scapă astfel de sub control cortical) a fost semnalată și de McFarlane (1993).

Horovitz semnală în modelul propus pentru răspunsul la stres ca prima verigă a acestuia este reprezentată de capacitatea de asimilare a informației, în speță a stresorului. Mauren O'Brien și David Nut (1998) încearcă o explicație neurobiochimică mai complexă a mecanismelor implicate în această tulburare. Ei au pornit de la observația lui Adler făcută în 1944, care a constatat că subiecții supraviețuitori ai incendiului devastator de la Coconut Grove care și-au pierdut cunoștința nu au dezvoltat simptome psihogene, observație confirmată și de alți cercetători, printre care și Mayou (1993). Explicația pe care încearcă să o dea autorul se bazează pe înțelegerea mecanismelor de acțiune a neurotransmițătorilor implicați în conștiință și memorie și în special a glutamatului (neurotransmițător activator). Trimble (1996) atrăgea atenția asupra faptului că unii dintre receptorii pentru glutamat (N-metil D-aspartatul – NMDA) au o permeabilitate crescută pentru calciu, iar creșterea excesivă a activității acestor receptori poate duce la exces al influxului de calciu și moarte neuronală. Stresorii „sunt înregistrați și rememorați” (O'Brien, 1998) când au dus la eliberarea a suficient glutamat pentru a determina activarea receptorilor NMDA, cu rol în memoria de lungă durată. Întreruperea transmisiei mediată de glutamat împiedică memorarea și probabil și celelalte modificări cerebrale ce rezultă din acțiunea stresorului.

Squire (1998) a sugerat că anumite câmpuri din hipocamp sunt implicate în primirea și transmiterea informației înalt integrate către și de la neocortex, situsul memoriei permanente fiind cortical. Alte sisteme biologice incriminate au fost reprezentate de benzodiazepinele endogene și neurosteroizii, care acționează asupra complexului GABA-ergic, potențând acțiunea GABA și părând să aibă rol în reducerea anxietății.

GABA, principalul transmițător inhibitor din SNC, activat de medicamente agoniste (benzodiazepine) poate determina amnezie sau pierderea conștiinței. Potențarea acțiunii GABA-ergice este posibil să fie determinată de activarea de către stresor a benzodiazepinelor

endogene (O'Brien, 1998), autoarea încercând să explice astfel de ce anumite persoane care suferă un stres catastrofic își pierd conștiința și în acest fel nu mai dezvoltă PTSD.

## **EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC**

Toți autorii sunt de acord asupra următoarelor aspecte privitoare la evoluția și prognosticul PTSD:

- majoritatea populației supusă unui stres catastrofic dezvoltă tulburarea;

- debutul poate fi la scurt timp după traumă sau întârziat (după șase luni de la acțiunea stresorului); se acceptă și apariția la ani de zile de la acțiunea acestuia;

- evoluția este fluctuantă, cu perioade de ameliorare sau agravare, determinate de evenimentele care amintesc trauma.

Prognosticul pozitiv este determinat de:

- intervenția terapeutică rapidă, atât psihologică cât și farmacologică;

- susținerea familială și socială de bună calitate;

- personalitatea premorbidă echilibrată și bine integrată;

- debutul rapid și evoluția scurtă a simptomatologiei;

- prezența motivațiilor sociale și familiale pentru restabilirea echilibrului psihologic;

- absența tulburărilor psihice premorbide;

- gradul de educație crescut.

Personalitatea premorbidă poate influența sau poate fi influențată de stresul catastrofic. A fost demonstrat statistic că PTSD apare la majoritatea subiecților supuși acțiunii unui stresor catastrofic, indiferent de tipul de personalitate.

Studiile privind evoluția PTSD (Blanchard – 1997, Delahanty – 1997) au demonstrat că aprox 50% din cazuri se remit în aproximativ 6 luni în vreme ce 33% încă mai prezentau PTSD la 1 an. Se consideră că aproximativ 10% din cazuri au evoluție cronică.

## **DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL**

Polimorfismul manifestărilor clinice determină uneori dificultatea sau chiar imposibilitatea aprecierii corecte a diagnosticului. Natura stresorului nu este suficientă pentru a diagnostica această tulburare deoarece după intervenția unui stresor extrem pot apărea și alte tulburări psihice (inclusiv declanșarea unor psihoze, cum sunt schizofrenia sau tulburările de dispoziție). De asemenea, diferențele dintre cele două sisteme de diagnostic pot genera confuzii clinicianului.

### **1. Tulburarea acută de stres**

În DSM IV, atât în PTSD cât și în tulburarea acută de stres, stresorul este definit identic. Simptomatologia este practic similară dar criteriul B din tulburarea acută de stres se referă explicit la apariția simptomelor disociative (dezinteres, detașare, applatizarea răspunsului emoțional, de realizare, depersonalizare, amnezie disociativă) în timpul trăirii sau retrăirii traumei, în vreme ce la criteriul B din PTSD se notifică persistența retrăirii traumei în diverse feluri. Putem afirma că în DSM IV diagnosticul diferențial se bazează exclusiv pe durata de evoluție a simptomatologiei, care nu trebuie să fie mai mare de o lună, iar debutul nu poate fi întârziat, ci în cadrul a patru săptămâni de la acțiunea stresorului.

În ICD 10 (criterii diagnostice pentru cercetare), în definirea stresorului apare numai adjectivul „excepțional”, fără să se mai precizeze că este „amenințător” și „catastrofic” și că poate provoca tulburări mari, cum este în PTSD. O altă diferență constă în precizarea că simptomatologia, în cadrul tulburărilor acute de stres, se instalează acut. În ICD 10 există trei grade de severitate (ușoară, medie și severă), în funcție de complexitatea simptomelor exprimate. Ceea ce este interesant și din nou generează discuții în legătură cu corectitudinea încadrării nosografice este faptul că diagnosticul tuturor celor trei grade de manifestări se bazează pe criteriile clinice care definesc

anxietatea generalizată (B,C și D) și că forma severă poate fi diagnosticată ca atare dacă sunt întrunite criteriile pentru stupoarea disociativă.

## **2. Tulburările de adaptare**

Principalele diferențe între tulburările de adaptare și PTSD se bazează pe definirea stresorului. În cazul tulburărilor de adaptare este vorba de un stresor psiho-social „identificabil”, „obișnuit”, fără caracteristici catastrofice. Conform DSM IV, simptomatologia este polimorfă, întâlnindu-se manifestări depresive, anxioase, comportamentale și mixte. În evaluarea acestor tulburări se apreciază că sunt disproporționale în raport cu stresorul și de asemenea, dispar în cel mult șase luni de la dispariția stresorului, spre deosebire de PTSD, unde simptomatologia poate persista indefinit. O altă particularitate este reprezentată de absența, în cazul tulburărilor de adaptare, a retrăirii evenimentului traumatizant și a stărilor de aspect disociativ, dominând aspectele afective și comportamentale.

## **3. Episodul depresiv**

Diagnosticul diferențial este necesar deoarece în PTSD există o serie de simptome care amintesc episodul depresiv. Dintre acestea notăm: „diminuarea marcată a interesului sau a participării în activități semnificative”, „sentimentele de detașare și înstrăinare”, „paleta emoțională restrânsă”, „pesimismul în ceea ce privește viitorul”, „tulburările de somn și dificultățile cognitive” (DSM IV). Trebuie avut în vedere că uneori un stresor catastrofic poate determina declanșarea unei tulburări depresive majore în care, deși neobișnuit pentru un episod depresiv, pot exista retrăiri invazive și tulburări de aspect disociativ. În această situație diagnosticul este dificil dar accentuarea matinală a simptomatologiei și răspunsul terapeutic la antidepresive triciclice pot să lămurească diagnosticul.

#### **4. Tulburarea anxioasă**

Criteriul D (simptome persistente de alertă crescută) prezintă de fapt expresia clinică a anxietății permanente în care se află subiectul. Diagnosticul diferențial se bazează pe două aspecte:

*a. etiologic:* în PTSD stresorul are anumite caracteristici;

*b. simptomatologic:* în PTSD se asociază fenomene de retrăire a evenimentului.

#### **5. Tulburarea disociativă**

Se pune încă problema dacă PTSD nu este o tulburare disociativă complexă, având în vedere dominația în tabloul clinic a simptomelor disociative (flashback-uri, amnezia psihogenă, îngustarea conștiinței, fenomene de depersonalizare și de realizare etc.). mai mult, anumiți autori consideră că retrăirea evenimentului traumatizant reprezintă o simptomatologie de aspect disociativ. Ca atare, diagnosticul diferențial se bazează în mare măsură pe caracteristicile stresorului, pe fenomenul de „belle indifferença” prezent în tulburările disociative dar inexistent în PTSD. Clinic ar putea fi luate în considerație simptome care privesc evitarea, precum și simptomele anxioase care sunt rare în stările disociative. Importanța beneficiului secundar este greu de evaluat deoarece acesta poate fi întâlnit în ambele situații.

#### **6. Simularea**

Diagnosticul diferențial cu simularea trebuie avut în vedere deoarece pacienții cu PTSD au diferite beneficii sociale și materiale. Intenționalitatea uneori poate fi greu de demonstrat, în special în cazul în care subiectul dorește să scape de circumstanțele traumatizante (ex.: război).

## **7. Modificarea durabilă a personalității după o experiență catastrofică (ICD 10)**

ICD 10 asimilează tulburarea de stres posttraumatic cu o evoluție cronică de cel puțin doi ani cu această entitate clinică, considerând că nu există diferențe.

### **TRATAMENT**

Încă din primul război mondial s-a observat că intervenția imediată prin psihoterapia (în special hipnoza) este urmată de beneficii terapeutice. Programele moderne de terapie include:

- intervenția în criză, constând în susținerea psihologică imediată a subiecților care au suferit un stres catastrofic;
- farmacoterapie;
- psihoterapie.

Niciuna dintre aceste tipuri de terapie nu este specifică sau de elecție pentru PTSD, cele mai bune rezultate fiind obținute prin asocierea acestora. Scopul terapiei este de a împiedica instalarea PTSD cu evoluție cronică, iar în cazul în care aceasta se instalează, minimalizarea disfuncționalității psiho-sociale.

### **Farmacoterapia**

Farmacoterapia se adresează simptomelor depresive și anxioase și tulburărilor de comportament când acestea există. În același timp, se vor avea în vedere afecțiunile care se pot asocia, cum este abuzul de substanțe.

Practica a dovedit că antidepresivele triciclice sunt cele mai eficiente în tratamentul afecțiunii, dintre ele cele mai des citate au fost imipramina și amitriptilina. Silverman (1986), într-un studiu pe pacienții intoxicați cu pentaboran, a demonstrat un răspuns favorabil al acestora la doxepină.

Tot spectrul terapeutic folosit în tratamentul depresivilor a fost utilizat și în tratamentul PTSD, dar cercetările clinice nu au impus nici un antidepresiv. Sunt studii dublu-orb (Davidson J., 1990) antidepresive/placebo dar și cu carbamazepină, clonidină, propranolol care au demonstrat beneficii terapeutice modeste.

Dozele indicate pentru antidepresive (triciclice, heterocicline, IMAO, SSRI, etc.) sunt dozele terapeutice recomandate pentru preparatele respective, cu specificația că, indiferent de tipul de antidepresiv, durata tratamentului trebuie să fie de aproximativ un an.

Prezența simptomatologiei anxioase a sugerat folosirea anxioliticelor benzodiazepinice, însă riscul dezvoltării dependenței, determinat atât de durata tratamentului cât și de comorbiditatea crescută cu toxicomaniile, a dus la folosirea cu prudență a acestora. Alternative eficiente în tratamentul anxietății și panicii au fost reprezentate de b-blocante.

## **Psihoterapia**

Eficacitatea terapiei cognitiv-comportamentale instituită precoce atât în tratamentul PTSD cât și în prevenirea cronicizării acestuia a fost susținută de numeroși autori (Blanchard – 1996; Bryant – 1996). Gorst – Unsworth și Goldenberg (1998) atrag atenția că diferențele culturale care constau în special în admiterea simptomelor psihologice instalate trebuie evaluate cu grijă. Autorii atrag atenția că programele terapeutice actuale sunt centrate pe evenimentul traumatic și propun reconsiderarea suportului afectiv și social. Susținerea emoțională făcută de familie sau personal specializat par să fie unii dintre cei mai importanți dintre factorii terapeutici alături de integrarea socială imediată.

## BIBLIOGRAFIE

1. Pitman R. et al.: *Psychopathological Assessment of Posttraumatic Stress Disorder Imagery in Vietnam Combat Veterans*, Archives of General Psychiatry, 1987, 44, 11, 970-975.
2. Pynoos R.S. et al.: *Life Threat and Posttraumatic Stress in School Age Children*, Archives of General Psychiatry, 1987, 44, 12, 1057-1064.
3. McFarlane, D.L. Weber, R. Clark: *Abnormal Stimulus Processing in PTSD*, Biological Psychiatry, 1993, 34, 5, 311-319.
4. Miles E., McFall, Richard C. Veith and M. Michele Murburg: *Basal Sympatoadrenal Function in Posttraumatic Stress Disorder*, Biol. Psy. 31,10,1992, 1050-1056
5. Blanchard E.B., Kolb L.C. et al. (1991): *Changes in Plasma Norepinephrine to Combat-related Stimuli among Vietnam Veterans with Posttraumatic Stress Disorder*, ..... 179: 371-373.
6. McFall M.E., Murburg M.M., Ko. G.N. (1990): *Anatomic Response to Stress in Vietnam Combat Veterans with PTSD*, Biological Psychiatry, 27: 1165-1175.
7. Van der Kolk B.A. (1994): *The Body Keeps the Score: The Memory and the Evolving Psychology of Posttraumatic Stress*, Harvard Review of Psychology, 253-65.
8. Kolb L.C. (1987): *A Neuropsychological Hypothesis Explaining Posttraumatic Stress Disorder*, American Journal of Psychiatry, 144: 989-995.
9. Paige S.R. et al. (1990): *Psychopathological Correlates of PTSD in Vietnam Veterans*, Biological Psychiatry, 27: 419-430.
10. Brian Engdahl, Th. Dikel et al : *Posttraumatic Stress Disorder in a Community Group of Former Prisoners of War: A Normative Response to Severe Trauma*, Am J Psychiatry 1997; 154:1576-1581

11. Murray B. Stein et al: *Full and Partial Posttraumatic Stress Disorders: Findings from a Community Survey*, Am J Psychiatry 1997; 154:1114-1119
12. M. O'Brian and D. Nutt: *Loss of Consciousness and Posttraumatic Stress Disorder: A Clue to Aetiology and Treatment*, British Journal of Psychiatry, aug 1998, 173,102-105
13. Gorst – Unsworth, E. Goldenberg: *Psychological Sequelae of Torture and Organised Violence Suffered by Refugees from Iraq. Trauma – Related Factors Compared with Social Factors in Exile*, British Journal of Psychiatry, jan 1998, 172, 90-94
14. Trimble M. : *Biological Psychiatry*, Second Edition, J. Wiley & Sons, 1996
15. J. Davidson et al : *Treatment of PTSD With Amitriptyline and Placebo*, Arch. Of Gen. Psy. 1990, 47, 3, 259-270
16. Pitman R. C. et al : *Naloxone – Reversible Analgesic Response to Combat-Related Stimuli in PTSD. A Pilot Study*, Arch. Of. Gen. Psy.1990, 46, 6, 541-548
17. Lader M., A.J. Bond: *Interaction of Pharmacological and Psychological Treatment of Anxiety*, British Journal of Psychiatry, July 1998, 173, suppl 34, 42-48
18. Gersons B.P.R., I.V.E. Carlier: *Posttraumatic Stress Disorder: the History of a Recent Concept*, British Journal of Psychiatry 1992, 161, 742-749
19. Oxford Textbook of Psychiatry, Oxford University Press 1996, 140-145
20. Scott P. Orr, Pitman R. C.: *Psychophysiological Assessment of Attempts to Simulate PTSD*, Biological Psy. 33, no 2, Jan 1993
21. D. Bremner et al: *Chronic PTSD in Vietnam Combat Veterans : Course of Illness and Substance Abuse*, Am. J. Psy. 1996, 153, 3, 369-375
22. Horowitz M.: *Stress Response Syndrome*, New york, Jason Aronson, 1976

23. Carlier I. V. E. et al: *PTSD in Relation to Dissociation in Traumatized Police Officers*, Am. J. Psy. 153, 10, 1996, 1325-1328
24. Blanchard E. , Hickling E. (1998) : *Vehicle Accident Survivors and PTSD: PTSD Research Quarterly*, vol 9, no3; The National Center for PTSD
25. Keane T. , Kaloupek D. : VA Cooperative Study #334; 1. Summary of Findings on the Psychophysiological Assessment of PTSD: PTSD Research Quarterly, 1998, vol 9, no 1, The National Center for PTSD
26. Bryant R.A. , Harvey A.G. et al : *Treatment of Acute Stress Disorder. A Comparison of Cognitive Behaviour Therapy and Supportive Counseling*, Journal of Clinical Psychology 1996
27. Shaler A.Y., Sahar T., Freedman S. et al (1998): *A Prospective Study of Heart Rate Response and the Subsequent Development of PTSD*, Archives of General Psychiatry 55, 553-559
28. Kessler R.C. et al (1995), *PTSD in the National Comorbidity Survey*. Archives of General Psychiatry, 52, 1048-1060
29. Hockings G, Grice Jeffrey et al (1993): *Hypersensitivity of Hypothalamic – Pituitary – Adrenal Axis to Naloxone in PTSD*, Biological Psychiatry vol 33, No 8-9, 585-593

# FOBIA SOCIALĂ

**Dr. Radu Teodorescu**

La începutul secolului, sub influența scrierilor lui Pavlov, soții Watson (Monte, 1991) au reușit să condiționeze o fobie de șobolan la un copil, ceea ce a constituit nu numai actul de naștere al compartamentalismului radical, dar și primul model credibil pentru fobii, model din care au decurs intervenții terapeutice folosite și în prezent. Poate de aceea fobiile au rămas o preocupare constantă a comportamentaliștilor și domeniul lor de succes. Pornind de la numeroase studii și observații empirice Marks distinge între fobiile de animale, fobiile simple, agorafobie, fobia de sânge și fobia socială. Concept lansat de Marks și Gelder în anii '60 ca tulburare anxioasă distinctă, fobia socială a început să se bucure de un interes larg doar în ultimii anii când studiile epidemiologice au evidențiat-o ca ocupând locul trei între cele mai răspândite afecțiuni psihiatrice.

