

Disturbo d'ansia di separazione dell'adulto: evidenze di letteratura e implicazioni cliniche

Separation anxiety disorder: evidence of literature and clinical implications

ANGELO BRUSCHI, ANDREA DE ANGELIS, PAOLO GRANDINETTI, MARCO PASCUCCI,
LUIGI JANIRI, GINO POZZI

E-mail: gpozzi@rm.unicatt.it

Istituto di Psichiatria e Psicologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

RIASSUNTO. A partire dalla metà degli anni '90, numerosi studi hanno comprovato l'esistenza di una forma del disturbo d'ansia di separazione dell'adulto (DASA) che ancora attende di essere riconosciuta nosologicamente nei sistemi classificativi internazionali (DSM e ICD). In particolare, si è rilevato, con sempre maggiori evidenze, che il disturbo d'ansia di separazione (DAS) può esordire a qualunque età e che solo in una parte dei casi esso rappresenta la continuazione del corrispondente disturbo dell'infanzia. Si renderà quindi necessario in futuro ridefinire i criteri classificativi del disturbo, per il quale viene attualmente richiesto che l'esordio avvenga entro i 18 anni. Per la valutazione del DASA sono stati sviluppati diversi strumenti: 1) la Adult Separation Anxiety Structured Interview (ASA-SI), intervista semistrutturata i cui item sono derivati dai criteri del DSM-IV-TR per il DAS dell'infanzia e adattati all'età adulta; 2) la Adult Separation Anxiety-27 (ASA-27), scala di valutazione autosomministrata che contiene gli stessi item dell'ASA-SI; 3) la Structured Clinical Interview for Separation Anxiety Symptoms (SCI-SAS), intervista strutturata con due distinti moduli per l'infanzia e l'età adulta. Tuttavia, secondo le evidenze disponibili, l'ansia di separazione potrebbe essere meglio rappresentata da una dimensione trasversale, rintracciabile in tutte le principali categorie dei disturbi d'ansia e dell'umore, che si associa a maggiore disfunzione personale e ridotta sensibilità ai trattamenti. Inoltre, una comprensione più approfondita della natura psicobiologica dell'ansia di separazione dovrebbe orientare nuovi e più efficaci interventi terapeutici. In questo lavoro viene effettuata una revisione dei dati di letteratura in attesa della pubblicazione del DSM-V.

PAROLE CHIAVE: ansia di separazione, disturbi d'ansia, disturbo d'ansia di separazione dell'adulto.

SUMMARY. Since the mid-90s several studies have proven the existence of an Adult form of the Separation Anxiety Disorder (ASAD) not yet nosologically recognized by the international psychiatric classification systems (DSM and ICD). An increasing amount of evidence showed that the separation anxiety disorder may arise at any age, not always in continuation with the correspondent childhood disorder. So, a revision of the diagnostic criteria for this disorder is brought into question, as the onset is currently limited before 18 years of age. Different tools have been developed for the assessment of ASAD: 1) the Adult Separation Anxiety Structured Interview (ASA-SI), a semi-structured interview with items derived and adapted from the DSM-IV-TR childhood disorder; 2) the Adult Separation Anxiety-27 (ASA-27), a self-administered rating scale containing the same items of ASA-SI; 3) the Structured Clinical Interview for Separation Anxiety Symptoms (SCI-SAS), a structured interview including two specific forms for childhood and adulthood. However, according to available evidence, the separation anxiety may be a dimension with cross-nosographical presentation in nearly all the commonest mood and anxiety disorders; moreover, it is connected to greater personal dysfunction and lower responsiveness to treatment. Furthermore, a deeper comprehension of the psychobiological nature of separation anxiety should lead to newer and more effective therapeutic intervention. Literature is reviewed awaiting the publication of DSM-V.

KEY WORDS: separation anxiety, anxiety disorders, adult separation anxiety disorder.

INTRODUZIONE

Il disturbo d'ansia di separazione (DAS) è una patologia che è stata classicamente definita come un fenomeno dell'infanzia. Il disagio conseguente alla separazione dalla figura d'attaccamento è connesso al normale sviluppo infantile (1-3), con il probabile scopo evolutivo di mantenere la prole umana, ancora inetta, in prossimità del suo caregiver principale. Quindi, un grado non eccessivo d'ansia di separazione è una dimensione universale, attesa nello sviluppo di ogni bambino: si verifica sin dai primi mesi di vita, diventando via via più intenso per poi scomparire con la crescita. Fino a un anno di età la paura dell'estraneo, in assenza della madre, è considerata una tappa importante del normale sviluppo sociale e altrettanto normale è considerata la reazione d'ansia in coincidenza del primo inserimento scolastico. Solo qualora la sensibilità alla separazione diventi eccessiva, prolungata, con una intensa componente ansiosa e con interferenze nelle attività della vita quotidiana e con il normale sviluppo, è possibile parlare di DAS (del bambino) (4).

Il DAS (5), chiamato anche "sindrome ansiosa da separazione" (6), può essere definito come una condizione gravata da un'ansia eccessiva evocata nel bambino alla separazione da una figura genitoriale privilegiata. Dal punto di vista clinico sono generalmente presenti differenze evolutive nelle espressioni del disturbo:

- i bambini più piccoli sono intolleranti alle separazioni e manifestano inquietudine non appena la madre si allontana. In sua presenza attuano delle verifiche costanti: non la perdono di vista, le stanno vicino, la toccano, si aggrappano ai suoi vestiti e le chiedono di farsi prendere in braccio. Anche l'addormentamento esige la stretta vicinanza della madre e il sonno può essere disturbato da incubi, da risvegli ansiosi, richiami continui e intrusioni nel letto dei genitori;
- a 5-8 anni i sintomi sono prevalentemente comportamentali e somatici: compaiono paure irrealistiche circa il fatto di perdersi senza i genitori o circa pericoli che subiranno alla separazione;
- negli anni successivi prevale la paura di possibili incidenti/malattie a carico dei genitori e il rifiuto scolastico;
- in adolescenza sono molto frequenti le somatizzazioni e i comportamenti provocatori con cui l'adolescente cerca di attirare l'attenzione dei genitori.