## ISTORIC

În 1846 Casper (tradus de Lalane, 1902) publică prima descriere a unui caz de eretofobie: unui tânăr de 21 de ani care se descria pe sine ca fiind timid, un camarad îi face o remarcă dezagreabilă care provoacă o reacție de înroșire a obrazilor, ulterior se dezvoltă o teamă permanentă de a roși, care treptat îl constrânge să renunțe la orice viață socială. Pacientul afirmă că este de ajuns să se gândească că va roși pentru ca fenomenul să se producă. Cu timpul fobia antrenează o simptomatologie depresivă și pacientul se sinucide în cursul unui

episod depresiv major. O a doua descriere o datorăm lui Duboux în 1874; termenul este creat de Pitres și Régis în 1897. Ereutofobia va pasiona neuropsihiatrii secolului trecut: unii o vor considera ca aparținând spectrului tulburărilor obsesive, alții ca pe o deplasare somatică a libidoului într-un context isteric. În 1879 Beard descrie aversiunea de a fi privit: «pacientul își întoarce privirea și își înclină capul. Uneori, chiar dacă țin capul pacientului între mâinile mele în așa fel încât să-i aduc fața în dreptul feței mele el va încerca involuntar să-și ascundă privirea.» (Beard citat de Marks, 1987). În monografia consacrată psihasteniei, Janet oprindu-se asupra anxietății legate de relațiile sociale, fricii de a roși etc. emite ipoteza unui nucleu comun al tuturor acestor tulburări: teama «de a fi în prezența altora și faptul de a întreprinde o acțiune în public». Anxietatea socială devine mai complexă și o vom regăsi sub diverse nume: kontaktneurose (Stockert, 1929, citat de Myerson, 1944), nevroza socială (Syz, 1937, citat de Myerson, 1944), nevroza de anxietate socială (Myerson, 1944).

Cu un trecut și mai bogat decât al ereutofobiei, timiditatea focalizează atenția psihiatrilor și a cercetătorilor. În 1910, Hartenberg (citat de Pélissolo și Lépine, 1995) semnează prima carte dedicată în întregime timidității. Descrierea clinică se apropie de criteriile folosite astăzi, simptomele somatice reamintind de atacul de panică fără ignorarea componentei subiective legate de «umiliința de nu fi apreciat sau de a părea inferior ori ridicol». Hartenberg descrie și anxietatea de performanță identificând două faze: teama anticipatorie de dinaintea expunerii publice și cea din momentul confruntării cu o audiență și trei paliere de intensitate: emoția simplă, tracul (nivel la care apar acuzele somatice) și «marele trac» paralizant, sub imperiul căruia orice comportament social este imposibil. Din experiența noastră de multe ori un incident de acest ultim tip, produs în cursul copilăriei, condiționează un subiect până atunci neutru la stimulul fobogen și constituie punctul de plecare al unei suferințe anxioase care poate evolua sectorial sau se poate globaliza, fie ca fobie socială

generalizată, fie constituind punctul de plecare al unei comorbidități cu alte tipuri de tulburări anxioase, depresive sau adictive.

Independent de tradițiile europene, psihiatrii japonezi au fost și ei interesați de fenomenul fobiilor sociale încă din anii '20. Morita (citată de Takahashi, 1989) creează conceptul de *tai-jin kyôfu* (*kyôfu* înseamnă frică și *tai-jin* contact social) care derivă dintr-un temperament specific, *shinkei shitsu*, care reprezintă efectul advers al unei nevoi patologice de a-și afirma superioritatea față de cei din jur. Pacienții, în general tineri și mai ales bărbați, descriu o teamă de a roși, de a avea o expresie facială inadecvată, de a transpira, de a avea un tremor perceptibil pentru alții, de a privi în ochii altora etc. Diferența între înțelesul occidental al fobiei sociale și cel japonez constă în accentul pus nu pe frica subiectului față de comentariul presupus defavorabil al «celorlalți», ci dimpotrivă pe jena pe care «ceialalți» ar putea să o resimtă observând eventuale simptome prezentate de fobic. Unii psihiatri niponi disting patru forme înscrise într-un continuum clinic: prima este o formă adolescentină, cea de a doua corespunde criteriilor DSM, cea de a treia implică idei delirante impenetrabile la orice contra-argument (de ex. convingerea de a exala un miros neplăcut) și se acompaniază de idei de referință și în sfârșit, o formă care se manifestă înainte sau după un episod psihotic în cadrul unei schizofrenii (Hinton IV și Kleinman, 1993). Acest aspect cultural fundamental este ignorat de clasificările și sistemele diagnostice internaționale cu riscul, cel puțin în acest caz, al simplificărilor, al pierderii a ceea ce ar putea fi aportul specific al unei psihiatrii naționale, desigur nu în goană după originalitate ci propunând concepte fundamentate pe studii respectând metodologiile unanim admise.

Pornind de la definiția lui Marks, bazându-se pe date epidemiologice și mai apoi genetice, neurobiologice și terapeutice, psihiatrii americani introduc noua entitate în DSM-III și apoi în DSM-III-R, de unde este preluată de ICD-10 cu o dorință clară de a

obține o convergență cât mai mare cu DSM IV. Toate acestea au avut cel puțin două consecințe importante: constituirea unei baze solide pentru cercetări viitoare și dezvoltarea de intervenții în principal psihoterapeutice, iar mai nou farmacologice.

Măsura controverselor în jurul fobiei sociale o dă și faptul că nu există nici măcar o unanimitate asupra numelui, unii autori bazându-se pe abundența datelor obținute prin studiile genetice, biologice, clinice, susțin că luarea în considerare a întregii fenomenologii clinice scapă cadrului fobic și fiind vorba despre o entitate distinctă și independentă propun folosirea apelativului de tulburare de anxietate socială.

## **EPIDEMIOLOGIE**

Datele privind epidemiologia fobiei sociale variază de la un studiu la altul (de ex. prevalența pe viață între 0,5 și 23%) într-o măsură mai mare decât pentru alte tulburări psihiatrice. Diferențele se pot datora unei multitudini de factori dintre care reținem noutatea conceptului, lipsa unor criterii consensuale și validate în timp, nivelul de disfuncționalitate acceptat pentru definirea patologică (vezi mai jos studiul lui Stein), diferențele culturale, instrumentele folosite, populația țintă, vârsta de includere în studiu (bătrânii pot evita situații sociale din cauza unora dintre modificările fizice sau intelectuale produse la senectute), sexul (anumite conduite sunt mai ușor acceptate social la femei), mecanismele de-a-face-față (coping) folosite (un subiect refuză o promovare din teama de a fi umilit, teamă pe care și-o descoperă numai în momentul când este confruntat cu această posibilitate).

Studiile bazate pe criteriile diagnostice din DSM-III și care au folosit pentru diagnostic Diagnostic Interview Schedule, dintre care cel mai cunoscut este Epidemiologic Catchment Area (Schneier, 1992), rețin o prevalență pe șase luni de 1,5% și pe întreaga viață variind între 1 și 3% (2,4% pentru ECA). Un factor important de eroare și care explică o prevalență atât de redusă este că DIS-ul nu reține

decât trei situații sociale ca relevante pentru fobie: mâncatul în prezența altora, vorbitul în fața unui mic grup compus din persoane cu care subiectul este familiarizat și vorbitul cu străini; se observă lipsa fricii de a vorbi în public (în sensul cel mai larg), adică cea mai răspândită dintre temerile subiecților cu fobie socială. Este semnificativ că un studiu britanic găsea că 10% dintre 233 de studenții de la Oxford, în special cei cu origine socio-economică modestă, prezentau o teamă nerealistă și excesivă de a vorbi în public (Bryant și Trower, 1974). Analizând rezultatele celor 1488 de incluși în studiul ECA din Carolina de Nord, Davidson (Davidson, 1994) constată că dacă sunt luate în considerare cazurile fobicilor aflați sub pragul diagnostic (cei care nu recunoșteau că simptomele interferă major cu viața lor) prevalența pe viață crește de la 3,8% la 10,5%. Studiile asiatice cu metodologie similară comunică cifre inferioare: în Taiwan 0,6 din populația metropolitană, 0,5 pentru populația urbană din orașele mici și 0,4 pentru populația rurală și în Coreea de Sud 0,5 pentru Seul, ceea ce poate naște întrebări legate fie de existența unor specificități psihopatologice, fie de performanța trans-culturală a criteriilor ori a instrumentelor folosite.

Criteriile DSM-III-R sunt mai nuanțate (de ex. DSM-III limita apariția reacției anxioase la «o situație») și mai inclusive (de ex. conform DSM-III diagnosticul de tulburare de personalitate de tip evitant excludea un diagnostic de fobie socială) motive pentru care duc la valori superioare celor menționate în studiile anterioare. Studiul cel mai amplu, Național Comorbidity Survey, a folosit Composite International Diagnostic Interview, un instrument care generează diagnostice DSM-III-R și ICD-10, într-o versiune capabilă să ofere și diagnostice DSM-IV. Prevalența pe un an a fost de 7,9% și pe viață de 13,3%. Stein (Stein, 1994) realizează un studiu interesant în care folosește criteriile DSM-III-R într-un grup de 526 de subiecți randomizați din populația unui oraș canadian de mărime medie. Este urmărită variația rezultatelor în funcție de interpretarea care este dată

criteriului E care prevede că diagnosticul poate fi precizat numai dacă maladia interferează semnificativ cu funcționarea subiectului sau antrenează o suferință (distress) marcată legată de prezența fobiei. Dacă interferența sau suferința sunt moderate în oricare dintre situațiile sociale prevalența pe șase luni este 18,7%, dacă sunt marcate (mai aproape de sensul din DSM-III-R) prevalența devine 7,1%; eliminarea celor care acuză doar o dificultate de a vorbi în public duce la un rezultat de 6,1%; în sfârșit dacă suferința este eliminată și se reține numai o interferență majoră prevalența devine 1,9%, cu alte cuvinte se regăsește prevalența din ECA.

Analizând 470 de subiecți reprezentativi pentru populația generală elvețiană cu o vârstă cuprinsă între 18-65 de ani, Wacker (Wacker, 1992) găsește o prevalență pe viață de 16% dacă sunt folosite criteriile DSM-III-R și de 9,6% dacă se respectă criteriile ICD-10 versiunea pentru cercetare. Dintre cei 21 de subiecți cu o fobie socială DSM-III-R, dar nu și ICD-10, șase subiecți nu răspundeau criteriului B (aparitia a cel puțin două dintre simptomele enumerate în timpul expunerii la situația fobogenă) și 12 nu răspundeau criteriului C (suferință emoțională semnificativă datorată simptomelor sau evitării cu conștiința caracterului lor excesiv sau nerealist). Singurul pacient cu o fobie socială ICD-10 care nu a întrunit criteriile diagnostice cerute de DSM-III-R acuza o frică excesivă de a vorbi în fața unui mic grup de indivizi, situație anxioasă menționată de ICD-10 dar nu și de DSM-III-R.

Atât ECA cât și NCS acreditează o diferență în prevalența fobiei sociale în defavoarea femeilor, confirmată și de alte studii. Există și autori care afirmă o egalitate a sexelor sau o rată superioară a maladiei la bărbați. Aceste date se pot datora unui număr mai mare de bărbați care solicită un tratament sau faptului că unele studii nu investighează atent toate tipurile de fobie socială. Rezultatele celor mai multe studii susțin că un număr semnificativ dintre subiecții cu un diagnostic de fobie socială nu reușesc să se căsătorească, ceea ce pare credibil dat fiind tabloul clinic. Mai mult cei care se căsătoresc aleg mai frecvent

parteneri care la rândul lor prezintă o formă de anxietate socială. Faptul că fobia pare să fie mai frecventă la tineri decât la bătrâni sugerează două explicații alternative. Prima se referă la fluctuații generaționale: cei născuți mai recent fiind mai vulnerabili, posibilitate deja validată de studiul ECA în cazul depresiei. A doua soluție o constituie dificultatea celor în vârstă de a oferi informații fiabile privind fenomene care au existat doar în adolescență sau la prima tinerețe spre deosebire de celelalte fobii care sunt la fel de pregnante pe tot parcursul vieții. Ca și în cazul altor tulburări cum ar fi schizofrenia sau alcoolismul și prevalența fobiei sociale pare să fie într-un raport de inversă proporționalitate cu educația și statutul socioeconomic. Deși fenomenul este incontestabil el rămâne greu de explicat: fie boala antrenează o performanță scăzută, fie statutul socioeconomic este implicat în apariția anxietății.

În marea majoritate a cazurilor debutul este precoce (de ex. conform ECA în 21% din cazuri debutul este înainte de cinci ani, în 15% între 6 și 10 ani, în 26% între 11 și 15 ani și în 18% din cazuri între 16 și 20 de ani) fără diferențe semnificative între sexe. Evoluția este în general cronică, eventual cu perioade în care intensitatea este mai redusă. Situațiile anxiogene cel mai des menționate de pacienți privesc: vorbitul în public (80%), prezentarea la examene (10%), relațiile cu autoritățile (8%), a face cunoștință cu cineva, diverse acte făcute în public (a mânca, a bea, a scrie, a munci etc.), a participa la reuniuni de orice fel. Peste 90% dintre subiecți sunt sensibili la mai mult de o situație. Analizând cognițiile anxioase implicate în anxietatea de a vorbi în public Stein (Stein, 1996) identifică: teama că «minte va deveni vidă» (74%), frica de a spune sau de a face ceva jenant (64%), teama că nu va putea să continue să vorbească (63%), teama că va spune ceva ilogic (59%), frica semnelor somatice de anxietate: tremor, transpirat, etc. care ar putea fi observate (80%).

În ciuda unei literaturi din ce în ce mai importante și convingătoare prin soliditatea rezultatelor, fobia socială rămâne diagnosticul cel mai ignorat de psihiatri. Consecința acestei situații este un nivel ridicat

de comorbiditate. Studiul ECA a găsit o prevalență pe întreaga viață a comorbidității de 69% cele mai frecvente asocieri privind fobia simplă (59%), agorafobia (45%), abuzul de alcool (19%), depresia (17%), abuzul de droguri (13%). Conform altor studii comorbiditatea cu tulburările afective variază între 41 și 45%. Intre pacienții cu tulburări ale comportamentului alimentar, fobia socială variază la subiecții cu anorexie între 23% și 54%, iar la cei cu bulimie între 31 și 56%. Analizând aceste date Schneier (Schneier, 1992) afirmă că de cele mai multe ori fobia socială precede apariția altor tulburări. Majoritatea autorilor sunt de acord cu incidența crescută a ideilor suicidare la subiecții cu fobie socială. Comorbiditatea cu tulburările de personalitate este importantă variind în funcție de sistemul diagnostic și autor; cea mai controversată, cea cu personalitatea evitantă variază între 30 și 90%. Unii autori disting două tulburări diferite, alții afirmă existența unui continuum în care personalitatea evitantă este doar o extremă.

Pentru România nu dispunem de studii epidemiologice privind tulburările anxioase. Cu toate acestea într-un studiu recent (Teodorescu și Andreescu, 1996) asupra asocierilor medicamentoase într-un spital bucureștean am putut observa lipsa diagnosticului pe foile de externare pe o perioadă de un an. În mod surprinzător un studiu ulterior (Teodorescu și Subțirică, 1997) regăsea aceleași rezultate într-o populație ambulatorie. Fenomenul se poate explica fie prin prezența unei comorbidități care masca fobia socială, fie printr-un deficit diagnostic sau în sfârșit printr-o solicitare scăzută de servicii medicale a acestor bolnavi, ceea ce ar fi în acord cu observații făcute în alte țări.

### **TABLOU CLINIC ȘI CRITERII DIAGNOSTICE**

Introducând conceptul de fobie socială, Marks a avut în vedere subiecții care în situații sociale descriu apariția unei anxietăți fobice însoțite de comportamente de evitare. Entitatea este oficializată o

dată cu preluarea sa de către DSM-III respectând definiția lui Marks. Clinic putem distinge o triadă simptomatologică: nucleul fobic, conduitele de evitare și anxietatea anticipatorie. Nucleul îl constituie teama subiectului că va acționa în public de o manieră nepotrivită, umilitoare, ridicolă, irațională sau jenantă. Situațiile sociale avute în vedere sunt extrem de diverse; reținem câteva dintre cele mai frecvente: vorbitul, mâncatul, dansatul, scrisul, muncitul în public; folosirea toaletelor publice; intratul într-o sală deja plină sau în care ceilalți sunt așezați; contactul cu autoritățile sau cu șefii ierarhici; participarea la petreceri, reuniuni, spectacole; incapacitatea de a refuza o solicitare. Consecințele acestor dificultăți sunt diverse: unii pacienți, în ciuda disconfortului în situațiile anxiogene, reușesc să-și mențină o viață socială fără modificări semnificative, alții evoluează către alterarea globală a modului de funcționare cu o izolare socială din ce în ce mai mare. Unele dintre consecințele redutabile ale unei evoluții nefavorabile sunt abuzul de alcool, droguri sau anxiolitice, depresia și tentativele de sinucidere.

Expunerea fobică duce la numeroase manifestări somatice, uneori ele îmbrăcând forma unui atac de panică. Pacienții descriu palpitații, jenă respiratorie, micțiuni frecvente, transpirații, senzații de cald și rece, cefalee, vertij, nesiguranță în ortostatism, etc. Dacă simptomele somatice sunt nespecifice, interpretarea pe care le-o dă subiectul este proprie fobiei sociale. Conduitele de evitare se instalează de cele mai multe ori insidios ceea ce amână recunoașterea caracterului patologic al condiției. Dacă fobicul nu reușește să evite situația anxiogenă el o va trăi ca excesiv de penibilă. În stadiile de început ale bolii pacientul poate să aprecieze că urmările negative ale unei evitări sunt mai mari decât cele ale confruntării și poate să se forțeze să accepte o expunere. Acest comportament devine mai dificil sau chiar imposibil mai târziu ceea ce se traduce printr-o interferență marcată cu toate aspectele vieții cotidiene: 40% dintre pacienți nu se căsătoresc niciodată, nu au prieteni sau foarte puțini, pot abandona studiile în ciuda unor rezultate încurajatoare, refuză să fie avansați,

nu solicită mărituri de salariu etc. Un echilibru precar, un sentiment de jenă, ignorarea posibilităților terapeutice, efectul disuasiv al anturajului sau chiar al somaticienilor («un pic de voință») explică de ce pacienții se adresează unui profesionist la zece ani sau chiar mai mult după debutul bolii sau după apariția complicațiilor, atunci când cronicizarea și amplexarea disconfortului întunecă prognosticul și reduc eficacitatea tratamentelor. Impactul asupra calității vieții este major chiar dacă evaluarea sa este dificilă și rămâne marcată de toate problemele care grevează și studiile epidemiologice. Faptul că boala debutează precoce, la vârste la care subiectul nu realizează că ceea ce trăiește este patologic, duce la modelarea întregii vieți, la modificarea alegerilor fundamentale pe care pacientul le face înainte de a deveni adult. În aceste condiții bolnavul nu poate evalua cu ușurință alterarea calității vieții și datele culese prin studiile ECA și NCS nu sunt concludente. Mai relevante sunt cele obținute în context clinic. Scalele de dizabilitate administrate acestei populații au contribuit la identificarea aspectelor cel mai mult influențate de boală: educație, activitate școlară/profesională (chiar atunci când alegerea meseriei era conformă cu înclinațiile performanța profesională era sub posibilități), relațiile de cuplu, rețeaua de suport social, căsătoria, viață socială, vulnerabilitatea la alte boli etc. Este important de remarcat că mulți dintre cei care consultă în ambulator nu întrunesc toate ci numai unele dintre criteriile necesare pentru a se putea preciza un diagnostic, ori chiar și cei cu forme «sub prag» descriu consecințe extrem de neplăcute ale simptomelor lor fobice; apare evidentă necesitatea creării de instrumente pentru măsurarea calității vieții mai performante.

DSM-III a fost criticat pentru opțiunile restrictive legate de necesitatea prezentei stimulului fobogen specific excluzând situațiile de anxietate socială generală și de asimilarea fobiei sociale generalizate cu tulburarea de personalitate de tip evitant. DSM-III-R răspunde acestor rezerve modificând criteriul A care include «o frică persistentă **în una sau mai multe** situații», modificare reluată și de

DSM-IV care nuanțează și mai mult făcând o distincție între situațiile sociale și situațiile în care pacientul întreprinde ceva (performance situations) și totodată introduce prevederi specifice pentru copii și adolescenți la criteriile A, B și C. DSM-III-R preia criteriul B din DSM-III dar îl reformulează și îl dezvoltă în criteriile E și F. Primul adăugă suferinței (distress) care devine «marcată», interferența comportamentului evitant cu munca, activitățile și relațiile sociale obișnuite și al doilea (care va deveni criteriul C în DSM-IV) precizează că subiectul recunoaște caracterul excesiv sau irațional al fricii sale. În sfârșit DSM-III-R orientează reflecția pe marginea prezenței unor afecțiuni dar pe axa III și acceptă comorbiditatea cu axa II.

Pornind de la studiile (epidemiologice, biologice, genetice și terapeutice) generate de clasificările precedente comitetul pentru redefinirea fobiei sociale în cadrul DSM-IV condus de Schneier (Schneier, 1994) a făcut mai multe recomandări. În problema timidității experții deși constată o similitudine a simptomelor comportamentale, cognitive și somatice consideră că termenul este mult prea heterogen și ambiguu ca să-și găsească locul între criteriile pentru fobia socială. Într-un continuum al anxietății sociale timiditatea ar putea reprezenta forma mai puțin severă. Intre fobia socială și timiditate se pot identifica diferențe semnificative: evitarea însoțește fobia dar nu și timiditatea; prima interferează cu numeroase aspecte ale vieții subiectului, nu și cea de a doua; fobia are un debut mai tardiv decât timiditatea. Anxietatea de examen a fost studiată doar pe populații de elevi și studenți; rezultatele identifică răspunsuri somatice asemănătoare în cele două tulburări și o rată mare de comorbiditate. Comitetul a formulat două opțiuni: anxietatea de examen să fie recunoscută ca un exemplu de fobie socială sau menționarea unei asocieri dar fără a o include între criterii. Urmarea a fost că în criteriul E apare o mențiune vagă despre funcționarea academică a subiectului. Specialiștii nu au găsit date care să justifice modificări față de DSM-III-R în ceea ce privește relațiile dintre fobia socială și anxietatea generalizată sau personalitatea evitantă, dar sugerează clarificarea

în text a legăturii cu abuzul de substanțe și cu axa III ceea ce a dus la reformularea criteriilor G și H.

Dacă ICD-9 nu opera nici o distincție în sindromul fobic, ICD-10 introduce fobia socială dar descrierea este vagă și criteriile chiar în versiunea dedicată cercetării insuficiente. Din această cauză vom insista asupra propunerilor din DSM-IV. Pe lângă modificările față de DSM-III-R deja menționate, criteriul A reține și posibilitatea ca subiectul fobic să fie preocupat de apariția simptomelor anxioase care observate de ceilalți ar avea consecințe defavorabile sau percepute ca atare de pacient. De exemplu un subiect preocupat de mirosul dezagreabil pe care corpul său l-ar putea emana în prezența unor străini, sentiment însoțit doar de palpații, dacă întrunește celelalte criterii poate fi diagnosticat ca prezentând o fobie socială, ceea ce nici DSM-III-R și nici ICD-10 nu ar permite. Criteriul A cere ca frica să fie persistentă fără a preciza o limită de timp la adulți, dar pentru indivizii sub 18 ani o notă menționează că teama trebuie să nu se manifeste doar în relațiile cu maturii, iar criteriul F impune o durată de cel puțin șase luni. Ca urmare a mai multor studii realizate de Barlow și echipa sa, experții au modificat criteriul B admitând în DSM-IV că unii subiecți pot prezenta invariabil în anumite situații o simptomatologie similară celei întâlnite în atacurile de panică. Nota la acest criterii precizează că la copiii simptomele pot lua forma unui tremurat foarte intens, a plânsului sau a «înghețării» atunci când sunt confrunțați cu străini. Conform criteriului C subiectul (adult nu și copilul) recunoaște caracterul excesiv sau irațional al fricii. După Stein rolul acestui criteriu este să permită excluderea cazurilor în care simptomele apar în context psihotic. Ca și DSM-III-R criteriul D apreciază că situațiile fobice fie antrenează comportamente de evitare fie sunt trăite cu o anxietate intensă, DSM-IV adăugând și posibilitatea apariției suferinței (distress). Acest ultim element este menționat și în criteriul E în care este evocată interferența semnificativă pe care evitarea, anxietatea anticipatorie și suferința le pot avea cu viața obișnuită a subiectului, printre activitățile acestuia fiind menționate

și cele academice. Din nefericire criteriul rămâne la fel de vag ca și în DSM-urile anterioare și nu precizează care este nivelul de la care interferența devine ne semnificativă. Absența de claritate se răsfrânge asupra studiilor epidemiologice și poate explica diferențele de prevalență de la un studiu la altul, de la o țară la alta. Totodată ridică probleme și în studiile farmacologice în legătură cu grupurile de pacienți care beneficiază sau nu de un tratament medicamentos. Notele consacrate copiilor și adolescenților la criteriile A, B și C permit renunțarea la criteriul G din DSM-III-R și implicit la tulburarea de personalitate evitantă specifică acestora. În DSM-IV criteriul G integrează recomandările experților privind abuzul de substanțe psiho-actives și tulburările axelor II și III, ceea ce permite excluderea diagnosticului în situațiile în care simptomele anxioase sunt consecința abuzului sau a unei condiții somatice particulare. În plus clinicianul trebuie să aprecieze dacă simptomele nu corespund de fapt unei alte tulburări de pe axa I (de ex. tulburare de panică cu sau fără agorafobie, anxietate de separare, tulburare corporală dismorfică) sau de pe axa II (de ex. tulburarea de personalitate de tip schizoid). Criteriul H nu îngăduie diagnosticarea unei fobii sociale dacă obiectul anxietății subiectului privește exclusiv o boală somatică pe care acesta o prezintă. De exemplu, nu se va considera că un pacient cu boala lui Parkinson are și o fobie socială dacă se teme că va tremura în fața altora. Desigur diagnosticul este posibil dacă anxietățile privesc de exemplu incapacitatea de a spune «nu» ori frica de a spune ceva irațional.

### **SUBTIPURI ALE FOBIEI SOCIALE**

După delimitarea fobiei sociale ca un tip de tulburare anxioasă specifică, pornind de la observații clinice, numeroși autori au încercat să formuleze argumente în sprijinul existenței mai multor sub-tipuri. În funcție de numărul situațiilor fobogene pot exista forme simple sau limitate și altele generalizate. Autorii francezi separă forme primare

care privesc teama de a fi umilit în public și forme secundare caracterizate prin frica apariției unei simptomatologii anxioase în prezența altora (atunci când este vorba de un atac de panică criteriul G din DSM-IV exclude de fapt diagnosticul). Presiunea exercitată de aceste dezbateri a fost suficient de mare ca DSM-III-R să facă loc unei opțiuni: subtipul generalizat. Precizarea «cele **mai multe** situații sociale» se pretează la confuzii și lasă loc fiecăruia să o interpreteze după cum dorește. Schneier dă un exemplu: un subiect care are dificultăți în relațiile cu sexul opus; pacientul nu poate fi considerat ca aparținând subtipului generalizat pentru că nu exprimă o anxietate în **majoritatea** situațiilor, dar nici nu poate fi considerat ca având o fobie socială simplă sau non-generalizată (chiar dacă subtipul nu este menționat de DSM-IV el ni se pare implicit) pentru că anxietatea este prezentă în mai multe contexte decât la un subiect al cărui unic simptom este frica de a vorbi în public.

Stein (Stein, 1995) consideră că situațiile fobogene pot fi împărțite în situații în care subiectul întreprinde ceva (performance): mănâncă, bea, lucrează, scrie, intră într-o încăpere în care ceilalți sunt deja așezați etc. și situații care implică o interacțiune: vorbitul la telefon, stabilirea unui contact vizual cu străini, a cere informații unui străin, a se adresa unei persoane de alt sex, a restitui produse defecte magazinului din care au fost achiziționate etc. Pornind de la aceste considerații experții angajați în pregătirea DSM-IV au sugerat o clasificare cu trei subtipuri:

– tipul care implică a întreprinde ceva: subiectul trebuie să facă în prezența altora activități pe care le poate realiza fără dificultăți dacă este singur. Acest tip nu întrunește criteriile pentru a fi considerat generalizat;

– tipul interactiv limitat: stimulul fobic este restrâns la una sau două situații sociale, de exemplu a solicita o întâlnire sau a merge la petreceri;

– tipul generalizat: dacă situațiile fobice includ majoritatea situațiilor sociale.

Diverse studii au arătat că forma generalizată se deosebește de celelalte forme printr-un grad de transmisie genetică mai mare, printr-o evoluție mai puțin favorabilă și printr-o alterare marcată a calității vieții. Datele amintite constituie argumente în favoarea validității delimitării tipului generalizat. Dacă tipul generalizat a fost menținut în DSM-IV, celelalte două subtipuri nu au convins pe toți autorii DSM-IV și ele au fost menționate doar în studiile pregătitoare, urmând ca numai studii ulterioare să stabilească dacă vor fi acceptate în DSM-V.

Sub-tipul generalizat ridică probleme de diagnostic diferențial cu tulburarea de personalitate de tip evitant, o dispută care durează de decenii și pe care excluderea simultaneității diagnosticelor din DSM-III nu a rezolvat-o. DSM-IV incită la considerarea unui diagnostic de personalitate evitantă de fiecare dată când se consideră că fobia socială este de tip generalizat. Aceasta se datorează similitudinii criteriilor în ciuda unor modificări substanțiale între criteriile reținute de ultimele două ediții ale DSM. Noua definiție a personalității evitante reține pe lângă inhibiție socială și sentimente de inadecvare și existența unei sensibilități crescute atunci când subiectul este confruntat cu o evaluare negativă. Diagnosticul de personalitate evitantă impune prezența a patru din următoarele: 1. evitarea activităților care implică contacte interpersonale importante datorită fricii de critică, dezaprobare sau respingere; 2. reticență în a se relaționa cu alții dacă subiectul nu este sigur că va fi acceptat; 3. reținere în a se angaja în relații intime de teamă că va fi jenat sau ridiculizat; 4. preocupat că va fi criticat sau respins în situații sociale; 5. se simte inhibat în situații interpersonale noi din cauza unui sentiment de inadecvare; 6. se vede pe sine ca fiind nepotrivit social, lipsit de putere de atracție sau inferior celorlalți; 7. de obicei se teme să-și asume riscuri personale sau să se angajeze în activități noi pentru că s-ar putea dovedi jenante.

Diverse studii găsesc că între 30 și 90% dintre subiecții cu fobie socială generalizată prezintă un diagnostic de personalitate evitantă și între 71 și 100% dintre subiecții cu personalitate evitantă prezintă

o fobie socială generalizată. Luând în considerare această comorbiditate putem distinge în ordinea descrescătoare a frecvenței lor: subiecți cu ambele diagnostice, subiecți doar cu un diagnostic de fobie socială generalizată și foarte puțini pacienți cu o fobie socială non-generalizată și personalitate evitantă. Trecând în revistă studiile relevante Heimberg (Heimberg, 1993) consideră că sunt posibile mai multe explicații: între cele două tulburări există doar o diferență de severitate simptomatologică, criteriile diagnostice sunt insuficient de specifice și conduc la confuzii, în sfârșit cele două entități descriu în termeni diferiți o aceeași simptomatologie. Ca și în cazul atacurilor de panică cu agorafobie, unii pacienți cu fobie socială pot dezvolta comportamente de evitare. Evitarea socială poate avea atât o componentă genetică cât și să fie rezultatul expunerii la contingente particulare care au survenit în primele stadii de dezvoltare, eventual chiar unele trăsături de personalitate predispozante. În acest caz evitarea și expresia ei ar putea fi considerate simptome asociate fobiei sociale generalizate mai degrabă decât o tulburare de personalitate independentă. Pentru ca diagnosticul să fie mai nuanțat evitarea ar putea fi descrisă ca ușoară, moderată și severă.

Desigur confuzia între fobia socială generalizată și personalitate evitantă redeschide și discuția dintre susținătorii unei abordări categoriale și cei care o preferă pe cea dimensională în diagnosticul psihiatric. Ultimii propun existența unui continuum patologic, pacienții fiind evaluați numai în funcție de «pervazivitatea» evitării sociale.

## **BIOLOGIA FOBIEI SOCIALE**

Data fiind noutatea conceptului și rezistența profesiei la recunoașterea importanței sale nu este de mirare că studiile despre eritabilitatea fobiei sociale sunt rare. Într-un studiu publicat de Torgersen (Torgersen, 1990) au fost evaluate fricile legate de un context social pe care le prezentau 95 de perechi de frați gemeni. Rezultatul a evidențiat o concordantă semnificativ mai mare la frații

dizigoți decât la cei monoziigoți, deci un argument în favoarea unei transmisii genetice. Cea mai importantă cercetare de acest tip a fost realizată de Kendler (Kendler, 1992) pe un grup de 2163 de gemeni femei. Evaluarea s-a făcut folosind DIS pentru DSM-III. Fobia socială a fost diagnosticată în 11,5% din cazuri. Concordanța a fost de 24,4% pentru gemenii dizigoți și de 15,3% pentru monoziigoți. Rezultatele studiului i-au permis lui Kendler să evalueze heritabilitatea fobiei sociale la 30%.