La prevalenza stimata del DAS, secondo la letteratura internazionale, è stata calcolata pari al 3-4% di tutti i bambini in età scolare e all'1% di tutti gli adolescenti

(7). L'enfasi sull'esordio infantile, sottolineata dal commento nel DSM-IV-TR, indica che anche la prima comparsa del disturbo in età adolescenziale è rara. Tuttavia, il manuale suggerisce che la malattia può persistere anche dopo l'infanzia e l'ansia di separazione è rubricata come possibile criterio di esclusione per alcuni disturbi che si manifestano prevalentemente in età adulta, come il disturbo di panico (DAP) e l'agorafobia (Ag). La questione chiave, tuttavia, riguarda l'impossibilità che il disturbo d'ansia di separazione possa avere la sua comparsa in età adulta. Questa formulazione, correlata all'età, contrasta con la tendenza generale nella classificazione dei vari sottotipi di ansia, in cui è sempre più riconosciuto che disturbi diversi possono avere il loro esordio in una larga fascia di età (8). A oggi, nonostante non sia ancora riconosciuta dalle classificazioni internazionali, esistono numerose prove riguardo l'esistenza di una forma dell'adulto del DAS, che può avere insorgenza in qualunque età anche se, in una parte dei casi, rappresenta la persistenza o la reiterazione del disturbo dell'infanzia (9,10).

STORIA DELL'INQUADRAMENTO CLINICO

A partire dalla metà degli anni '90, gli psichiatri dell'università del New South Wales a Sydney, in Australia, osservarono che, in alcuni pazienti adulti seguiti presso la clinica per disturbi d'ansia, il quadro clinico era dominato dai sintomi dell'ansia di separazione (11).

I primi studi avevano cercato di correlare l'ansia di separazione precoce e il DAP con Ag (DAP-Ag) negli adulti (12). Tuttavia, come evidenziato da Manicavasagar et al., in alcuni pazienti adulti le paure fondamentali erano focalizzate sulla separazione dalle figure chiave e sulla possibilità che qualche evento potesse compromettere questo legame. I sintomi associati includevano una certa riluttanza a lasciare i luoghi considerati sicuri, disturbi del sonno (paura di dormire da solo, incubi di separazione) e un *focus* eccessivo sul mantenimento della vicinanza o del contatto stretto con le figure d'attaccamento. I sintomi dell'adulto sembravano essere aggravati dalla rottura reale o minacciata di legami primari, con periodi di ansia acuta simile ad attacchi di panico scatenati da situazioni che attivavano l'ansia di separazione (13).

In seguito, ulteriori studi dello stesso gruppo di lavoro (11-15) e anche di altri autori (16,17) si sono focalizzati sul DAS, definendolo in maniera più accurata. Secondo Kessler et al. il DAS non risulta più esser confinato esclusivamente all'infanzia e all'adolescenza bensì, come altri disturbi d'ansia, deve essere considerato una patologia che può avere il suo esordio a qua-

Disturbo d'ansia di separazione dell'adulto: evidenze di letteratura e implicazioni cliniche

lunque età (8); inoltre, gli stessi autori sostengono che, sebbene il DAS sia un fenomeno ben noto e studiato nella patologia infantile, esso possa permanere come tale anche in età adulta, esprimendosi con sintomi caratteristici del nuovo contesto in cui il disturbo si manifesta.

STRUMENTI DI VALUTAZIONE

Nel corso degli anni sono stati sviluppati numerosi strumenti per la valutazione del DAS sia esso infantile o dell'adulto. Il primo, The Adult Separation Anxiety Structured Interview (ASA-SI), è un'intervista semistrutturata i cui item sono derivati dai criteri del DSM-IV-TR per il DAS dell'infanzia adattati all'età adulta e da altre fonti (11). È stata sviluppata anche una scala di valutazione autosomministrata, la Adult Separation Anxiety-27 (ASA-27), che contiene gli stessi item dell'ASA-SI e che fornisce sia un punteggio dimensionale sia un valore soglia per poter porre diagnosi (18). La Structured Clinical Interview for Separation Anxiety Symptoms (SCI-SAS) è stata sviluppata per la valutazione, attraverso due distinti moduli, del DAS dell'infanzia e dell'adulto con item derivati dal DSM-IV-TR e modificati per il modulo Adult (17,19) (**Tabella 1**).

PRINCIPALI STUDI DI PREVALENZA

Studi di popolazione generale

Il National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) (20,21) è stato il primo studio epidemiologico a includere un modulo per il disturbo di ansia di separazione dell'adulto (DASA) e un modulo retrospettivo per il DAS dell'infanzia (8). I risultati dello studio mostrano una prevalenza del DASA a 12 mesi dell'1,9% e del 6,6% nell'arco della vita, quindi maggiore di quella per il DAS dell'infanzia che risultava essere pari al 4,1% (9).

Studi su volontari e campioni clinici

Il primo studio su di un campione di volontari è stato condotto mediante una campagna mediatica specificamente disegnata per il reclutamento di pazienti con possibile diagnosi di DASA. Trentasei dei 44 soggetti arruolati hanno risposto ai criteri per il disturbo e nonostante molti di questi pazienti ricordassero l'inizio dei sintomi in età infantile, circa un terzo ha riferi-

to un esordio in età adulta; inoltre, risultavano frequenti comorbidità per disturbi d'ansia e dell'umore [quali il DAP o il disturbo depressivo maggiore (DDM)], ma in circa il 75% dei casi i sintomi d'ansia di separazione precedevano gli altri. (15). Il primo studio su di un campione clinico è stato svolto su un gruppo di 70 pazienti affetti da disturbi d'ansia [DAP-Ag e disturbo d'ansia generalizzata (DAG)] utilizzando l'ASA-27 (14): il 46% del campione ha soddisfatto i criteri per il DASA. Segnaliamo uno studio su 86 pazienti in età geriatrica (62-87 anni), con una prevalenza di DASA del 6% (22). Di recente sono stati pubblicati i risultati di due studi clinici su campioni più ampi. Nel primo studio, a Pisa, sono stati osservati 508 pazienti ambulatoriali con disturbi d'ansia e dell'umore, rilevando una prevalenza globale del DASA al 40% (10). Il secondo studio è stato effettuato a Sidney, in una clinica specifica per i disturbi d'ansia, su 520 pazienti seguiti in regime ambulatoriale; la prevalenza del DASA è risultata al 23% senza restrizioni gerarchiche di comorbidità con altri disturbi d'ansia tra cui il DAP, il DAP-Ag e il DAG (23).