Studiile familiale găsesc și ele în general o rată semnificativ crescută a apariției bolii la rudele pacienților comparativ cu subiecții care nu prezintă o fobie socială. Datele trebuie verificate, numărul celor incluși în studiile menționate fiind redus. Un studiu interesant a realizat Manuzza (Manuzza, 1995) urmărind să evidențieze diferențe între diversele forme de fobie socială conform criteriilor DSM-III-R. A reieșit că fobia socială a fost prezentă la 16% dintre rudele pacienților cu o formă generalizată și doar la 6% dintre rudele subiecților cu o fobie socială non-generalizată, adică aproape aceeași rată ca la sănătoși. Pe baza acestor date Manuzza formulează două concluzii: delimitarea unei forme generalizate de fobie socială este justificată și este posibil ca această formă să se transmită genetic într-o măsură mai mare.

Mai multe studii au evaluat răspunsul fiziologic instalat ca urmare a expunerii la situația anxioasă. Așa după cum putea fi prevăzut s-au înregistrat creșteri ale tensiunii arteriale, ale pulsului, ale numărului de respirații etc. Important din punct de vedere al intervențiilor psihoterapeutice a fost observația conform căreia spre deosebire de celelalte tulburări anxioase expunerea la stimulul fobogen nu antrenează o diminuare a răspunsului anxios. Este posibil ca rolul cognițiilor negative să fie determinant în fobia socială și numai restructurarea acestora să permită diminuarea simptomatologică.

Investigarea modificărilor electroencefalografice în timpul somnului nu a dus la rezultate concludente. După unii autori activitatea motorie în cursul somnului ar fi crescută.

Studiile care au folosit provocarea răspunsului anxios cu infuzie de lactat sodic și epinefrină au produs atacuri de panică la cei cu o tulburare de panică dar nu și la cei cu fobie socială. Rezultatele sunt controversate atunci când s-a folosit cafeină, bioxid de carbon și isoproterenol. Toate aceste date trebuie privite cu multă precauție datorită numărului mic de subiecți și a altor probleme metodologice.

Evaluările psihoneuroendocrine nu au revelat date semnificative; valorile cortizolului urinar și răspunsul la testul cu dexametazonă au fost similare cu cele înregistrate la voluntarii sănătoși. Un studiu care a analizat răspunsul la clonidină a sugerat existența unei disfuncții noradrenergice la pacienții cu fobie socială asemănătoare cu cea înregistrată în tulburarea de panică. Aceste rezultate au fost infirmate de datele comunicate de Tancer (Tancer citat de Stein). Tancer a analizat în plus răspunsul prolactinei la levodopa, faptul că nu s-a modificat față de normal permițându-i să infirme implicarea sistemului dopaminergic. Evaluarea cortizolului după administrarea de fenfluramină a evidențiat un răspuns crescut față de normal, ceea ce implică o disfuncție a sistemului serotoninergic, deducție susținută și de eficacitatea terapeutică a anumitor medicamente care intervin în reglarea serotoninei.

În concluzie, deși toate studiile au evidențiat modificări ale parametrilor fiziologici și mai ales o creștere a activității cardiace în situațiile sociale redutate, nu au putut fi decelate diferențe specifice față de celelalte tulburări anxioase; nu au putut fi identificați markeri biologici specifici; cu excepția serotoninei se pare că alți neurotransmițători nu sunt implicați în biochimia fobiei sociale.

## **INSTRUMENTE DE DIAGNOSTIC ȘI EVALUARE**

Instrumentele diagnostice și de evaluare au contribuit într-o măsură mai mare decât pentru alte tulburări anxioase în precizarea diagnosticului și a caracteristicilor fobiei sociale. Încă din capitolul consacrat epidemiologiei s-a putut remarca influența interviurilor

structurate. Avantajul lor este că oferă o formalizare a gândirii clinice și împiedică ignorarea simptomelor relevante mai ales la pacienții anxioși care dezvoltă conduite de evitare și care preferă să nu evoce simptomele care îi fac să sufere, observație cu atât mai adevărată în cazul celor cu fobie socială și care sunt confrunțați cu un interviu realizat de un străin, situație fobogenă prin excelență. Un avantaj major este că oferă și o imagine asupra comorbidității pentru fiecare subiect. Dacă DIS are doar o valoare istorică, cele mai folosite interviuri în SUA sunt Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID) (versiunea DSM-IV este în curs de publicare), Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Lifetime Anxiety Version (SADS-LA) și Anxiety Disorders Interview Schedule-Revised (ADIS-R), toate urmărind cu atenție orice modificare înregistrată în DSM. Dacă primele sunt destul de cunoscute, ADIS-R și-a dovedit eficacitatea în cursul cercetărilor regionale necesare elaborării DSM-IV. Este un interviu structurat elaborat de un grup de cercetători condus de DiNardo sub egida NIMH. Investigarea simptomatologică este complexă și exhaustivă permițând nu numai formularea unui diagnostic, dar oferind și informații despre factorii situaționali și cognitivi care influențează anxietatea. Administrarea necesită antrenament și durează 1-2 ore.

În sfârșit amintim CIDI care are avantajul de a genera atât diagnostice ICD-10 cât și DSM. Este un instrument care și-a dovedit utilitatea în cursul cercetărilor efectuate pentru ultima revizuire a clasificării internaționale și lansarea de versiuni naționale va contribui fără îndoială la răspândirea sa.

Numeroase instrumente psihometrice includ sub-scale pentru fobia socială sau au fost construite exclusiv pentru evaluarea acesteia. Menționăm doar câteva:

– the Fear Questionnaire (Marks și Mathews, 1979) este un chestionar cu 24 de itemi și a devenit cu timpul instrumentul standard pentru evaluarea fobiilor. Are o scală pentru fobia socială;

– the Fear Survey Schedule ( Wolpe și Lang, 1964) permite evaluarea fricilor iraționale. Conține 72 de itemi pentru care sunt permise cinci răspunsuri. Are o subscală pentru fobie socială;

– Rathus Assertiveness Schedule (Rathus, 1973) este un instrument pentru evaluarea afirmării de sine. Un comportament asertiv, conceput comportamentalist, permite subiectului să-și exprime fără anxietate gândurile, sentimentele, opiniile, să determine respectarea drepturilor sale. RAS conține 30 de afirmații pe care subiectul poate să le coteze folosind note de la -3 la +3. Deși poate fi utilizat în toate afecțiunile unde apare o diminuare a asertivității el este folosit în principal în fobia socială;

– Social Avoidance and Distress Scale (Watson și Friend, 1969) este una dintre cele mai folosite scale pentru evaluarea anxietății sociale. Are 28 de itemi la care se răspunde «adevărat/fals». SAD măsoară în principal suferința (distress) și comportamentele evitante;

– Fear of Negative Evaluation Scale (Watson și Friend, 1969) are 30 de itemi la care se răspunde «adevărat/fals». FNE măsoară în principal teama legată de posibile aprecieri negative venind din partea altora;

– Liebowitz Social Phobia Scale (Liebowitz, 1987) este o scală de 24 de itemi creată pentru a evalua toate tipurile de anxietate socială. Cotarea se face de la 0 la 3;

– Brief Social Phobia Scale (Davidson, 1991) este o scală în 11 itemi cotați de la 0 la 4. A fost creată pentru a evalua șapte situații sociale anxiogene atât din punct de vedere al fricii cât și al evitării.

Cele mai utilizate scale de evaluare a calității vieții pacienților cu fobie socială sunt:

– the Disability Profile, scală completată de clinician care măsoară opt domenii din viața cotidiană a pacientului cu care boala poate interfera; fiecare este cota de la 0 la 4;

– Liebowitz Self-Rated Disability Scale care este un auto-chestionar pe care îl completează pacientul și evaluează aceleași domenii care pot fi marcate de boală.

## MODELE

Liebowitz a numit fobia socială «tulburarea neglijată». Nimic mai potrivit dacă încercăm să identificăm un model psihanalitic al acestei suferințe. Freud considera că problemele cu care sunt confrunțați pacienții sunt expresia unor conflicte intrapsihice, persoanele înconjurătoare fiind analizate ca expresie a unei legături simbolice posibile cu incidente din prima copilărie și nu ca ființe cu caracteristici sociale intrinseci. Experiențele precoce includ lumea exterioară doar în termeni de separare sau de castrare. Socialul este exclus. Observații etologice l-au determinat pe Bowlby să afirme existența unor mecanisme primare de atașament. Primele experiențe sunt internalizate de subiect sub forma «relațiilor obiectuale», rebotezate de Horowitz «scheme interpersonale» noțiuni încă foarte îndepărtate de problematica fobicului social. Singurul model de oarecare ecou în domeniu este cel propus de Trower și Gilbert (citat de Stein). Autorii emit ipoteza existenței a două sisteme complementare de supraviețuire: sistemul de apărare și sistemul de siguranță. Într-o fobie socială primul este hiperactivat, iar cel de al doilea nu este utilizat. Hiperactivarea sistemului de apărare duce la modificări ale proceselor interpretative și atenționale cu atribuirea de caractere amenințătoare unui număr mare de stimuli neutri. Subiectul se simte agresat și adoptă atitudini ostile sau defensive față de cei din jur. Incapacitatea de a folosi sistemul de siguranță, care este o expresie a atașamentului, pentru identificarea și elaborarea de răspunsuri adecvate stimulilor favorabili duce la instalarea unui patern comportamental de evitare ceea ce accentuează și mai mult ignorarea aspectelor plăcute ale relațiilor sociale.

Comportamentalității cărora li se datorează identificarea fobiei sociale ca o entitate nosologică independentă și care au contribuit decisiv la descrierea și înțelegerea ei au fost primii care au elaborat modele explicative. Wolpe consideră că fobia socială apare ca un răspuns condiționat instalat în urma unei asocieri accidentale cu

stimulul neutru care ulterior devine fobogen. Subiectul dezvoltă conduite protective cu scopul evitării situației anxiogene sau cel puțin al diminuării anxietății, beneficiul de moment al acestor conduite împiedică o expunere firească și deci o deconținționare naturală. Succesul tratamentelor comportamentale a împiedecat un timp evaluarea lor critică. În prezent este evident că ele nu pot explica decât cazurile în care fobia socială s-a instalat traumatic, de ex. un subiect care la vârsta de trei ani nu a putut reproduce un text învățat la o serbare la care asista un public numeros poate dezvolta o tulburare anxioasă în adolescență sau ca adult tânăr în situații care presupun o posibilă evaluare exterioară.

Teoria învățării sociale (Bandura, 1977) încearcă să explice modul în care sunt deprinse comportamentele sociale prin observarea acțiunilor întreprinse de alții și prin evaluarea consecințelor propriilor acțiuni. Ideile lui Skinner asupra efectelor pe care urmări pozitive sau negative le au asupra comportamentelor (conținționare operantă) sunt extinse asupra comportamentelor sociale. Capacitățile simbolice permit însușirea comportamentelor sociale fără o traducere motorie imediată. Această distincție între achiziție și executarea propriu-zisă explică de ce fobicul poate să rețină un comportament chiar dacă este incapabil să-l reproducă. Perceperea, justificat sau nu, a propriilor capacități sociale ca fiind insuficiente definește expectația de eficacitate scăzută care caracterizează fobicul; chiar dacă subiectul realizează o performanță socială perfectă, Bandura consideră că expectația de nereușită îl va face să considere că cei din jur au fost nemulțumiți. Modelul oferă doar o explicație parțială dacă luăm în considerare studiul lui Kendler menționat mai sus a cărui concluzie era că mediul familial exercită o influență redusă în fobia socială. În sfârșit alți autori au sugerat un model al deficitului în abilități sociale. Studii empirice par să confirme existența unui deficit la acest nivel la subiecții cu fobie socială, totuși legătura de cauzalitate nu este evidentă: studiile au fost retrospective, este posibil ca abilitățile sociale să fie inhibitate anxios sau modificate prin nepracticarea lor în context

social. Pe de altă parte chiar dacă nu există un deficit obiectivabil, auto-evaluarea pe care subiectul o realizează este negativă.

Modele mai noi integrează și o componentă cognitivă. Heimberg consideră că există o predispoziție genetică pentru anxietatea socială. În condițiile în care un subiect cu această zestre genetică traversează experiențe umilitoare cu alți copii sau este expus unui mediu traumatizant: model parental de fobie socială, părinți care supraevaluează opinia altora, care propun standarde ideale, care izolează copilul de congeneri sau care prin sancțiuni repetate încurajează formarea unei imagini de sine auto-depreciative, acel subiect va dezvolta cogniții disfuncționale de tipul: contactele sociale sunt periculoase pentru respectul de sine, singurul mod în care comentariile negative pot fi evitate este de a întreprinde acțiuni perfecte și convingerea că îi lipsesc calitățile necesare pentru a emite comportamente perfecte. Cu timpul apare o anxietate anticipatorie legată de contextul social care va fi evitat ori de câte ori este posibil. Înaintea sau în timpul expunerii la stimulul anxiogen capacitatea de procesare a informațiilor se restrânge doar la ceea ce pare amenințător sau confirmă aprehensiunile subiectului copleșit de o avalanșă de gânduri de eșec și de potențiale consecințe catastrofice ale imperfecțiunilor sale. Activarea fiziologică este integrată în discurs și folosită ca o dovadă a faptului că situația este deosebită și că el nu reușește să-i faci față; ca un corolar apare și jena că ceilalți ar putea remarca simptomele anxioase somatice. Indiferent dacă reușește să realizeze ce se aștepta de la el sau nu (uneori din cauza anxietății sau a unui deficit premergător în abilitățile sociale) subiectul va hotărî că a eșuat lamentabil. Convingerea că și ceilalți gândesc la fel va fi punctul de pornire al unei escalade anxioase care se va auto-întreține.

Diverse studii au oferit date despre modificările cognitive care caracterizează fobia socială: locus de control extern, lipsa modificărilor mnezice (date controversate), existența unui deficit atențional care duce la o procesare disfuncțională a informațiilor, prezența unui număr crescut de cognițiuni sociale negative în

comparație cu alte tulburări anxioase, în unele cazuri o exprimare precipitată antrenând o hiperventilație, un stil atribuțional intern, supraestimarea dificultăților, subevaluarea performanțelor proprii (chiar în condițiile în care subiectul are un deficit real al abilităților sociale evaluarea negativă a performanțelor este disproporționată) etc. (unele din aceste studii sunt descrise în detaliu în capitolul 2). Pornind de la aceste observații ca și de la rezultatele studiilor privind biologia fobiei sociale, Clark (Clark, 1995) a propus un model integrativ folosind un cadru cognitiv. După el elementul central al suferinței îl constituie dorința subiectului de a crea o impresie favorabilă dublată de neîncrederea în propriile abilități sociale. Printr-un proces de influențare reciprocă între predispoziții înnăscute și situații de viață specifice, fobicul dezvoltă convingeri disfuncționale legate de pericol în situații sociale și de consecințele dezastruoase pe toate planurile ale eșecurilor sale. Beck consideră că de fiecare dată când subiectul este confruntat cu un stimul social sunt activate spontan schemele anxioase maladaptative (vezi și Young, 1991); Clark propune activarea unui «program anxios» adică un complex cognitiv, afectiv, somatic și comportamental probabil moștenit și care în condițiile primejdiilor primitive era adecvat, dar care cu timpul a devenit incongruent cu mediul social modern. Pe această bază se vor constitui lanțuri cauzale care se vor auto-întreține. Interpretarea simptomelor somatice și comportamentale le transformă în surse de anxietate și pericol. Preocuparea permanentă cu propriile frământări interioare face ca fobicul să selecteze doar informațiile care par să-i confirme prejudecățile și să le ignore pe cele care ar permite o evaluare corectă a realității și a resurselor. După Clark subiecții par tensionați ceea ce ar antrena mai puține semne de prietenie din partea anturajului. Elemente din construcția lui Clark par hazardate. Frecvent, deși nu au deficite ale abilităților sociale și performanța lor este adecvată și în ciuda unui comportament suportiv explicit din partea celor apropiați, fobicii se apreciază pe ei înșiși într-un mod defavorabil și evocă argumente privind nemulțumirea mediului social.

Indiferent de incapacitatea modelelor actuale de a integra toate informațiile pe care le avem despre fobia socială și de a explica toate fenomenele care o caracterizează ele au avut o contribuție esențială la crearea de metode terapeutice performante.

## **TRATAMENT**

### **A. Tratamente farmacologice**

În tratamentul fobiei sociale au fost încercate de-a lungul timpului diverse clase de medicamente cu rezultate în general mediocre.

**Betablocantele**, propranololul și atenololul, reduc unele simptome periferice dar eficacitatea lor nu a putut fi dovedită, iar efectele lor secundare nu pot fi neglijate. Unii continuă să le folosească în anxietatea de scenă. Studiile care au încercat să evalueze eficacitatea în fobia socială și în fobia socială sub-tipul care implică a întreprinde ceva, nu au dat rezultate pozitive.

**Benzodiazepinele** au uneori o eficacitate simptomatică umbră de riscul dependenței și de acela că la oprirea tratamentului simptomatologia se poate reinstala, eventual într-o formă și mai intensă. Un studiu recent respectând riguros metodologia de cercetare dar cu un număr restrâns de pacienți și fără follow-up pare să sugereze o eficacitate a clonazepamului administrat între 0,5 și 3 mg pe zi.

Primele studii sugerând beneficiul administrării **IMAO** în fobia socială au apărut încă în anii '70 dar ele erau grevate de multiple imperfecțiuni metodologice. În ultimii zece ani au apărut trei studii în dublu orb cu grup control care au dovedit contribuția fenelzinei în ameliorarea simptomatologică a pacienților în 8-12 săptămâni de tratament. S-a observat că apar frecvent efecte adverse care cu timpul diminuează beneficiul terapeutic, iar discontinuarea medicamentului duce destul de des la reapariția simptomelor. Lansarea IMAO reversibile a suscitată speranța unei eficacități sporite și prin diminuarea

efectelor secundare. Până acum studiile cu moclobemide sunt promițătoare dar ele ar trebui replicate în studii de amploare.

Diverse rapoarte clinice și studii deschise au atras atenția asupra **SSRI**, entuziasmul inițial fiind moderat de efectele secundare. Până în prezent un singur membru al clasei, paroxetina, și-a dovedit indubitabil eficacitatea în fobia socială. La sfârșitul lui 1998 o echipă coordonată de Murray Stein a publicat rezultatele unui studiu multicentric, dublu-orb, randomizat cu grup control. Studiul care s-a desfășurat în 14 orașe nord-americane a inclus 187 de subiecți cu un diagnostic DSM-IV de fobie socială. Studiul a durat 12 săptămâni și a demonstrat o ameliorare semnificativă comparativ cu placebo. S-au înregistrat puține efecte adverse și de intensitate redusă ceea ce explică o complianță bună la tratament.

## **B. Psihoterapia**

Spre deosebire de farmacoterapie, în psihoterapie o singură metodă și-a dovedit eficacitatea, cea comportamental-cognitivă. Au fost încercate mai multe abordări. Cea dintâi, desensibilizarea sistematică propusă de Wolpe implica parcurgerea a trei faze: deprinderea unei tehnici de relaxare, construirea unei ierarhii de situații anxiogene și apoi desensibilizarea propriu-zisă. Metoda a căzut în desuetudine după ce Marks a reformulat conceptul de fobie socială și a demonstrat importanța fundamentală a expunerii în rezolvarea problemicii anxioase. Diverse studii au sugerat că expunerea are un efect mai redus decât s-a părut inițial. Stopa și Clark (Stopa și Clark, 1993) susțin că fobicul este mai preocupat de propriile evaluări negative despre sine decât de ale altora și deci expunerea singură nu poate duce la modificarea gândurilor auto-depreciative. Ūst a propus însușirea tehnicilor de relaxare pentru ca fobicul să dispună de un mijloc de a face față eficient atunci când este expus situației anxiogene. Pacienții sunt învățați să recunoască precoce semnele somatice ale anxietății și să aplice tehnicile învățate înainte ca întregul

tablou simptomatologic să se instaleze. Prin exercițiu subiectul ajunge să se relaxeze în 20-30 de secunde. Ultima etapă a tratamentului constă în menținerea stării de relaxare în cursul expunerii în vivo. Rezultatele au fost controversate.

Multă vreme s-a considerat că fobia socială era consecința unui deficit în abilitățile sociale. Unele studii afirmă că deficitul ar apărea doar la subiecții cu personalitate evitantă. Competența socială implică în mare trei aspecte principale: abilități expresive, receptive și conversaționale. Primele reunesc comportamente verbale (formă, conținut, structură, număr de cuvinte etc.), comportamente paraverbale (voce, ton, fluentă) și comportamente nonverbale (contact vizual, mimică, pantomimă, distanță, ș.a.). Abilitățile receptive se referă la atenție, exprimarea empatiei, perceperea emoțiilor, etc. Abilitățile conversaționale descriu capacitatea de a iniția, menține și încheia un schimb verbal. Au fost realizate și testate programe de însușire a abilităților sociale în diverse situații: negocierea unui conflict, exprimarea sau acceptarea unui compliment, a spune nu, etc. Tehnicile erau prezentate de terapeuți și apoi prin modelare, repetiție comportamentală și joc de rol însușite de pacienți. Metoda pare să fi dat rezultate mai ales cu cei ale căror abilități sociale erau în mod real deficitare și nu doar auto-devaluate de subiect și în măsura în care pacienții le exersau în situațiile cotidiene. Este greu de apreciat care este componenta careia i se datorează ameliorarea: însușirea abilităților sau expunerea.

În prezent au fost realizate programe complexe de reabilitare a pacienților fobici asociind expunerea în vitro și în vivo cu restructurarea cognitivă. TCC poate fi aplicată individual sau în grup. Grupul oferă avantajul unui loc relativ securizant în care comportamentele asertive pot fi testate înainte de a fi practicate într-un context social natural; studiile comparative arată o eficacitate similară dacă tehnicile sunt aplicate individual sau în grup. După o analiză funcțională temeinică în care s-au folosit și instrumente de evaluare

și după ce subiectul a fost deprins să se monitorizeze și să se auto-evalueze, i se prezintă paradigma cognitivă într-un limbaj accesibil care să îi permită să formuleze o ipoteză asupra propriului caz. Această ipoteză va fi verificată în cadrul a ceea ce Beck numește «the collaborative empiricism» și apoi supusă testului realității. După ce subiectul se obișnuiește să repereze gândurile disfuncționale spontane și erorile logice, va fi incitat să participe la punerea în scenă a situațiilor cu care s-a confruntat în cursul săptămânii precedente sau care i se par că interferă în maniera cea mai disruptivă cu viața sa zilnică. În cursul acestor expuneri în vitro pacientul identifică cognițiunile disfuncționale. Restructurarea cognitivă permite dezvoltarea de alternative mai puțin maladaptative. Urmează verificarea aderenței la noile cogniții care se realizează prin expunere în vivo. În ședința următoare sunt abordate dificultățile întâmpinate de pacient în reproducerea comportamentului însușit. Periodic sunt administrate scalele folosite pentru stabilirea liniei de bază. Mărimea ideală a grupului este de șase membri; ședințele în număr de 10-12 sunt săptămânale și durează 2-2 ½ ore.

Mai multe studii au evidențiat eficacitatea metodei și faptul că ameliorarea simptomatologică se menține și la cinci ani după tratament.

Problema alegerii tratamentului rămâne controversată. Există pacienți care refuză medicamente sau căroro starea somatică nu le îngăduie să le folosească, pentru aceștia singura soluție o reprezintă psihoterapia. Alți pacienți nu pot sau nu doresc să se implice într-o relație atât de particulară ca cea care se creează de-a lungul unei psihoterapii și deci vor putea beneficia doar de un tratament farmacologic. Asocierea celor două tipuri de intervenții este justificată în lumina studiilor care par să arate că medicamentele aduc un beneficiu rapid, în timp ce efectul psihoterapiei se instalează mai lent dar contribuie la evitarea recăderilor (Dick, 1996).

## CONCLUZII

Fobia socială este paradigmatică pentru evoluția impresionantă a psihiatriei în ultimele decenii: o simptomatologie ignorată căreia i se dă un nume în anii '70 și căreia într-un timp foarte scurt i se descriu răspândirea, etiologia, subtipurile, comorbiditatea, evoluția, tratamentul. Rapiditatea cu care toate acestea s-au petrecut sub ochii noștri explică poate reticența care face ca puțini dintre pacienții care solicită îngrijiri să fie evaluați și din acest punct de vedere. Este de așteptat ca anii ce vin să clarifice multe dintre întrebările care persistă privind genetica, biochimia și comorbiditatea fobiei sociale.

## BIBLIOGRAFIE

1. Casper, J.L.: Biographie d'une idée fixe. Arch. Neurol. 1902, 8, 270-287.
2. Davidson, J.R.T., Hughes, D.C., George, L.K., Blazer, D.G.: *The Boundary of Social Phobia*. Arch.Gen.Psychiatry, 1996, 51, 12, 975-983.
3. Dick, R. van: *Non-drug Treatment for Social Phobia*. Int. Clin. Psychopharmacology, 1996, 11 (suppl. 3), 65-70.
4. Hinton IV, L., Kleinman, A.: Cultural issues and international psychiatric diagnosis: Int. Rev.Psychiatry, 1993, 1, 111-129.
5. Heimberg, R.G., Holt, C.S., Schneier, F.R., Spitzer, R.L., Liebowitz, M.R.: *The Issue of Subtypes in the Diagnosis of Social Phobia*. J. Anx. Disorders, 1993, 7, 249-269.
6. Heimberg, R.G.: *Social Phobia, Avoidant Personality Disorder and the Multiaxial Conceptualization of Interpersonal Anxiety*. În ed. Salkovskis, P.M.: *Trends in Cognitive and Behavioural Therapies*. Wiley, 1996, 43-61.
7. Janet, P.: *Les obsessions et la psychasténie*. 1903, Alcan, Paris.

8. Kendler, K.S., Neale, M.C., Kessler, R.C., Heath, A.C., Eaves, J.L.: *The Genetic Epidemiology of Phobias in Women: the Interrelations of Agoraphobia, Social Phobia, Situational Phobia, and Simple Phobia*. Arch. Gen. Psychiatry, 1992, 49, 273-281.
9. Leary, M.R., Britt, T.W., Cutlip II, W.D., Templeton, J.L.: *Social Blushing*. Psychol. Bull. 1992, 112, 3, 446-460.
10. Manuzza, S., Schneier, F.R., Chapman, T.F., Liebowitz, M.R., Klein, D.F., Fyer, A.J.: *Generalized Social Phobia: Reliability and Validity*. Arch.Gen.psychiatry, 1995, 52, 230-237.
11. Marks, I.M.: *Fears, Phobias, and Rituals. Panic, Anxiety, and Their Disorders*. 1987, Oxford University Press, New York, Oxford.
12. Marks, I.M.: *Advances in Behavioral-Cognitive Therapy of Social Phobia*. J.Clin.Psychiatry, 1992, 56 (suppl.5), 25-31.
13. Monte, C.F.: *Beneath the Mask. An Introduction to Theories of Personality*. 1991, Harcourt Brace Jovanovich College Publishers. Philadelphia.
14. Montgomery, S.A., Bakish, D., Buller, R., Gjerris, A., Katschnig, H., Lecrubier, Y., Lepine, J.-P., Mauri, M., Cameron, A., Cassano, A., Costa e Silva, J., den Boer, J.A., Freeman, C., von Knorring, L., Loo, H., Nutt, D., Rosenberg, R.: *ECNP Position Paper on Social Phobia*. European Neuropsychopharmacology, 1996, 6, 77-83.
15. Myerson, A.: *The Social Anxiety Neurosis-its Possible Relationship to Schizophrenia*. Am.J.Psychiatry, 1944, 101, 149-156.
16. Pélișolo, A., Lépine, J.-P.: *Les phobies sociales: perspectives historiques et conceptuelles*. L'Encéphale, 1995, XXI, 15-24.
17. Stopa, L., Clark, D.M.: *Cognitive Processes in Social Phobia*. Behav.Res.Ther. 1993, 31, 3, 255-267.
18. Schneier, F.R., Johnson, J., Hornig, C.D., Liebowitz, M.R., Weissman, M.M.: *Social Phobia. Comorbidity and Morbidity in an Epidemiologic Sample*. Arch.Gen.Psychiatry, 1992, 49, 4, 282-288.

19. Stein, M.B., Walker, J.R., Forde, D.R.: *Setting Diagnostic Thresholds for Social Phobia: Considerations from a Community Survey of Social Anxiety*. Am.J.Psychiatry, 1994, 151, 3, 408-412.
20. Stein, M.B., Walker, J.R., Forde, D.R.: *Public-Speaking Fears in a Community Sample*. Arch.Gen. Psychiatry, 1996, 53, 2, 169-174.
21. Takahashi, T.: *Social Phobia Syndrome in Japan*. Compr. Psy, 1989, 30, 1, 45-52.
22. Teodorescu, R., Andreescu, C.: *Asocieri medicamentoase într-un spital psihiatric din București*. Comunicare prezentată la Congresul Mondial de Psihiatrie, Madrid, 1996.
23. Torgersen, S.: *Comorbidity of Major Depression and Anxiety Disorders in Twin Pairs*. Am.J. Psychiatry, 1990, 147, 633-638.
24. Wacker, H.R., Müllejans, R., Klein, K.H., Battegay, R.: *Identification of Cases of Anxiety Disorders and Affective Disorders in the Community According to ICD-10 and DSM-III-R by Using the Composite International Diagnostic Interview (CIDI)*. Int.J.Methods Psychiatry Res., 1992, 2, 91-100.

# TRATAMENTUL FARMACOLOGIC AL ANXIETĂȚII

Dr. Lucian C. Alexandrescu

**Notă:** Dată fiind varietatea deosebită a producătorilor și denumirilor comerciale ale medicamentelor psihotrope accesibile în prezent în România, nu vom folosi decât Denumirile Comune Internaționale (DCI) ale medicamentelor menționate în acest capitol. Pentru denumirile comerciale și detaliile de condiționare farmaceutică ale produselor (cale de administrare, cantitate de substanță activă pe tabletă/fiolă, număr de tablete/fiole per flacon etc), cititorul este rugat să consulte lucrările naționale de referință, cum ar fi Agenda Medicală©, și/sau informațiile de prescriere ale firmelor producătoare. De asemenea, prezența sau absența unor produse în acest capitol nu constituie în nici un fel o apreciere asupra calităților/utilității lor clinice.

## INTRODUCERE

Cea mai importantă chestiune de principiu în domeniul terapiei farmacologice a anxietății este „Când trebuie să tratăm anxietatea?”. Am putea da cel puțin trei răspunsuri simple:

1. Atunci când este primară (dacă anxietatea, mai mult sau mai puțin intensă, este secundară unei boli, condiții, administrării unor produse anxiogene etc, este preferabil să tratăm/înlăturăm cauza ei; dar cauza poate să nu fie întotdeauna influențabilă, sau timpul necesar tratamentului poate fi prea îndelungat).

2. Atunci când este patologică (dar anxietatea poate, cel puțin tranzitoriu, să fie intensă fără ca, din punct de vedere clinic, situația persoanei respective să poată fi încadrată nosologic cu certitudine într-una sau alta din rubricile diagnostice ale sistemelor curente).

3. Când impietează asupra „funcționării” persoanei, asupra performanțelor comportamentale (este bine cunoscut faptul că între performanță și nivelul anxietății există o relație exprimată grafic printr-o curbă de forma unui U răsturnat: la niveluri nule sau mici ale anxietății performanța este redusă – datorită dezinteresului, neimplicării etc; la niveluri medii performanța atinge valori optime, prin efectul psiho-comportamental activator, „mobilizator”, al anxietății; la niveluri ale anxietății care depășesc anumite limite cu specificitate individuală, performanța scade, chiar până la zero – omul respectiv „îngheață de frică” sau, oricum, acționează timorat, ezitant, eronat sau în mod prea agitat, dezordonat).

Acestor trei situații li se mai adaugă una evidentă pentru medicul psihiatru: anxietatea ar trebui tratată dacă pacientul suferă de o tulburare anxioasă diagnosticabilă, incluzând: tulburarea prin anxietate generalizată, prin panică (atacurile de panică), tulburările fobice (inclusiv fobiile sociale), cele obsesiv-compulsive și tulburarea de stres posttraumatic. În sfârșit, o altă eventualitate este aceea în care pacientul însuși solicită tratament anxiolitic, considerând inacceptabilă suferința subiectivă pe care i-o produce anxietatea. Uneori (destul de rar), aceasta se întâmplă chiar în cazuri în care, din punctul de vedere al medicului, sindromul anxios respectiv nu este suficient de intens pentru a justifica terapie specifică.

Dacă Epictet (sec. II d.C.) afirma că anxietatea este „nu o frică de boală, durere sau moarte, ci o frică de frică” și continua „ceea ce îngrijorează omul și îl deosebește de animale nu sunt lucrurile ca atare, ci părerile și fanteziile sale despre lucruri”, în 1980 Lewis (citată de Cassano, 1983) dă următoarea definiție operațională a anxietății: stare emoțională neplăcută, cu o calitate subiectivă de frică sau de o

altă emoție înrudită cu aceasta, direcționată spre viitor și care apare fie în absența unui pericol recunoscut, fie în fața unui pericol disproportionat față de emoția căreia pare să îi fi dat naștere. Se însoțește și de disconfort somatic subiectiv și de tulburări somatice obiective (tahicardie, transpirații, tremor etc).

În numeroase situații clinice poate fi utilă distincția între câteva tipuri principale de anxietate:

- anxietatea stare, legată de o anumită situație cu durată limitată în timp;

- anxietatea trăsătură, a „veșnicilor îngrijorați”, manifestare relativ constantă, puțin dependentă de circumstanțele de mediu, a unei predispoziții durabile a personalității;

- anxietatea (liber) flotantă, denumită acum anxietate generalizată, de natură difuză – cu adevărat „teamă fără obiect” – și cu fluctuații relativ reduse în timp;

- anxietatea fobică sau „concentrică”, în care există un obiect al fricii (anumiți stimuli sau situații fobice, inclusiv de natură „socială”, de interacțiune umană), dar pericolul reprezentat de stimulul fobic este considerat practic nesemnificativ de către cei care nu suferă de fobia în cauză;

- atacurile de panică, reprezentând crize anxioase extreme, care apar fără vreo legătură evidentă cu un stimul din mediu, de manieră „endogenă”;

- anxietatea anticipativă (față de un eveniment viitor a cărui producere este certă, de exemplu – un examen sau un interviu pentru o slujbă), în care obiectul fricii se referă de fapt la necunoscut sau nereușită, la ceea ce ar putea „merge prost”; de asemenea, anxietatea anticipativă premerge unor evenimente iminente obiectiv neplăcute (cum ar fi confruntarea unei persoane ostile sau a unei alte situații dificile).