Studi familiari e di attaccamento

Un piccolo studio condotto su 54 bambini e sui loro genitori ha mostrato che un figlio affetto da DAS ha una più elevata probabilità di avere un genitore affetto da DASA (Odds Ratio=11,1) (24). La concordanza è risultata più forte per le madri e le figlie, risultato in accordo ai dati precedentemente pubblicati dallo stesso gruppo di lavoro sul maggior carico genetico del genere femminile per rischio di DAS (25). Recentemente si è anche cercato di fare chiarezza sul collegamento tra stili di attaccamento ansioso e disturbi psichiatrici in età adulta, in primis il DAP-Ag. Manicavasagar et al. (26) hanno studiato 83 pazienti affetti da DAP-Ag e DASA evidenziando che lo stile di attaccamento ansioso, in particolare alti punteggi in alcuni item del Attachment Style Questionnaire (ASQ) (27), era maggiormente presente nei pazienti con ansia di separazione e panico piuttosto che nei pazienti solamente con attacchi di panico. Ciò è in disaccordo con la precedente teoria di un collegamento tra stili di attaccamento ansioso e DAP-Ag, confermando la mancanza di supporti consistenti a favore del legame tra ansia di separazione precoce e DAP-Ag (28,29). Gli autori invece sostengono un modello di continuità per il DAS, secondo il quale fattori ereditari e un precoce atteggiamento iperprotettivo dei genitori possono condurre allo sviluppo di alti livelli d'ansia di separazione (25,30).

Bruschi A et al.

Tabella 1. Struttura della SCI-SAS modulo Adult
<p><i>Criterio: malessere eccessivo ricorrente quando avviene la separazione da casa o dai principali personaggi di attaccamento o quando essa è anticipata col pensiero</i></p> <p>IB1. Si è mai sentito eccessivamente dipendente da un familiare o da una persona a lei vicina (coniuge o altra persona) o si è mai attaccato eccessivamente a questa per paura di perderla? Si è mai sentito molto male o triste quando doveva allontanarsi da lui/lei o da casa? Per es., ha mai pianto, si è arrabbiato, ha manifestato gelosia, pregato questa persona di stare a casa, provato a fermarla o a seguirla? Quando si trovava lontano da casa o da questa persona, si è mai sentito molto male o triste o si è mai sentito come se non le importasse più di niente? Ha mai voluto tornare a casa prima del previsto? Telefonava spesso per avere un qualche contatto?</p>
<p><i>Criterio: persistente ed eccessiva preoccupazione riguardo alla perdita dei principali personaggi di attaccamento, o alla possibilità che accada loro qualche cosa di dannoso</i></p> <p>IB2. Ha mai avuto paura che potesse accadere qualcosa di brutto e temuto di poter perdere questa persona? (per es., se litigavate o se lui/lei era ammalato/a, si preoccupava che potesse accadergli/le un incidente o comunque qualche cosa di brutto)? Si è mai preoccupato pensando che questa persona potesse lasciarla o potesse morire?</p>
<p><i>Criterio: persistente ed eccessiva preoccupazione riguardo al fatto che un evento spiacevole e impreveduto comporti separazione dai principali personaggi di attaccamento (per es., essere smarrito o essere rapito)</i></p> <p>IB3. Si è mai preoccupato che potesse accadere qualcosa di brutto a lei (riferito al soggetto intervistato) che la potesse separare da questa persona (come sperdersi, essere rapito, avere un incidente, o essere ucciso)?</p>
<p><i>Criterio: persistente riluttanza o rifiuto di andare a scuola o altrove per la paura della separazione</i></p> <p>IB4. Ha mai avuto problemi a uscire dovuti alla paura di lasciare la sua casa o comunque alla volontà di stare a casa? Ha mai rifiutato di uscire per poter così rimanere a casa? Ha avuto bisogno di ricorrere sistematicamente a qualcun altro per le commissioni che dovevano essere svolte fuori di casa? Ha avuto bisogno di essere accompagnato da qualcuno quando usciva di casa?</p>
<p><i>Criterio: persistente ed eccessiva paura o riluttanza a stare solo o senza i principali personaggi di attaccamento a casa, oppure senza adulti significativi in altri ambienti</i></p> <p>IB5. È mai stato difficile per lei stare da solo, persino in una stanza da solo quando in casa erano presenti altre persone? Ha mai seguito qualcuno come un'ombra, in modo da non rimanere mai solo? È mai stato giudicato troppo "appiccicoso", "dipendente" o "soffocante"?</p>
<p><i>Criterio: persistente riluttanza o rifiuto ad andare a dormire senza avere vicino uno dei personaggi principali di attaccamento o di dormire fuori casa</i></p> <p>IB6. Si è mai sentito come se non volesse andare a dormire senza una persona amata vicino o come se non desiderasse dormire lontano da casa? Si è mai svegliato nel mezzo della notte verificando che questa persona stesse bene?</p>
<p><i>Criterio: ripetuti incubi sul tema della separazione</i></p> <p>IB7. Ha mai avuto ripetuti incubi relativi a brutti eventi che potessero separarla dalla sua famiglia o da altre persone importanti (inclusi incendi, assassini o altre catastrofi)?</p>
<p><i>Criterio: ripetute lamentele di sintomi fisici (per es., mal di testa, dolori di stomaco, nausea o vomito) quando avviene o è anticipata con il pensiero la separazione dai principali personaggi di attaccamento</i></p> <p>IB8. Si è mai sentito fisicamente ammalato quando doveva uscire da casa (per es., mal di testa o mal di stomaco o altri sintomi fisici)? Si sentiva meglio se rimaneva a casa?</p>
<p>IB9. Ha mai evitato di avere una relazione stretta per la paura di perdere la persona coinvolta?</p>
<p>IB10. Ha mai evitato di avere una relazione stretta per la paura di sviluppare ansia o preoccupazioni come quelle di cui abbiamo parlato, quando venisse separato dalla persona coinvolta?</p>
<p><i>Per porre diagnosi è necessario che almeno tre sintomi A siano codificati spesso e siano stati contemporaneamente presenti, che la durata dei sintomi sia stata di almeno 4 settimane, che l'anomalia causi disagio clinicamente significativo o compromissione dell'area sociale, scolastica (lavorativa), o di altre importanti aree del funzionamento e infine che l'anomalia non si manifesti esclusivamente durante il decorso di schizofrenia o di un altro disturbo psicotico e non sia meglio attribuibile a un disturbo di panico con agorafobia.</i></p>
<p>Riprodotta da Shear et al. (19)</p>

CORRELATI NEUROBIOLOGICI

Da un punto di vista neurobiologico un importante filone di ricerca si è focalizzato sulle correlazioni tra DAS, proteina traslocatrice (translocatorprotein,

TSPO) e ossitocina. La TSPO è un polipeptide implicato nella sintesi dei neurosteroidi che possono influenzare le funzioni cognitive e comportamentali associate all'ansia (31), probabilmente attraverso la modulazione allosterica del complesso GABA_A/BDZ.

Disturbo d'ansia di separazione dell'adulto: evidenze di letteratura e implicazioni cliniche

L'ossitocina, invece, è un neurotrasmettitore che influenza i processi di attaccamento negli animali e probabilmente anche nell'uomo (32). Da alcuni studi è emerso che i valori della densità periferica della TSPO sono associati a stati di stress o di ansia: la up-regulation della TSPO si verifica dopo stress acuti, mentre la down-regulation si verifica dopo stress cronici (33,34). Sono quindi state indagate l'associazione tra la densità della TSPO e i sintomi d'ansia di separazione dell'adulto (35-37) e i polimorfismi genetici di questa proteina (38). Pini et al. hanno osservato che in pazienti affetti da DAP solo quelli che avevano il DASA in comorbilità presentavano bassi valori di densità piastrinica della TSPO. Analogamente, bassi valori di densità piastrinica della TSPO sono stati riscontrati in pazienti affetti da DDM o da disturbo bipolare (DB) solo qualora presentassero comorbilità per il DASA (35,36). Il possibile collegamento tra DAS e disregolazione dei meccanismi neurobiologici dell'attaccamento ha fatto sì che il *focus* della ricerca si concentrasse quindi sull'ossitocina: sono stati studiati i polimorfismi sia del gene dell'ossitocina (OXT) sia del gene del suo recettore (OXTR). Nel primo studio effettuato non sono state riscontrate mutazioni nella regione codificante o nelle regioni promoter del OXT in pazienti affetti dal disturbo d'ansia di separazione probabilmente, come suggerito dagli stessi autori, poiché l'ossitocina è cruciale per l'omeostasi dell'organismo e per questo molto conservata tra le specie (39). La ricerca delle mutazioni del promoter OXT (pazienti affetti da disturbi dell'umore in confronto con soggetti sani) ha evidenziato l'esistenza di due polimorfismi a singolo nucleotide: 6930G > A (rs53576) e 9073G > A (rs2254298). In particolare, i portatori del genotipo GG risultano avere una probabilità più elevata di essere affetti da depressione maggiore e mostrano livelli più elevati di attaccamento ansioso e di ansia di separazione (40).

IMPLICAZIONI NOSOLOGICHE

Il quesito che si stanno ponendo i clinici è se il DASA non sia semplicemente la manifestazione di un altro disturbo: si potrebbe infatti obiettare che il desiderio di essere vicino a un'altra persona risulti piuttosto comune in molte condizioni cliniche e per varie ragioni. Secondo Pini et al. (10) i sintomi d'ansia di separazione non rappresentano meramente la manifestazione secondaria di un disturbo primario, come per esempio il disturbo di personalità dipendente in cui la dipendenza si manifesta come una tendenza pervasiva e indiscriminata di fare affidamento sugli altri, laddove

l'ansia di separazione si riferisce a una serie limitata di preoccupazioni riguardanti la prossimità e la sicurezza delle figure di attaccamento. Lo stesso problema si potrebbe porre con il disturbo di personalità borderline, anche se, in questo caso, il quadro clinico è dominato da una pervasiva instabilità nell'umore, nelle relazioni interpersonali, nell'immagine di sé e nel comportamento (41). Più complesso è invece il rapporto esistente tra ansia di separazione, DAP e Ag. È noto che i soggetti affetti da DASA possono manifestare sintomi simili a un attacco di panico (42). Secondo Manicavasagar (13) l'ansia di separazione e l'agorafobia differiscono in quanto nel soggetto agorafobico il nucleo fondamentale del disturbo è la paura irrazionale e incontrollata da parte dell'individuo di poter avere un attacco di panico o sintomi tipo panico in determinate situazioni. Nel soggetto con ansia di separazione ciò che scatena lo stato ansioso è invece da mettere in relazione con il timore da parte dell'individuo del temporaneo distacco, reale o immaginario, da significative figure di attaccamento. Una volta messe in risalto le peculiarità del disturbo (**Tabella 2**), bisogna comunque precisare che le implicazioni nosologiche del DASA non possono non tener conto dell'attuale revisione più generale della classificazione dei disturbi d'ansia. Infatti, analisi tassonomiche, coerentemente con gli altri disturbi d'ansia, suggeriscono un modello di ansia di separazione dimensionale (16), per cui il DASA può essere rappresentato in maniera più aderente alla realtà come un costrutto distribuito continuativamente, quindi come il punto estremo su un *continuum* dimensionale. I risultati dello studio suggeriscono anche che il pattern dei sintomi da solo non può essere sufficiente per porre diagnosi, ma che sono necessari altri criteri quali, per esempio, l'esordio e la progressione dei sintomi, la storia familiare, l'importanza clinica dell'ansia di separazione in confronto ad altri sintomi e la disabilità associata al disturbo. Esiste, tuttavia, un altro modello che inserisce l'ansia di separazione, insieme ad altri sintomi d'ansia, all'interno dello spettro panico-agorafobico (43). Nel modello sviluppato da Cassano et al. (44) è stata prevista una dimensione specifica per l'ansia di separazione che comprende al suo interno tutta una serie di sintomi accomunati dal fatto di presentarsi come risposta diretta alla separazione, figurata o reale, da una figura d'attaccamento. In ogni caso, dal momento che il disturbo d'ansia di separazione può avere il proprio esordio nell'età adulta e che sembra anche relativamente comune in questa fase, non ci sarà più motivo per inserire il disturbo d'ansia di separazione nella sezione dei disturbi che cominciano esclusivamente nell'infanzia (8).