Toate aceste forme de anxietate nu se exclud reciproc.

## MEDICAȚIA ANXIOLITICĂ

Există o serie de compuși (medicamentoși sau nu) care exercită efecte asupra anxietății (vezi și Janke și Netter, 1983).

### **Cu efect (primar sau secundar) de inducere/accentuare a anxietății):**

**Simpatomimetice** (adrenalina, orciprenalina); adrenalina este principalul neurotransmițător al stresului și, în cadrul unui răspuns de stres, anxietatea este principalul semnal al iminenței unui pericol. Adrenalina pregătește organismul pentru răspunsul „*fight or flight*” (luptă sau fugi, confruntă sau evită), dar nu întotdeauna stresorii vieții sunt stimuli prezenți, concreți, față de care răspunsurile potrivite sunt cele fizice. Așa cum se spune însă chiar și în limbajul curent, „adrenalina se varsă” totuși, iar efectele ei periferice (similare până la identitate cu simptomele somatice ale anxietății) sunt interpretate de subiect, pe plan psihic, drept anxietate, datorită tendinței de atribuire pe care o posedă oamenii.

**Psihostimulante** (amfetaminele, metilfenidatul): chiar dacă cresc (relativ) capacitatea de efort intelectual și scad nevoia de somn, aceste substanțe (droguri) induc anxietate.

**Antidepresivele activatoare** (nortriptilină, protriptilină, desipramină, clomipramină, destul de frecvent inhibitorii selectivi ai serotoninei – SSRI) au, la o anumită proporție a pacienților, proprietăți anxiogene pe termen scurt, în special dacă dozele inițiale sunt prea mari sau dozajul este crescut intempestiv. O situație destul de asemănătoare se întâlnește și în cazul substanțelor **neuroleptice activatoare sau incisive** (tioproperazină, flufenazină) care, de multe ori, necesită asocierea, eventual temporară, cu un neuroleptic sedativ. În cazul neurolepticelor este posibilă confundarea unor fenomene extrapiramidale destul de frecvente (akatzie, tasikinezie) cu anxietatea.

**Drogurile psihodisleptice (psihotomimetice)**, cum ar fi LSD sau psilocibina, care pot fi anxiogene în funcție de conținutul

halucinațiilor pe care le induc și/sau prin caracterul reacției persoanei respective la apariția unor tulburări majore de percepție. În unele cazuri, reacțiile respective pot atinge intensitatea intoxicațiilor idiosincratice (*bad trips, mauvais voyage*), în care intensitatea anxietății și reacția față de halucinații pot conduce la tulburări comportamentale majore.

Alte substanțe cu proprietăți anxiogene includ catecolaminele, hormonii corticoizi, ACTH-ul, hormonii tiroidieni.

### **Cu efect (primar sau secundar) de diminuare a anxietății:**

**Simpaticoliticele beta-adrenergice (beta-blocantele)**, propranololul și altele. Acestea preîntâmpină simptomatologia periferică a anxietății (tahicardie etc). Se presupune că, simțindu-se „liniștit” somatic, anxietatea psihică a subiectului va descrește și ea. În principiu, beta-blocantele pot fi utile în tracul excesiv al actorilor sau al vorbitorilor în public, la pacienții cu fobie socială, precum și în alte cazuri în care este necesară anxioliză fără nici o sedare sau afectare a performanțelor intelectuale (beta-blocantele nu trec bariera hemato-encefalică, neexercitând efecte cerebrale directe).

**Antihistaminicele** (în general cele mai vechi – prometazina, hidroxizinul) au efecte (secundare) anxiolitice/sedative și hipnoinductoare utile uneori la pacienții psihiatrici.

**Sedativele și hipnoticele** (alcool, barbiturice, analgezicele centrale). Acestea produc anxioliză în urma puternicului efect sedativ-central pe care îl posedă. Sedarea afectează performanțele psihomotorii și este, în general, puțin dependentă de circumstanțele externe (alcoolul sau hipnoticele barbiturice își fac efectul indiferent de situația în care se găsește persoana/pacientul). Pe de altă parte, componenta euforizantă a efectului alcoolului face din acesta substanța cea mai folosită ca automedicație anxiolitică/sedativă, antidepresivă, uneori hipnoinductoare („păhărelul de seară”).

Prin analogie cu substanțele anxiogene, **antidepresivele și neurolepticele sedative** au proprietăți anxiolitice utile clinic

(amitriptilina, doxepina, sau levomepromazina, propericiazina, clorpromazina): antidepresivele sedative nu necesită asocierea cu un tranchilizant, iar neurolepticele sedative se asociază adesea (complementar sau în scop corector) cu neurolepticele incisive sau activatoare. Pe de altă parte, administrarea vesperală a antidepresivelor sau neurolepticelor sedative facilitează instalarea somnului, până la a elimina necesitatea prescrierii unui medicament hipnoinductor aparte.

**Tranchilizantele** de tip benzodiazepinic sau de alte tipuri reprezintă principala categorie de medicamente anxiolitice.

Afirmațiile de mai sus nu au un caracter absolut. Antidepresivele și neurolepticele „anxiogene” nu au astfel de efecte secundare la unii bolnavi, sau aceste efecte sunt puțin semnificative clinic. Pe parcursul tratamentului, în unele cazuri, ele pot diminua până la dispariție anxietatea pacientului, fără să mai fie necesară asocierea unui tranchilizant (sau neuroleptic sedativ). Pe de altă parte, la unii pacienți cu patologie anxioasă unii psihiatri preferă să prescrie nu un tranchilizant, ci doze mici dintr-un neuroleptic, în general sedativ (10-30 mg/zi de tioridazin, 4-12 mg/zi levomepromazină, sau mici doze de propericiazină, zuclopentixol, sau de haloperidol, care este un neuroleptic polivalent). Acest lucru prezintă cel puțin două dezavantaje: efecte secundare (în special anticolinergice) mai mari decât acelea ale unui tranchilizant și potențiala expunere a pacientului la o doză cumulativă totală de neuroleptice mai mare (conducând la un risc mai mare de diskinezie tardivă). Incidența accidentelor mai severe (leucopenie, sindrom neuroleptic malign) nu pare să constituie o problemă practică majoră la astfel de doze, dar nici nu poate fi complet neglijată. O altă posibilă „complicație” a tratamentului poate proveni din faptul că, după citirea prospectului medicamentului, bolnavul poate să creadă că i se ascunde adevărul și că suferă de o boală mult mai gravă decât în realitate („psihoză”, schizofrenie etc), fiind necesare explicații corespunzătoare înaintea instituirii tratamentului. Singurul avantaj important, chiar esențial în unele

cazuri, al prescrierii neurolepticelor în doze mici, „tranchilizante“, ar fi riscul practic nul de dependență fizică (cea psihologică rămânând însă, în continuare, o posibilitate; totuși, anxioliza realizată de dozele mici de neuroleptice sedative nu are o componentă euforizantă, nefiind percepută favorabil de bolnav decât în mod relativ, în comparație cu starea premergătoare tratamentului). Pe de altă parte, există impresia că efectele neurolepticelor în doze mici sunt expuse unei variabilități interindividuale mai mici decât efectele multor tranchilizante, putându-se conta, deci, pe o acțiune clinică mai sigură.

### **BENZODIAZEPINELE**

Tranchilizantele benzodiazepinice constituie, de departe, grupa de medicamente anxiolitice prin excelență. Acest lucru se datorează atât eficienței, cât și bunei lor toleranțe în doze uzuale și în supradozaj (index terapeutic mare). Efectele secundare și potențialul de abuz ale benzodiazepinelor sunt cu mult mai mici decât cele ale altor sedative-hipnotice (barbituricele sau tranchilizantele nebarbiturice de tipul meproamatului). Anual, medicii de toate specialitățile din toată lumea eliberează sute de milioane de prescripții de benzodiazepine.

Unele sau altele din produsele benzodiazepinice au indicații extrapsihiatrice (în preanestezie, anestezia generală, sedarea intraoperatorie cu menținerea conștienței pacientului, pentru miorelaxare înaintea unor proceduri exploratorii, ca anticonvulsivante).

Din punctul de vedere al denumirilor folosite pentru tranchilizantele benzodiazepinice se mai pot menționa cele de agenți antianxioși sau anxiolitice. Denumirile de „tranchilizante minore“ (benzodiazepinele) și „majore“ (neurolepticele) ar trebui proscrie, deoarece nu introduc decât confuzie, cu atât mai mult cu cât, relativ recent, au apărut și „agenții antipsihotici atipici“ (cum ar fi clozapina, risperidonul și olanzapina), care nu mai au nimic comun cu

„tranchilizantele“ și care **nu** au proprietăți anxiolitice dacă se administrează în doze mici (ca neurolepticele sedative).

Potrivit autorilor americani (vezi Kaplan și Sadock, 1996, p. 49), benzodiazepinele (clasificate uneori și ca sedative-hipnotice) au trei tipuri de acțiuni: acțiune hipnoinductoare (de facilitare a instalării și menținerii somnului), în doze mari; acțiune anxiolitică (de diminuare a anxietății patologice), în doze medii; și acțiune sedativă (de reducere a activității diurne, moderare a agitației și, în general, de liniștire a pacientului), în doze mici.

Totuși, alți autori, în special europeni, fără a contesta efectul hipnoinductor al dozelor mari de benzodiazepine, consideră că anxioliza este prezentă atât la dozele mici, cât și la cele medii (în mod proporțional cu doza), în timp ce sedarea (care înseamnă mai mult decât anxioliza și conduce la afectarea performanțelor, în primul rând motorii dar și intelectuale) este un efect care poate deveni nedorit și care crește o dată cu creșterea dozelor, dar se manifestă mai intens (începând de la doze mai mici) pentru unele produse benzodiazepinice în comparație cu altele. În tabelul următor (Pöldinger, 1983), o serie de benzodiazepine sunt listate în ordinea descreșterii acțiunii hipnotice și sedative (rangul 1 semnificând maximul) și a creșterii acțiunii anxiolitice propriu-zise (rangul 16 semnificând efectul anxiolitic maxim).

1. Flunitrazepam
2. Flurazepam
3. Triazolam
4. Lormetazepam
5. Nitrazepam
6. Temazepam
7. Diazepam
8. Clorazepat
9. Lorazepam
10. Prazepam

11. Oxazepam
12. Bromazepam
13. Clordiazepoxid
14. Camazepam
15. Clobazam
16. Medazepam

### **Mecanism de acțiune**

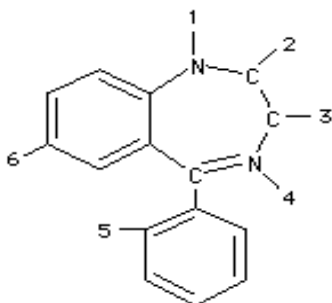
Toate benzodiazepinele au afinitate specifică pentru situri receptoare asociate cu siturile de legare ale acidului gama-amino-butaric (GABA) și cu canalele de clor (Kaplan și Sadock, 1996, p 52). Ele produc creșterea afinității receptorilor GABA-ergici pentru GABA și, prin aceasta, creșterea influxului neuronal de ioni de clor, cu consecințe membranare depolarizatoare.

În SNC există două tipuri de receptori benzodiazepinici:  $BZ_1$  (sau  $\omega_1$ ) și  $BZ_2$  ( $\omega_2$ ). Se consideră că primii sunt implicați în medierea producerii somnului, în timp ce receptorii  $BZ_2$  ar avea legătură cu cogniția, memoria și controlul motricității. Benzodiazepinele cu afinitate relativă superioară pentru receptorii  $BZ_1$ , cum ar fi quazepamul și halazepamul, ar putea induce, în consecință, mai puține efecte adverse de tip amnezic și o mai redusă afectare a performanțelor cognitive.

Faptul că toate benzodiazepinele au același mecanism de acțiune face lipsită de logică prescrierea a două sau mai multe preparate de acest tip la același bolnav. Se poate prescrie însă un tranchilizant benzodiazepinic în cursul zilei, în asociere cu un hipnoinductor benzodiazepinic seara la culcare.

### **Clasificarea benzodiazepinelor**

Formula structurală generică a nucleului benzodiazepinic este următoarea:



Este vorba despre un ciclu benzenic alipit unui heptaciclu diazepinic. De asemenea, toate benzodiazepinele importante din punct de vedere clinic posedă și un al doilea ciclu benzenic (atașat în poziția 5 a ciclului diazepinic).

În funcție de substituirile de pe atomii numerotați (1-6), benzodiazepinele se clasifică în: 2-ceto-benzodiazepine (grup

cetonic în poziția 2), 3-hidroxi-benzodiazepine (grup hidroxi în poziția 3), și triazolo-benzodiazepine (cicluri triazolo în pozițiile 1 și 2). Câteva exemple din fiecare grupă (Schatzberg și Cole, 1991): **2-ceto-benzodiazepine:** clordiazepoxid, diazepam, prazepam, clorazepat, halazepam, flurazepam; **3-hidroxi-benzodiazepine:** oxazepam, lorazepam, temazepam; **triazolo-benzodiazepine:** alprazolam, adinazolam, triazolam, estazolam. În afara acestor trei grupe principale există alte trei, care nu includ, încă, numere mari de produse: **imidazo-benzodiazepine** (midazolam), **nitro-benzodiazepine** (clonazepam) și **2-tionă-benzodiazepine** (quazepam).

În general, ca și în cazul altor psihotrope (cum ar fi neurolepticele), prezența în molecula benzodiazepinelor a substituirilor cu unul sau mai mulți atomi de halogeni – clor, brom, fluor (iodul nu este tolerat de unii pacienți) – conduce la intensificarea acțiunii medicamentului respectiv.

În lucrarea *Psychotropics 97/98* (De Prins, 1997) se includ 62 de benzodiazepine (inclusiv unele în curs de cercetare/dezvoltare), pe lângă alte zeci și zeci de produse care nu se încadrează în grupele descrise mai sus și/sau au efecte „atipice” (se pare că și în cazul benzodiazepinelor începe să își facă loc adjectivul „atipic”...). Este

iluzoriu să ne imaginăm că un medic, orice pregătire ar avea, ar putea folosi în practică măcar jumătate din benzodiazepinele despre care apar publicații în literatura de specialitate. Majoritatea psihiatrilor probabil că nu prescriu în mod curent mai mult de maximum 8–10 produse, chiar dacă pot încerca mai multe. De altfel, se poate spune că între substanțele din grupul benzodiazepinelor există mai multe asemănări decât deosebiri. Efectul caracteristic al medicamentelor din acest grup, tranchilizarea, este același pentru toate benzodiazepinele (cu o mențiune specială în privința alprazolamului, asupra căruia vom reveni). Componentele acestui efect (dependente de doză dar, într-o anumită măsură, și de unele proprietăți intrinseci ale substanțelor) rămân, în toate cazurile, hipnoinducția, sedarea și anxioliza.

Diferențele dintre benzodiazepine se datorează diferențelor farmacologice și farmacokinetice dintre ele: absorbție și distribuție (în administrare orală și injectabilă), metabolizare și metaboliți, perioadă de semiviață plasmatică (timpul în care nivelul plasmatic al unui medicament scade la jumătate din valoarea inițială). Caracteristicile clinice care derivă din proprietățile de mai sus sunt viteza de manifestare a efectului clinic, durata acestui efect, eventualele fenomene de cumulare sau sevraj (la întreruperea abruptă a tratamentului).

### **Absorbția**

Absorbția gastrică a tuturor benzodiazepinelor este foarte bună, aproape integrală, dar viteza cu care se realizează diferă de la un produs la altul. Astfel, deși clorazepatul este mai întâi transformat în desmetildiazepam și abia ulterior preluat din tractul gastro-intestinal, viteza sa de absorbție este mare. Administrarea concomitentă a antiacidelor (alcaline) și a alimentelor descrește absorbția gastrică a benzodiazepinelor.

Rata rapidă de absorbție este caracteristică următoarelor benzodiazepine: clonazepam, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam; următoarele benzodiazepine se absorb lent: oxazepam, prazepam, în timp ce alprazolamul, clordiazepoxidul, halazepamul, lorazepamul (administrat oral) și temazepamul ocupă o poziție intermediară.

Administrarea injectabilă se asociază cu absorbție rapidă și certă numai în cazul lorazepamului, deși și alte benzodiazepine (inclusiv diazepamul) sunt condiționate în forme injectabile. După administrarea injectabilă (dar uneori și după cea orală) se poate produce un al doilea vârf al concentrației plasmatică a medicamentului, la 6-12 ore după cel inițial, datorat eliminării prin bilă și reabsorbției, în tractul gastro-intestinal, a unor metaboliți activi sau a unor cantități din medicamentul administrat inițial, dar încă nedezactivat hepatic. Acest fenomen poate prezenta importanță specială în anesteziologie.

Administrarea intravenoasă a benzodiazepinelor în clinica psihiatrică este riscantă și, în cazurile marilor agitații psihomotorii, în care ar fi putea indicată din punct de vedere teoretic, este greu de realizat practic.