Bruschi A et al.

Tabella 2. Aspetti distintivi dell'ansia di separazione in età adulta rispetto ad altri disturbi psichiatrici

ASPETTI COMPORTAMENTALI RELATIVI A SEPARAZIONE/ATTACCAMENTO	Ansia di separazione in età adulta	Disturbo di panico con agorafobia	Disturbo d'ansia generalizzata	Disturbo dipendente di personalità	Disturbo borderline
Ansia di separazione in età infantile	sì	sì	sì	no	no
Paura di avere un attacco di panico	no	sì	no	no	no
Paura eccessiva che accada qualcosa di negativo alla figura di attaccamento	sì	no	sì	no	no
Difficoltà a stare lontano da figure di riferimento	sì	no	no	sì	no
Difficoltà ad accettare la fine di un rapporto	sì	no	no	no	sì
Difficoltà a interrompere la psicoterapia anche se lo psicoterapeuta non la ritiene più importante	sì	no	no	no	sì/no
Sensibilità alla rassicurazione	no	sì	no	no	no
Condotte agorafobiche	no	sì	no	no	no
Sintomi correlati alla (timore di) separazione	ansia fluttuante o critica	peggioramento delle condotte agorafobiche	non specifica	aumento della passività	sentimenti di rabbia, vuoto emotivo, impulsività

Riprodotta da Pini e Abelli (45)

IMPLICAZIONI CLINICHE

Sintomatologia

Manicavasagar e Silove (11), nel loro storico articolo, descrissero tre pazienti che presentavano i criteri prototipici per una forma di ansia di separazione dell'adulto. A dominare il quadro clinico vi erano marcati livelli di ansia alla separazione dalle principali figure di attaccamento, paura intensa che qualche evento negativo potesse accadere ai propri cari e un forte desiderio di ritornare a casa quando ne erano lontani. Come sottolineato dagli autori, tutto ciò è in analogia con il quadro clinico che predomina nella forma infantile del disturbo, ovviamente con le dovute differenze dovute al nuovo contesto in cui il disturbo si manifestava. La sintomatologia dell'adulto è caratterizzata da: ansia molto marcata quando avviene la separazione da casa o dalle principali figure d'attaccamento o quando è anticipata con il pensiero; persistente ed eccessiva preoccupazione riguardo alla possibile perdita dei principali personaggi di attaccamento, o alla possibilità che accada loro un evento negativo; persistente ed eccessiva preoccupazione riguardo al fatto che un evento spiacevole e imprevedibile comporti separazione dalle principali figure di attaccamento. Altri sintomi possono manifestarsi come difficoltà a stare lontani da casa per mol-

te ore, a partire per lunghi viaggi senza la figura di attaccamento, eccessivo timore riguardante la salute dei propri cari e alla loro incolumità (45).

Comorbilità

Numerosi studi hanno indagato i livelli di comorbilità tra il DASA e altri disturbi psichiatrici (9,10,23,46,47). Nonostante ciò, non si è fatta ancora totale chiarezza su questo punto per due ordini di motivi: il primo è che i livelli di comorbilità sono attendibili solo negli studi di popolazione generale, mentre nei campioni clinici consentono solo di formulare delle ipotesi ed esiste un solo lavoro che prende in esame la popolazione generale (9); il secondo, forse più importante, è che non si sa bene quanto la sovrapposizione di alcuni sintomi tra DASA e altre patologie, l'imprecisione dei criteri diagnostici o altri fattori possano costituire dei bias metodologici.

Disturbi d'ansia

Lo studio NCS-R evidenzia che il DASA mostra un pattern di comorbilità con altri disturbi d'ansia e dell'umore. Per quanto riguarda i disturbi d'ansia, nello studio NCS-R è emerso che il livello di comorbilità tra

Disturbo d'ansia di separazione dell'adulto: evidenze di letteratura e implicazioni cliniche

il DASA e altri disturbi d'ansia risulta elevato per disturbi quali il DAP e il disturbo post-traumatico da stress (DPTS) (8). È da notare inoltre un'associazione inversa tra disturbo ossessivo compulsivo e DASA ($r=-0,79$; $OR=8,1$) per la quale gli autori stessi richiedono ulteriori indagini. Tra i vari disturbi d'ansia, quello che mostra una più elevata comorbidità con il DASA è l'Ag senza panico con un OR di 5,8, anche se questo risultato potrebbe derivare da una sovrapposizione di alcuni criteri diagnostici tra queste due categorie (9): in tutti e due i disturbi è presente, come criterio diagnostico, la difficoltà a uscire di casa senza la presenza di un compagno (o di una figura di attaccamento nel caso del DASA) anche se, da un punto di vista psicopatologico, le paure fondamentali che sottostanno ai due disturbi differiscono.

Disturbi dell'umore

Sempre lo studio NCS-R rivela che l'associazione tra DASA e disturbi dell'umore non è inferiore a quella con i disturbi d'ansia (9). In particolare, è emersa una forte associazione tra DAS e DB (infanzia $OR=4,3$; adulto $OR=7,1$). È stato anche riscontrato che i sintomi d'ansia di separazione erano più accentuati in pazienti che avevano in comorbidità il DB e il DAP rispetto a coloro che avevano in comorbidità solo il DAP, e che una storia di DAS nell'infanzia era correlata a un esordio precoce del DB (46). Nei pazienti affetti da DDM è stato riscontrato che coloro che avevano in comorbidità il DASA avevano sofferto di un più elevato numero di episodi dell'umore in confronto ai pazienti con DDM che non presentavano il DASA in comorbidità (10).