## Distribuția

Viteza instalării efectului clinic util al benzodiazepinelor depinde de viteza cu care ele ajung nu în sânge, ci la locul lor de acțiune – în creier. Produsele mai lipofile (mai liposolubile) realizează acest lucru mai rapid, dar și efectul lor încetează mai repede, datorită faptului că ele se distribuie (se diluează) ușor prin difuziune și în alte constituente lipidice ale corpului (fenomen mai evident la pacienții cu obezitate și, într-o măsură mai limitată, la femei). Produsele mai puțin lipofile (mai hidrofile), cum ar fi lorazepamul, au un debut mai lent al acțiunii (în special dacă sunt administrate *per os*), dar efectul obținut este mai persistent. În general, proprietățile lipo- sau hidrofile ale unei

benzodiazepine pot determina în mai mare măsură decât alte proprietăți (viteză de absorbție, semiviață plasmatică etc) viteza de instalare și durata utilă clinic a acțiunii lor.

Benzodiazepinele cu viteză mare de instalare a efectului clinic (în administrare intramusculară – gluteală sau deltoidiană), în primul rând lorazepamul, tind să înlocuiască neurolepticele ca medicamente de elecție pentru intervenția de urgență în cazurile de agitație psihomotorie (psihotică sau ca urmare a consumului de droguri – cu excepția amfetaminelor). De asemenea, benzodiazepinele injectabile se folosesc și în cazurile de stupor catatonc sau depresiv și în intervențiile asistate medicamentos.

### **Metabolizarea**

Benzodiazepinele 2-ceto sunt metabolizate hepatic prin oxidare, care este un proces relativ lent și presupune un grad relativ ridicat de integritate a funcțiilor hepatice. Mai mult, unele 2-ceto-benzodiazepine (clorazepat, prazepam) sunt inactivate ca atare, constituind prodruguri, precursori ai unor metaboliți activi. Unul dintre aceștia este desmetildiazepamul, a cărui semiviață plasmatică este de 60 de ore. La rândul său, desmetildiazepamul este metabolizat în continuare în oxazepam (cu semiviață de 9 ore).

Triazolo-benzodiazepinele se metabolizează hepatic tot prin oxidare. Totuși, metaboliții lor activi au o semiviață sensibil mai scurtă decât cei ai 2-ceto-benzodiazepinelor, astfel că triazolo-benzodiazepinele au efecte de durată cel mult medie.

Metabolizarea hepatică prin oxidare poate fi afectată (încetinită) de administrarea concomitentă a altor medicamente (cimetidină, propranolol, disulfiram, eritromicină, fluoxetină, izoniazidă, cloramfenicol, propoxifen, allopurinol, estrogeni – din compunerea anticoncepționalelor, antidepressive triciclice, alcool – în administrare acută), prin competiție pentru enzimele microsomale, cu creșterea nivelurilor plasmatică ale benzodiazepinelor respective.

Benzodiazepinele metabolizate hepatic prin glucurono-conjugare (lorazepam, oxazepam, temazepam, vezi mai jos) nu sunt afectate sau sunt afectate nesemnificativ din punct de vedere clinic de aceste interacțiuni medicamentoase. Administrarea alprazolamului sau triazolamului în asociere cu medicamente care inhibă izoenzima citocrom P450III A4 (Kaplan și Sadock – 1996 citează nefazodonul, fluvoxamina și eritromicina) duce la creșterea nivelurilor plasmatiche ale benzodiazepinelor respective.

Pe de altă parte, metabolismul benzodiazepinelor poate fi crescut la fumători, sub tratament cu rifampicină, carbamazepină și în etilismul cronic, iar benzodiazepinele pot crește nivelurile plasmatiche ale fenitoinii și digoxinei.

3-hidroxi-benzodiazepinele se metabolizează hepatic prin conjugare (glucuronidare). Acest proces este mai puțin influențat de înaintarea în vârstă și de alte afectări ale funcțiilor hepatice, este mai rapid decât oxidarea și nu conduce la formarea de metaboliți activi. Întregul proces al intrării, metabolizării și eliminării din organism al acestor benzodiazepine este mai simplu și mai sigur. Cei mai importanți reprezentanți ai 3-hidroxi- benzodiazepinelor sunt oxazepamul (semiviată plasmatică de 9 ore), lorazepamul (14 ore) și temazepamul (hipnoinductor, semiviată de 8 ore).

Benzodiazepinele se mai clasifică și în funcție de „potența” lor. În general, produsele pentru care doza terapeutică zilnică este mai mică de 10 mg sunt considerate „potente” (și posedă anumite calități terapeutice în tulburarea prin panică), în timp ce agenții cu doze terapeutice zilnice de ordinul zecilor de miligrame sunt încadrați în categoria benzodiazepinelor cu potență joasă.

Potența farmacologică a unui medicament se referă, de fapt, la afinitatea sa relativă față de siturile receptoare de care se leagă (potență ridicată= afinitate mare)

Mai recent (Kaplan și Sadock, 1996, p. 56), au fost calculate echivalentele unei doze (în miligrame) a unor benzodiazepine mai răspândite, față de doza de 5 mg de diazepam:

*Actualități în tulburările anxioase*

Alprazolam	0,5
Clordiazepoxid	10
Clonazepam	0,25
Clorazepat	7,5
Diazepam	5
Estazolam	0,33
Flurazepam	5
Halazepam	20
Lorazepam	1
Midazolam	1,25-1,7
Oxazepam	15
Prazepam	10
Quazepam	5
Temazepam	5
Triazolam	0,1-0,03

În conformitate cu aceste echivalențe de doză, benzodiazepinele cu potență ridicată sunt cele cu echivalent de doză mai mic de 1 mg, cele cu potență medie au echivalente între 1 și 10 mg, iar cele cu echivalente mai mari de 10 mg sunt considerate benzodiazepine cu potență joasă.

Principalele benzodiazepine cu potență ridicată (alprazolam, clonazepam, estazolam, triazolam) sunt benzodiazepinele care dispun de indicații noi, care diferă față de indicațiile de grup ale benzodiazepinelor. Aceste noi indicații sunt: depresia (pentru alprazolam), tulburările bipolare, tulburarea prin panică (atacurile de panică), tulburările fobice.

La vârstnici, dar și la unii pacienți mai tineri, benzodiazepinele cu potență ridicată predispun la efecte secundare din domeniul tulburărilor de memorie (de exemplu, amnezia eventualelor scurte treziri nocturne), în timp ce produsele cu potență joasă au un profil al efectelor secundare în care predomină cele de tip sedativ (suprasedare, afectarea coordonării motorii, cu căderi sau alte

accidente). La bolnavul vârstnic pare să fie de preferat utilizarea unei benzodiazepine cu potență joasă, în doze mai mici decât cele de la adultul mai tânăr.

### **Durata de semiviață plasmatică a benzodiazepinelor**

Trebuie să operăm o distincție între semiviața plasmatică a produsului administrat (dacă el este activ ca anxiolitic, adică nu este doar un prodrug) și semiviața metaboliților săi activi. Există destul de numeroase situații în care o benzodiazepină cu semiviață lungă (cum ar fi diazepamul, 40 de ore) acționează rapid și pentru o durată simțitor mai scurtă decât s-ar putea deduce judecând după durata semivieții sale. Factorii suplimentari care intervin sunt, în primul rând, lipofilia produsului și viteza de absorbție din aparatul digestiv.

Din punct de vedere practic, considerațiile farmacocinetice clasice, bazate pe semiviața medicamentului, pot să nu constituie decât un singur descriptor, adesea înșelător, al acțiunii unei benzodiazepine. Viteza de instalare a efectului clinic și durata acestuia depind nu numai de o însumare, ci de o interacțiune destul de complexă a factorilor constituiți de calea de administrare, viteza de absorbție, modul de distribuție, lipo/hidrofilie, metabolizare, semiviața produsului-părinte, semiviețile metaboliților, eventuale interacțiuni medicamentoase și altele.

Cu toate aceste rezerve, perioada mai lungă sau mai scurtă a semivieții plasmatice a unei benzodiazepine conferă anumite proprietăți medicamentului respectiv. Un produs cu semiviață plasmatică îndelungată va necesita o perioadă mai îndelungată de administrare înainte de a atinge niveluri plasmatice constante, adică așa-numita *steady state*, starea de echilibru dinamic în cursul căreia aporturile de medicament (dozele administrate) sunt egale cu eliminările acestuia din organism. În cazul unui produs cu semiviață lungă, *steady state* (constanța nivelurilor plasmatice) se va atinge târziu, după mai multe zile sau una, chiar două săptămâni. Cu alte

cuvinte, între creșterea/scăderea dozelor și creșterea/scăderea corespunzătoare a nivelurilor plasmaticice ale medicamentului va exista o perioadă semnificativă de latență sau întârziere. Nivelul plasmatic util din punct de vedere clinic va apărea după un interval relativ lung; pe de altă parte, dacă dozele administrate au fost prea mari, după scăderea acestora va fi nevoie de un timp mai lung pentru revenirea nivelurilor plasmaticice în interiorul limitelor terapeutice. În perioada respectivă bolnavul va fi expus efectelor secundare dependente de doză (proporționale cu doza administrată) ale medicamentului. Din acest motiv, este recomandabil ca, la vârstnici, să nu se folosească benzodiazepine (sau alte psihotrope) cu perioadă îndelungată de înjumătățire plasmatică. Vârstnicii sunt în special vulnerabili la efectele secundare de tip ataxic/ebrios ale benzodiazepinelor, care favorizează căderile, cu posibile accidentări grave (traumatisme cranio-cerebrale, fracturi – favorizate de fenomenele osteoporotice frecvente la această categorie de bolnavi).

Un alt risc important pe care îl implică semivitața plasmatică lungă a unor benzodiazepine este acela al manifestării fenomenului de cumulare: efectul clinic întârziind să apară, medicul crește dozele (sau nu scade o doză inițială mai mare, „de atac“), cantitățile administrate se însumează (se acumulează) și rezultă, la mai multe zile după începerea tratamentului, într-un nivel plasmatic mai mare decât cel terapeutic, eventual – într-un nivel plasmatic toxic, cu întregul cortegiu de efecte secundare firești într-o asemenea situație.

Pe de altă parte, la întreruperea tratamentului cu o benzodiazepină cu semivitață lungă, intervalul dintre oprirea tratamentului și dispariția clinică a efectului tranchilizant și/sau a eventualelor efecte secundare ale tratamentului este lung. Fenomenul este și mai evident la pacienții cu afectări semnificative ale funcției hepatice. Dacă, din felurite motive, pacientul **trebuie**, la un moment dat, să fie pe deplin alert din punct de vedere mintal (să conducă mașina, să facă față unei inspecții fiscale, să susțină un examen sau un interviu pentru angajare

etc), el **nu** va putea fi în cea mai bună stare mintală și psihomotorie pentru acest lucru.

Fenomenul de cumulare este important și în cazul asocierii benzodiazepinelor cu alte psihotrope cu proprietăți de deprimare ale SNC, pe care benzodiazepinele le potențează, în unele cazuri marcat. Importanța clinică a acestui fapt se poate regăsi în formă majoră, uneori cu caracter vital, în situații de urgență (intervenții chirurgicale de urgență, accidente etc) sau atunci când un alt medic nu știe că bolnavul urmează deja un tratament tranchilizant.

Un avantaj al benzodiazepinelor cu semiviată plasmatică îndelungată este riscul redus al survenirii sindromului de sevraj la întreruperea bruscă a tratamentului. Nivelul plasmatic va scădea, desigur, dar prea lent pentru a favoriza apariția sindromului de abstenență. În cazul hipnoinductoarelor benzodiazepinice cu durată prea lungă de acțiune, trezirea se poate însoți de fenomene neplăcute, de buimăceală, oboseală și capacitate redusă de activitate, cu alte cuvinte – de persistența efectului medicamentului și în cursul stării de veghe, după trezirea din dimineața următoare administrării.

În cazul benzodiazepinelor cu semiviată plasmatică scurtă, situațiile descrise mai sus se transformă în opusul lor. Totuși, acest lucru nu trebuie să conducă la concluzia obligatorie că produsele cu semiviată scurtă sunt de preferat din punct de vedere clinic. Tranchilizantele de acest fel trebuie administrate frecvent (în trei prize zilnice), ceea ce poate constitui un inconvenient pentru anumiți pacienți (cum ar fi aceia care nu doresc să fie văzuți luând medicamente sau cei care sunt neglijenți/ambivalenți în privința terapiei medicamentoase), descrescând complianța la tratament. La unii bolnavi, hipnoinductoarele cu durată de acțiune prea scurtă pot să nu realizeze o protecție suficientă a somnului pe parcursul întregii nopți. De asemenea, după un tratament susținut și/sau relativ îndelungat, întreruperea bruscă a tratamentului cu benzodiazepine cu semiviată scurtă conferă risc ridicat pentru apariția unui sindrom de sevraj.

Produsul	Metaboliți activi principali	Semiviața medie a metaboliților (ore)	mg/zi (aduți)
Alprazolam	aa-hidroxiaprazolam, 4-hidroxiaprazolam	12	0,5-6
Clordiazepoxid	demetilclordiazepoxid, demoxepam	100	15-100
Clonazepam	– (glucuronidare)	34	0,5-10
Clorazepat	demetildiazepam, oxazepam	100	7,5-60
Diazepam	demetildiazepam, oxazepam	100	2-60
Estazolam	4-hidroxiestazolam, l-oxoestazolam	17	1-2
Flurazepam	dealkilflurazepam, N-1-hidroxietylflurazepam	100	15-30
Halazepam	demetildiazepam, oxazepam	100	60-160
Lorazepam	– (glucuronidare)	15	2-6
Midazolam	(i.m.)1-hidroxietylmidazolam	2,5	1-5
Oxazepam	– (glucuronidare)	8	30-120
Prazepam	demetildiazepam, oxazepam	100	20-60
Quazepam	2-oxoquazepam, N-dealkiloxoquazepam, 3-hidroxi-2-oxoquazepam glucuronid	100	7,5-30
Temazepam	– (glucuronidare)	11	15-30
Triazolam	– (glucuronidare)	2	0,125-0,250

În mod convențional, se consideră că produșii cu semiviața medie a metaboliților activi **mai mică** de 25 de ore au durată **scurtă** de acțiune. În SUA midazolamul este indicat numai în anesteziologie.

### **Toleranță, dependență, sevraj**

După 2-4 săptămâni de tratament sistematic (și chiar mai devreme pentru unele efecte secundare cum ar fi sedarea excesivă) apar manifestări ale fenomenului de toleranță la benzodiazepine (efectul clinic, util sau advers, devine mai puțin evident). Unii pacienți, la risc pentru dependență, își „escaladează dozele” (își cresc, din proprie

inițiativă, doza zilnică de benzodiazepine). Acest fenomen trebuie diferențiat de eventuala creștere – în limite rezonabile – a dozelor ca urmare a expunerii ocazionale mai mari la stres a pacientului. Dacă bolnavul își crește doza zilnică în absența unui motiv serios pentru aceasta și/sau dincolo de limitele terapeutice acceptate, tratamentul trebuie întrerupt iar riscul crescut de dependență (sub forma creșterii dozelor fără avizul medicului) trebuie menționat în documentația medicală a pacientului respectiv.

Formele severe ale dependenței fizice de benzodiazepine sunt rare (chiar excepțional de rare, dacă ținem seamă de frecvența tratamentelor cu tranchilizante). Destul de frecvent, aceste cazuri se referă la pacienți care abuzează nu numai de benzodiazepine, ci și de alte psihotrope cu potențial adictiv, eventual și de alcool.

Dependența psihică (psihologică) este mult mai frecventă, dar se referă – de regulă – la administrarea în doze zilnice mici. Un exemplu frecvent este acela al pacientului/pacientei în vârstă, care ia, de ani de zile, 10-20 mg de diazepam seara la culcare, susținând cu tărie că, în lipsa acestuia, nu poate dormi toată noaptea („am încercat de mai multe ori, dar nu merge...“). Atitudinea în astfel de cazuri este fie de a reduce administrarea până la o doză lipsită de efecte secundare semnificative, fie de a nu interveni în nici un fel (în special dacă fenomenele adverse sunt nule sau minore).

Chestiunea sevrajului (sindromului de abstenență) post-benzodiazepinic este controversată. Unii autori susțin că sevrajul este o eventualitate excepțională (după tratamente îndelungate și cu doze mari). Alții, dimpotrivă, susțin că întreruperea bruscă a unui tratament benzodiazepinic este urmată în aproape toate cazurile de un sindrom de sevraj mai mult sau mai puțin intens. Totuși, fenomenele de sevraj care apar în absența dependenței nu pot fi considerate decât reacții tranzitorii de readaptare, posibil însoțite și de reapariții ori de manifestări de *rebound* (hipercompensare) ale simptomatologiei pentru care s-a prescris inițial tratamentul tranchilizant.

Sevrajul adevărat (cu dependență) are o simptomatologie mai complexă și relativ caracteristică (după Kaplan și Sadock, 1996a, p. 280): anxietate, insomnie, hiperestezie la lumină, hiperestezie la zgomot (cu reacții exagerate de tresărire), tahicardie, ușoară hipertensiune sistolică, tremor, cefalee, transpirații, crampe abdominale, dorința de medicament, convulsii (în cazurile severe). Multe din simptomele sevrajului (insomnie, anxietate, astenie, cefalee, tremorul, transpirațiile, tinnitusul, dificultățile de concentrare) pot fi considerate ca aparținând de afecțiunea tratată, prelungind prescrierea benzodiazepinelor. Spre deosebire de acestea, alte simptome reprezintă, de regulă, manifestări ale sevrajului propriu-zis: grețuri și pierderea apetitului, depresie, depersonalizare și/sau derealizare, hiperestezia senzorială (gustativă, olfactivă, tactilă, pentru lumină), percepțiile anormale sau senzațiile de mișcare (ale membrilor sau corpului).