Disturbo post-traumatico da stress e lutto complicato

L'esposizione a un evento traumatico può far precipitare le paure e le insicurezze connesse al DASA (48). Già in uno storico studio (15) il 33% di 36 pazienti affetti dal DASA riferirono che i primi sintomi erano insorti in seguito a una perdita (cambio del caregiver, divorzio, lutto). Le correlazioni tra il DASA, traumi e altre reazioni psicologiche [DPTS, lutto complicato (LC) e depressione] sono state indagate su un gruppo di 126 rifugiati di guerra bosniaci in Australia da Silove et al. (48). I risultati hanno mostrato che esiste una forte associazione del DASA con il DPTS ($OR=4,9$) ma non con il LC né con la depressione e che, nonostante il DASA fosse collegato a una perdita traumatica, quest'associazione non era specifica. L'associazione tra DASA e DPTS è stata precedentemente riscontrata anche nello studio NCS-R; ciò suggerisce che un trauma possa costituire un fattore scatenante le due condi-

zioni (8). Tuttavia, per quanto riguarda specificamente i rapporti tra LC e DASA, ulteriori evidenze documentano una possibile associazione, ma le limitate informazioni disponibili non consentono di dirimere la relazione eziologica fra le due condizioni cliniche: da una parte la pre-esistenza di DAS conclamato dell'infanzia o di tratti psicopatologici latenti potrebbe predisporre alle manifestazioni di LC nell'adulto; di contro, la comparsa del DASA potrebbe fare seguito all'esposizione a fattori stressanti con connotazione di perdita, come sostenuto *ab initio* dai ricercatori australiani (11,15). In un'indagine eseguita su un limitato sottogruppo di pazienti affetti da LC in confronto a controlli sani con perdita recente (47), il LC era associato ad alti livelli di ansia di separazione dell'adulto e la frequente presenza di sintomi depressivi e ipomaniacali in questi soggetti suggerisce che la ciclotimia possa rappresentare un elemento di vulnerabilità nei confronti del DASA. In un altro studio effettuato su un più ampio campione di soggetti che si erano rivolti a strutture cliniche per disturbi d'ansia o dell'umore (49), l'associazione con LC risulta significativa solo nei soggetti con DASA, ma non con il disturbo dell'infanzia e si accompagna con l'assenza di stile di attaccamento sicuro dell'adulto.

Disturbi di personalità

Sembra ci sia lo stesso tasso di disturbi di personalità tra pazienti affetti dal DASA e da altri disturbi d'ansia (14). Silove et al. (50) hanno condotto uno studio clinico su 397 pazienti affetti da disturbi d'ansia i cui risultati hanno evidenziato che i pazienti affetti da DASA, che riportavano punteggi più elevati di ansia di separazione nell'infanzia, avevano un tasso più elevato di disturbi di personalità di cluster C rispetto ai pazienti con DASA che non riportavano alti punteggi di ansia di separazione precoce. Inoltre, i pazienti del gruppo DASA con elevati livelli di ansia di separazione precoce riportavano un tasso più elevato di disturbi di personalità sia di cluster B sia di cluster C rispetto ai pazienti ansiosi che riportavano bassi livelli di ansia di separazione precoce e che non erano affetti da DASA. Dunque, è verosimile che livelli elevati di ansia di separazione precoce possano aumentare la probabilità che si presentino alterazioni nello sviluppo della personalità, alterando la sicurezza nei rapporti interpersonali.

Compromissione del funzionamento

Nello studio NCS-R è stato riportato che più del 40% dei soggetti affetti dal DASA negli ultimi 12 me-

si riportavano un disagio severo in almeno uno dei domini valutati dalla Sheehan Disability Scale (51), soprattutto nei domini riguardanti la vita sociale e personale. In maniera non sorprendente, coloro che erano affetti dal disturbo d'ansia di separazione e soffrivano di patologie psichiatriche in comorbidità riportavano dei livelli di compromissione del funzionamento più elevati; ma anche in una percentuale elevata (29,8%) di coloro che non mostravano altre patologie psichiatriche in comorbidità era riportata una severa disabilità in almeno un'area del funzionamento: ciò a dimostrazione che l'ansia di separazione possa costituire di per sé un fattore di disabilità (9). Inoltre, in due studi (10,23) è stato riportato che i soggetti affetti dal DASA avevano livelli più elevati di compromissione del funzionamento sociale, personale e lavorativo dell'individuo, in confronto ai pazienti con disturbi dell'umore o disturbi d'ansia che non avevano il DASA in comorbidità, anche dopo correzione per possibili fattori confondenti.

IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

Alcuni studi mostrano come alti livelli di ansia di separazione siano correlati alla riduzione del beneficio delle psicoterapie e dei trattamenti farmacologici (52-54). Aaronson et al. hanno riportato che, tra i pazienti affetti da DAP e trattati con terapia cognitivo-comportamentale, quelli con DASA in comorbidità hanno una possibilità quattro volte maggiore di ottenere scarsi risultati dalla terapia. Questo effetto persiste anche tenendo conto di tutti i fattori concomitanti: la severità dei sintomi d'ansia, il numero di disturbi ansiosi in comorbidità, lo *status* socio-economico, la durata della malattia e la severità dell'agorafobia. Kirsten et al., invece, studiando un campione di pazienti affetti da diversi disturbi d'ansia (fobia sociale, DAG, DAP) trattati con terapia cognitivo-comportamentale di gruppo, hanno dimostrato che un minore miglioramento alle scale sintomatologiche dell'ansia e della depressione concorda con maggiori tassi di ansia di separazione. Recentemente, Miniati et al. hanno indagato, utilizzando il modello di spettro panico-agorafobia sviluppato da Cassano (55), quali fattori possano influenzare gli esiti delle terapie farmacologiche su pazienti affetti da DAP. I risultati mostrano che alti punteggi dei valori di ansia di separazione, valutati tramite un'intervista specifica per lo spettro panico-agorafobico (PAS-SR Last-Month), possono predire una scarsa risposta al trattamento farmacologico dopo 12 mesi di terapia.