Sindromul de sevrăj benzodiazepinic poate să apară la intervale foarte variabile de la întreruperea tratamentului: de la câteva ore (în cazul produselor cu durată scurtă de acțiune) până la trei săptămâni și, cel puțin unele dintre ele, pot persista pentru câteva săptămâni sau luni după întreruperea tratamentului.

Apariția sevrajului depinde în foarte mare măsură de factori individuali. Unii pacienți iau benzodiazepine ani de zile fără nici un fel de manifestări ale sindromului de abstenență, în timp ce alții fac sindrom de sevrăj după un tratament de numai câteva săptămâni. Ca regulă practică, pericolul de dependență și sevrăj impune evaluarea atentă a pacientului la inițierea tratamentului benzodiazepinic, dar nu trebuie să împiedice instituirea acestui tratament atunci când este indicat din punct de vedere clinic, chiar dacă trebuie aplicat timp îndelungat (de exemplu, alprazolamul sau alte benzodiazepine cu potență ridicată la pacienții cu atacuri de panică).

Autorii citați mai sus prezintă o serie de factori de risc importanți pentru dezvoltarea sindromului de sevrăj benzodiazepinic: tipul de medicament (produsele cu potență ridicată și/sau semiviată plasmatică

scurtă, cum ar fi alprazolamul, triazolamul, lorazepamul); durata tratamentului și mărirea dozelor (risc direct proporțional); durata întreruperii tratamentului (oprirea intempestivă, abruptă, crește riscul apariției unor simptome de sevraj severe, inclusiv convulsii); diagnosticul (bolnavii cu tulburare prin panică sunt mai predispuși la apariția sindromului de sevraj); personalitatea bolnavului (personalitățile cu trăsături pasiv-dependente, histrionice, somatizante sau astenice sunt mai vulnerabile la dezvoltarea unui sindrom de sevraj).

Formularul Național Britanic (*British National Formulary*, 1993, p. 140) recomandă următoarea procedură de întrerupere treptată a unui tratament de durată și cu doze mari de benzodiazepine: doza zilnică se scade cu câte o optime ( $1/8$ , interval admis  $1/10$ - $1/4$ ) la fiecare două săptămâni. Dacă pacientul ia alt produs decât diazepamul, se recomandă transferul pe tratament cu diazepam, care se efectuează în modul următor:

1. Benzodiazepina se înlocuiește cu doza zilnică echivalentă de diazepam, administrată, de preferință, seara.

Formularul Național Britanic consemnează următoarele doze echivalente cu 5 mg de diazepam:

Clordiazepoxid	15mg
Lorazepam	0,5 mg (500 micrograme)
Nitrazepam	5 mg
Oxazepam	15 mg
Temazepam	10 mg
Triazolam	0,125-0,250 mg (125-250 micrograme)

2. Doza de diazepam se scade cu 2-2,5 mg la fiecare două săptămâni; dacă apar simptome de sevraj, reducerea dozei se întrerupe (se păstrează aceeași doză) până la ameliorarea simptomelor.

3. Se continuă scăderea dozei, la nevoie cu cantități mai mici la fiecare două săptămâni; reducerea prea lentă este preferabilă celei prea rapide. Cantitățile cu care se reduce administrarea diazepamului

depind de mărimea dozei inițiale și de durata tratamentului și pot avea valori de la 500 micrograme de diazepam la două săptămâni (un sfert de tabletă de 2 mg) până la 2,5 mg la fiecare două săptămâni.

4. În cele din urmă, tratamentul se întrerupe complet. Durata scăderii dozelor în vederea întreruperii tratamentului poate să varieze de la 4 săptămâni la un an sau chiar mai mult.

Poate fi utilă participarea pacientului la un program de consiliere. Beta-blocantele nu trebuie administrate decât dacă celelalte măsuri terapeutice eșuează, iar neurolepticele sunt contraindicate, pentru că pot agrava simptomatologia de sevraj. Antidepresivele nu se prescriu decât dacă există depresie clinică.

Autorii americani recomandă o schemă mai simplă de întrerupere a tratamentului, implicând reducerea dozei zilnice cu un sfert la fiecare săptămână. De asemenea, ei semnaleză utilitatea asocierii, în unele cazuri, a carbamazepinei (400-500 mg/zi) pe parcursul întreruperii tratamentului benzodiazepinic.

Prudența recomandărilor britanice își poate găsi o explicație în valul relativ recent de câteva sute de procese intentate de diferiți pacienți din Marea Britanie care au solicitat despăgubiri bănești pentru faptul că au devenit „dependenți” de benzodiazepine în urma tratamentului de acest fel prescris de un medic.

În 1980, Donald Klein (citată de Kaplan și Sadock, 1996a, p. 55) spunea: „Există multe comunicări asupra unor pacienți menținuți pe tratament benzodiazepinic timp de ani de zile, cu beneficii vizibile și fără dezvoltarea toleranței. Totuși, prescrierea acestor medicamente pe termen nedefinit fără o psihoterapie de însoțire corespunzătoare reprezintă o practică îndoielnică”.

### **Efecte adverse**

Pentru orice medic care a prescris vreodată benzodiazepine (deci – pentru toți medicii care tratează bolnavi) este evident că, folosite corect, aceste medicamente sunt printre cele mai bine tolerate din

întreaga medicină. Efectele lor secundare cele mai frecvente la doze terapeutice sunt – de regulă – puțin intense și tranzitorii (somniază diurnă, la 10 la sută din bolnavi), amețeală și dificultăți de coordonare motorie (la sub 1 și, respectiv, 2 procente). Chiar dacă, în majoritatea cazurilor, acestea reprezintă efecte secundare banale și trecătoare, ele pot pune probleme la pacienții care sunt conducători auto sau care lucrează cu mașini sau echipamente ori în locuri de muncă în care sunt necesare reacții sau decizii exacte și rapide. Din punct de vedere legal, medicul care prescrie benzodiazepine (sau alte psiholeptice) are obligația de a avertiza bolnavii (în special pe cei ambulatori), precum și, dacă este cazul, familia pacientului, în această privință. Din punctul de vedere al eticii și deontologiei profesiei medicale, obligațiile medicului se opresc aici. Problema eventualei încetări a exercitării ocupațiilor sau profesiunilor respective ține, pe de o parte, de pacient și familia sa (ca persoane prezumabil responsabile social) și, pe de altă parte, de autoritățile competente, care nu pot (sau nu ar trebui să poată) să oblige medicul să intre în conflict cu obligațiile sale de confidențialitate în privința diagnosticului și tratamentului bolnavilor săi.

Asocierea benzodiazepinelor cu alcoolul sau cu alte deprimante ale SNC poate conduce la agravarea marcată a efectelor adverse menționate mai sus, putând pune în pericol, uneori, viața bolnavului.

Alte efecte secundare mai frecvente ale benzodiazepinelor se referă la astenie, grețuri, vărsături, vedere neclară, disconfort epigastric, deficit cognitiv (ușor) – care poate deveni semnificativ în funcție de circumstanțele ocupaționale sau de viață ale pacientului.

Se afirmă că unele benzodiazepine (în special cele cu potență ridicată și în special triazolamul) pot facilita manifestări comportamentale violente, exprimarea agresivității preexistente, pot accentua – paradoxal – anxietatea sau agitația. Cazurile respective sunt rare. Poate fi indicată schimbarea produsului benzodiazepinic cu unul cu potență redusă și/sau creșterea sau scăderea dozei administrate, în funcție de situația clinică.

Nu putem încheia acest capitol fără a menționa buspironul, anxiolitic nebenzodiazepinic, din clasa azaspiroanelor (azaspirode-candionă), care acționează asupra receptorilor serotoninici 5HT<sub>1A</sub>. Mecanismul său de acțiune diferit de cel al benzodiazepinelor justifică eventuala sa asociere cu acestea și este demonstrat și de faptul că nu are efect asupra sindromului de sevraj indus de benzodiazepine. Efectul buspironului se instalează după cel puțin câteva zile de tratament sau săptămâni de tratament (asemănător efectelor antidepresivelor), fiind sesizat, de regulă, de către bolnav după circa o săptămână și atingând maximul după 3–4 săptămâni. În consecință, buspironul nu este indicat ca anxiolitic „la nevoie”. Buspironul nu induce suprasedare, nu afectează reacțiile psihomotorii, nu pare să interacționeze cu alcoolul și are un potențial de abuz și dependență foarte redus (în doze mari produce o senzație subiectivă cu totul neplăcută). Totuși, asocierea sa cu IMAO ireversibili este contraindicată (poate produce crize hipertensive). Întreruperea tratamentului, chiar intempestivă, nu este urmată de sindrom de sevraj.

Buspironul are indicații în cazurile rezistente la tratamentul anxiolitic benzodiazepinic, în insomniile severe și la întreruperea tratamentului benzodiazepinic (inițierea cu suficient timp înainte a buspironului preîntâmpină reapariția simptomelor anxioase preterapeutice sau reacțiile de tip *rebound*, dar **nu** și un eventual sevraj benzodiazepinic, astfel că scăderea benzodiazepinelor trebuie efectuată tot lent, conform indicațiilor prezentate anterior).

Doza uzuală este de 30 mg/zi (în trei prize), atinsă plecând de la 5 mg de trei ori pe zi. Supradozajele (întâmplătoare sau suicidare) nu au fost letale.

## **BIBLIOGRAFIE**

1. British National Formulary, No. 25 (Mar. 1993), London.
2. Cassano G.S. *What is Pathological Anxiety and What is Not*. Pp 287–93 în: *The Benzodiazepines: From Molecular Biology to Clinical Practice*. Costa E (Ed.), Raven, New York, 1983.
3. De Prins L. *Psychotropics 97/98*. Lundbeck, Copenhagen, 1997.
4. Janke W., Netter P. *Anxiolytic Effects of Drugs: Approaches, Methods, and Problems*. *Neuropsychobiol* 9:33–40, 1983.
5. Kaplan H.I., Sadock B.J. *Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment. Second Edition*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996.
6. Kaplan H.I., Sadock B.J. *Pocket Handbook of Clinical Psychiatry. Second Edition*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996a.
7. Pöldinger W. *Compendium de Psychopharmacologie*. Ed. IV. Roche, Basel, 1983.
8. Predescu V., Alexandrescu L. *Tranchilizantele*. Pp. 538–53 în: *Psihiatrie*. Predescu V (sub red.), vol. 1. Ed. Medicală, București, 1989.
9. Schatzberg A.F., Cole JO. *Manual of Clinical Psychopharmacology. Second Edition*. American Psychiatric Press, Washington, 1991.

## COLEGIUL NOUA EUROPĂ

### ***Punctul de pornire***

*New Europe College*, un mic „centru de excelență” independent în domeniul disciplinelor umaniste și sociale, primul și – deocamdată, cel puțin – unicul de acest fel din România, a fost fondat în 1994 ca persoană juridică de drept privat. Punctul de pornire l-a constituit *New Europe Prize*, acordat profesorului Andrei Pleșu în 1993 de un grup de institute de studii avansate: *Center for Advanced Study in the Behavioral Sciences*, Stanford, *Institute for Advanced Study*, Princeton, *National Humanities Center*, Research Triangle Park, North Carolina, *Netherlands Institute for Advanced Study in the Humanities and Social Sciences (NIAS)*, Wassenaar, *Swedish Collegium for Advanced Study in the Social Sciences (SCASS)* Uppsala și *Wissenschaftskolleg zu Berlin*. Acest premiu a făcut posibilă înființarea Colegiului și selecția primei generații de bursieri ai acestuia. Finanțări ulterioare au permis continuarea activității Colegiului, astfel încât numărul de bursieri și alumni NEC atinge, în momentul de față, cifra de 80.

### ***Obiective***

- să realizeze un context instituțional cu largă deschidere internațională, care să ofere tinerilor cercetători români din domeniile științelor umaniste și sociale posibilitatea de a lucra în condiții similare cu cele din Vest: burse care să le permită să se dedice în mod confortabil muncii lor științifice, echipament tehnic modern și o atmosferă de lucru care să stimuleze dialogul dintre diferitele domenii de cercetare și să încurajeze dezbateră critică;
- să cultive receptivitatea cercetătorilor și universitarilor români față de domenii de cercetare și modalități de abordare încă insuficient

de ferm instalate la noi, prezervînd, în același timp, ceea ce poate fi încă prețios în tipuri de demers dezvoltate - în pofida oricăror opreliști - într-un climat intelectual, cultural și politic nefast, înainte de 1989. Dacă una din consecințele grave ale izolării a fost aceea de a împiedica sincronizarea cercetării din România cu cea din alte părți ale lumii; s-au dezvoltat aici, pe de altă parte, modalități specifice de a pune problemele, strategii ale cercetării de lungă durată care au izbutit, nu o dată, să eludeze restricțiile intelectuale, financiare și chiar politice; sunt strategii de care merită să se țină seama pe piața culturală a unei Europe în curs de reconfigurare, confruntată cu provocări inedite;

- să faciliteze și să amplifice contactele dintre specialiști români și invitați străini provenind din centre universitare și de cercetare din întreaga lume;

- să formeze un nucleu de intelectuali tineri care să contribuie la normalizarea vieții științifice și intelectuale din România

### **Programe**

NEC nu este, strict vorbind, o instituție de învățământ; activitatea NEC este axată pe cercetare, la nivelul „studiilor avansate”, prin două programe de burse:

#### **a. Bursele NEC**

În fiecare an New Europe College oferă, pe baza unui concurs public, zece burse pentru tineri cercetători români din domeniile științelor umaniste și sociale. Bursierii sunt selectați de un juriu format din specialiști români și străini și beneficiază de o bursă care se acordă pe durata unui an universitar (octombrie - iulie). Având ca moderator Rectorul (până în ianuarie 1998, când acesta a devenit Ministru de Externe) și începând din acel moment) Directorul științific, bursierii discută proiectele lor de cercetare în cadrul unor colocvii săptămânale („colocviile de miercuri”). În timpul anului academic, fiecare bursier are posibilitatea de a petrece o lună într-un centru universitar din străinătate. La sfârșitul anului universitar bursierii prezintă o lucrare

ce constituie rezultatul cercetării efectuate în cadrul Colegiului. Lucrările sunt publicate în anuarul NEC.

#### **b. Bursele RELINK**

Inițiat în 1996, programul RELINK vizează (cu predilecție) tineri cercetători români din domeniile științelor umaniste și sociale care au beneficiat de burse/stagii de studiu în străinătate și s-au reîntors în România, ocupând posturi în universități sau în institute de cercetare. Urmărind îmbunătățirea standardului și condițiilor de cercetare și revigorarea vieții academice în România, programul RELINK oferă anual (pe baza unei proces de selecție similar celui pentru bursele NEC) un număr de 10 burse, durata acestora fiind de trei ani. Bursele includ: un suport financiar care permite fiecărui bursier să întreprindă o călătorie de cercetare de o lună pe an la un centru univesitar din străinătate, pentru a-și menține și largi contactele cu specialiști străini; un laptop pus la dispoziție fiecărui bursier pentru utilizare individuală; fonduri pentru achiziționarea de literatură de specialitate.

*Colegiul Noua Europă* organizează pentru toți bursierii săi, cât și pentru alți specialiști români din diverse domenii, un program permanent de conferințe („conferințele de seară”), susținute de personalități științifice din România și din străinătate. NEC organizează de asemenea unele manifestări speciale, cum ar fi seminarii și simpozioane la nivel național și internațional.

#### **Finanțare**

Activitățile *Colegiului Noua Europă* au fost finanțate până în prezent de Elveția (*Departamentul Afacerilor Externe și Zuger Kulturstiftung Landis & Gyr*), Germania (*Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft și Volkswagen-Stiftung*) și, în cazul Programului RELINK, de *Open Society Institute*, Budapesta, prin *Higher Education Support Program*.

***Fondator al Fundației Noua Europă și a New Europe College:***

- Dr. Andrei PLEȘU, ministrul afacerilor externe

***Consiliul Științific:***

- Dr. Horst BREDEKAMP, profesor de istoria artei, Humboldt-Universität, Berlin
- Dr. Iso CAMARTIN, scriitor; profesor la catedra de romanistică, Universitatea Zürich
- Dr. Daniel DĂIANU, președinte, Asociația Română de Economie
- Dr. dr. hc. Wolf LEPENIES, rector al Wissenschaftskolleg zu Berlin; profesor de sociologie, Freie Universität Berlin
- Dr. Gabriel LIICEANU, profesor de filosofie, Universitatea București; director, Editura *Humanitas*
- Dr. Andrei PIPPIDI, profesor de istorie, Universitatea București; președinte al Comisiei Naționale a Monumentelor

***Consiliul Administrativ:***

- Dr. Victor BABIUC, ministrul apărării
- Maria BERZA, secretar de stat, Ministerul Culturii
- Heinz HERTACH, director, Zuger Kulturstiftung Landis & Gyr, Elveția
- Dr. Helga JUNKERS, Volkswagen-Stiftung, Hanovra, Germania
- Dr. Joachim NETTELBECK, director administrativ, Wissenschaftskolleg zu Berlin, Germania
- Dr. Heinz-Rudi SPIEGEL, Stifterverband für die deutsche Wissenschaft, Germania
- Dr. Șerban STATI, director general, Ministerul Afacerilor Externe

***Comitetul Director***

- Marina HASNAȘ, director administrativ
- Heinz HERTACH, director, Zuger Kulturstiftung Landys & Gyr, Zug, Elveția
- Anca OROVEANU, director științific