CONCLUSIONI

Sin dalle prime descrizioni e dallo sviluppo degli specifici strumenti di valutazione, un numero sempre crescente di studi ha mostrato un grande interesse sul disturbo d'ansia di separazione, non solo per le ovvie implicazioni tassonomiche e nosologiche, ma soprattutto per il considerevole impatto clinico e terapeutico: il DASA si è dimostrato una patologia non infrequente, con una prevalenza lifetime nella popolazione generale del 6,6% (9), ma nonostante ciò, solo una minima parte dei pazienti riferisce l'ansia di separazione come *focus* del trattamento. Tutto ciò anche alla luce del forte impatto che il disturbo sembra esercitare, non solo sulla qualità della vita dei pazienti, ma soprattutto sugli esiti delle terapie cognitivo-comportamentali e farmacologiche.

L'identificazione di questo disturbo ha permesso di ridefinire il rapporto esistente tra ansia di separazione precoce e disturbi psichiatrici nell'età adulta, portando a ipotizzare un modello di continuità secondo il quale, se l'ansia di separazione persiste fino all'età adulta, potrebbe condurre allo sviluppo del DASA; naturalmente soltanto studi longitudinali potranno confermare quest'ipotesi.

Certamente, nonostante le evidenze genetiche, neurobiologiche, sugli stili d'attaccamento e sul contesto familiare che cercano di spiegare l'eziologia e la specificità del DASA, sono necessari ulteriori studi per una migliore caratterizzazione del disturbo sul piano naturalistico e nosografico.

Da un punto di vista clinico, il DASA ha mostrato peculiarità specifiche che lo distinguono da altri disturbi psichiatrici, rendendo necessarie, in futuro, alcune revisioni dei criteri diagnostici in modo da evitare sovrapposizioni, in primis con il DAP-Ag e con il disturbo dipendente di personalità. Ciò si rende evidente alla luce dei risultati del NCS-R dai quali si evince che la maggior parte (91,1%) dei soggetti ai quali era stato diagnosticato il DASA negli ultimi 12 mesi rispondeva ai criteri per almeno un altro disturbo psichiatrico.

Concludendo, riteniamo auspicabile, nelle prossime revisioni dei sistemi classificativi, la rimozione delle restrizioni età-correlate ora esistenti per il DASA poiché risulta, allo stato attuale delle conoscenze, che il disturbo possa avere il proprio esordio a qualunque età. Inoltre, consideriamo indispensabile, in particolar modo tra tutti coloro che si occupano di disturbi d'ansia, aumentare l'attenzione e le conoscenze cliniche sul disturbo, per una sua migliore identificazione e la ricerca di specifici e più efficaci trattamenti.

Disturbo d'ansia di separazione dell'adulto: evidenze di letteratura e implicazioni cliniche

BIBLIOGRAFIA

1. Ainsworth MD. The development of infant-mother interaction among the Ganda. In: Floss BM (ed). Determinants of infant behavior. New York: Wiley, 1963.
2. Bowlby J. Attachment and loss, vol. 1. Attachment. New York, NY: Basic Books, 1969.
3. Bowlby J. Attachment and loss, vol. 2. Separation: anxiety and anger. New York, NY: Basic Books, 1973.
4. Aridizzone I. Disturbi d'ansia. In: Guidetti V (a cura di). Fondamenti di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza. Bologna: Il Mulino, 2005.
5. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000.
6. Organizzazione Mondiale della Sanità. ICD-10. International Classification of Diseases. Milano: Masson, 2002.
7. American Psychiatric Association. DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
8. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 593-602 (Published erratum appears in *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 768).
9. Shear MK, Jin R, Ruscio AM, Walters EE, Kessler RC. Prevalence and correlates of estimated DSM-IV child and adult separation anxiety disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1074-83.
10. Pini S, Abelli M, Shear KM, et al. Frequency and clinical correlates of adult separation anxiety in a sample of 508 outpatients with mood and anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122: 40-6.
11. Manicavasagar V, Silove D. Is there an adult form of separation anxiety disorder? A brief clinical report. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; 31: 299-303.
12. Silove D, Harris M, Morgan A, Boyce P. Is early separation anxiety a specific precursor of panic disorder-agoraphobia? A community study. *Psychol Med* 1995; 25: 405-11.
13. Manicavasagar V, Marnane C, Pini S, et al. Adult separation anxiety disorder: a disorder comes of age. *Curr Psychiatry Rep* 2010; 12: 290-7.
14. Manicavasagar V, Silove D, Curtis J, Wagner R. Continuities of separation anxiety from early life into adulthood. *J Anxiety Disord* 2000; 14: 1-18.
15. Manicavasagar V, Silove D, Curtis J. Separation anxiety in adulthood: a phenomenological investigation. *Compr Psychiatry* 1997; 38: 274-82.
16. Silove D, Slade T, Marnane C, Wagner R, Brooks R, Manicavasagar V. Separation anxiety in adulthood: dimensional or categorical? *Compr Psychiatry* 2007; 48: 546-53.
17. Cyranowski JM, Shreer MK, Rucci P. Adult separation anxiety: psychometric properties of a new structured clinical interview. *J Psychiatr Res* 2002; 36: 77-86.
18. Manicavasagar V, Silove D, Wagner R, Drobny J. A self-report questionnaire for measuring separation anxiety in adulthood. *Compr Psychiatry* 2003; 44: 146-53.
19. Shear MK, Frank E, Fagiolini A, Grochocinsky VJ, Cassano GB. Structured Clinical Interview for Separation Anxiety Symptoms. Sito visitato il 20 marzo 2012, <http://www.spectrum-project.org/questionnaires/sas.html>
20. Kessler RC, Berglund P, Chiu WT, et al. The US National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): design and field procedures. *Int J Methods Psychiatr Res* 2004; 13: 69-92.
21. Kessler RC, Merikangas KR. The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): background and aims. *Int J Methods Psychiatr Res* 2004; 13: 60-8.
22. Wijeratne C, Manicavasagar V. Separation anxiety in the elderly. *J Anxiety Disord* 2003; 17: 695-702.
23. Silove D, Marnane C, Wagner R, Manicavasagar VL, Rees S. The prevalence and correlates of adult separation anxiety disorder in an anxiety clinic. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 21.
24. Manicavasagar V, Silove D, Rapee R, Waters F, Momartin S. Parent-child concordance for separation anxiety: a clinical study. *J Affect Disord* 2001; 65: 81-4.
25. Silove D, Manicavasagar V, O'Connell D, Morris-Yates A. Genetic factors in early separation anxiety: implications for the genesis of adult anxiety disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 17-24.
26. Manicavasagar V, Silove D, Marnane C, Wagner R. Adult attachment styles in panic disorder with and without comorbid adult separation anxiety disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43: 167-72.
27. Feeney JA, Noller P, Hanrahan M. Assessing adult attachment. In: Sperling MB, Berman WH (eds) Attachment in adults: clinical and developmental perspectives. New York, NY: Guilford Press, 1994.
28. Lipsitz JD, Martin LY, Mannuzza S, et al. Childhood separation anxiety disorder in patients with adult anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 927-9.
29. Silove D, Manicavasagar V, Curtis J, Blaszczyński A. Is early separation anxiety a risk factor for adult panic disorder? A critical review. *Compr Psychiatry* 1996; 37: 167-79.
30. Manicavasagar V, Silove D, Wagner R, Hadzi-Pavlovic D. Parental representations associated with adult separation anxiety and panic disorder-agoraphobia. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33: 422-8.
31. Birzniece V, Bäckström T, Johansson IM, et al. Neuroactive steroid effects on cognitive functions with a focus on the serotonin and GABA systems. *Brain Res Rev* 2006; 51: 212-39.
32. Marazziti D, Roncaglia I, Piccini A, Dell'Osso L. Aspetti neurobiologici dell'attaccamento. *Giorn Ital Psicopat* 2008; 14: 58-71.
33. Weizman A, Burgin R, Harel Y, Karp L, Gavish M. Platelet peripheral-type benzodiazepine receptor in major depression. *J Affect Disord* 1995; 33: 257-61.
34. Johnson MR, Marazziti D, Brawman-Mintzer O, et al. Abnormal peripheral benzodiazepine receptor density associated with generalized social phobia. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 306-9.
35. Pini S, Martini C, Abelli M, et al. Peripheral-type benzodiazepine receptor binding sites in platelets of patients with panic disorder associated to separation anxiety symptoms. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 181: 407-11.
36. Chelli B, Pini S, Abelli M, et al. Platelet 18 kDa translocator protein density is reduced in depressed patients with adult separation anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 249-54.
37. Abelli M, Chelli B, Costa B, et al. Reductions in platelet 18-kDa translocator protein density is associated with adult separation anxiety in patients with bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 98-103.
38. Costa B, Pini S, Martini C, et al. Ala147Thr substitution in translocator protein is associated with adult separation anxiety in patients with depression. *Psychiatr Genet* 2009; 19: 110-1.
39. Costa B, Pini S, Martini C, et al. Mutation analysis of oxytocin gene in individuals with adult separation anxiety. *Psychiatry Res* 2009; 168: 87-93.
40. Costa B, Pini S, Gabelloni P, et al. Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 1506-14.
41. Reisch T, Ebner-Priemer UW, Tschacher W, Bohus M, Linehan MM. Sequences of emotions in patients with borderline personality disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118: 42-8.
42. Manicavasagar V, Silove D, Marnane C, Wagner R. Adult attachment styles in panic disorder with and without comorbid adult separation anxiety disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43: 167-72.
43. Shear MK, Cassano GB, Frank E, Rucci P, Rotondo A, Fagiolini A. The panic-agoraphobic spectrum: development, description, and clinical significance. *Psychiatr Clin North Am* 2002; 25: 739-56.

Bruschi A et al.

44. Cassano GB, Banti S, Mauri M, et al. Internal consistency and discriminant validity of the Structured Clinical Interview for Panic-Agoraphobic Spectrum (SCI-PAS). *Int J Methods Psychiatr Res* 1999; 8: 138-45.
45. Pini S, Abelli M. Ansia di separazione in età adulta: manifestazioni cliniche e rapporti con i disturbi affettivi. In: Cassano GB, Tundo A (a cura di). *Lo spettro dell'umore*. Psicopatologia e clinica. Milano: Elsevier, 2008.
46. Pini S, Abelli M, Mauri M, et al. Clinical correlates and significance of separation anxiety in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 370-6.
47. Dell'Osso L, Carmassi C, Corsi M, et al. Adult separation anxiety in patients with complicated grief versus healthy control subjects: relationships with lifetime depressive and hypomanic symptoms. *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10: 29.
48. Silove D, Momartin S, Marnane C, Steel Z, Manicavasagar V. Adult separation anxiety disorder amongst war-affected Bosnian refugees: comorbidity with PTSD and associations with dimensions of trauma. *J Trauma Stress* 2010; 23: 169-72.
49. Pini S, Gesi C, Abelli M, et al. The relationship between adult separation anxiety disorder and complicated grief in a cohort of 454 outpatients with mood and anxiety disorders. *J Affective Dis* 2012; d.o.i. 10.1016/j.jad.2012.05.026.
50. Silove D, Marnane C, Wagner R, Manicavasagar V. Associations of personality disorder with early separation anxiety in patients with adult separation anxiety disorder. *J Pers Disord* 2011; 25: 128-33.
51. Sheehan DV. *The anxiety disease*. New York: Scribner, 1983.
52. Aaronson CJ, Shear MK, Goetz RR, et al. Predictors and time course of response among panic disorder patients treated with cognitive-behavioral therapy. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 418-24.
53. Kirsten LT, Grenyer BF, Wagner R, Manicavasagar V. Impact of separation anxiety on psychotherapy outcomes for adults with anxiety disorders. *Counsel Psychother Res* 2008; 8: 36-42.
54. Miniati M, Calugi S, Rucci P, et al. Predictors of response among patients with panic disorder treated with medications in a naturalistic follow-up: the role of adult separation anxiety. *J Affect Disord* 2012; 136: 675-9.
55. Rucci P, Miniati M, Oppo A, et al. The structure of lifetime panic-agoraphobic spectrum. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 366-79.