

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Overview of the epidemiology, etiology, diagnostics and treatment of generalized anxiety disorder

Evelina Stukaitė¹, Indrė Daubarytė¹, Vilija Chadyšaitė-Navickienė²

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

²*Rokiškis Hospital of Psychiatry, Rokiškis, Lithuania*

Abstract

Background. Generalized anxiety disorder (GAD) is characterized as a chronic, persistent, and difficult to control state of anxiety, often lacking a specific cause. It stands as one of the most commonly diagnosed anxiety disorders. Individuals with GAD not only experience psychological difficulties but also physical symptoms, which, over an extended period, may be a threat to patient's well-being. Due to its high comorbidity with other mental disorders, somatic illnesses, and its complex etiology, GAD is frequently not precisely diagnosed and treated, meaning the importance to increase knowledge the etiology of GAD, diagnostic principles, and treatment.

Aim. To review latest literature about epidemiology, etiology, diagnostics and management of GAD.

Material and methods. The research method is a literature review. Publications were searched on PubMed, Google Scholar databases. According to the following keywords and their combinations: „generalized anxiety disorder“, „anxiety“, „management“, „prevalence“, „causes“. Inclusion criteria: publications only in English, relevant to the topic and published in the last 10 years.

Results. Using theoretical analysis methods, 22 publication meeting the inclusion criteria were found. A further 26 publications were rejected because they did not meet the inclusion criteria.

Conclusions. GAD is multi- etiological disorder. Studies indicate that up to 50 % of individuals suffering from GAD have mood or other anxiety disorders. Due to the high comorbidity of GAD with other mental disorders and somatic illnesses, diagnostic of GAD becomes complicated. To achieve optimal treatment effect, it is recommended to combine pharmacological and non- pharmacological treatment methods.

Keywords: generalized anxiety disorder, anxiety, management, prevalence, causes.

Generalizuoto nerimo sutrikimo epidemiologijos, etiologijos, diagnostikos ir gydymo apžvalga

Evelina Stukaitė¹, Indrė Daubarytė¹, Vilija Chadyšaitė-Navickienė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Rokiškio psichiatrijos ligoninė, Rokiškis, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Generalizuotas nerimo sutrikimas (GNS) apibūdinamas kaip lėtinis, nuolatinis, sunkiai kontroliuojamas nerimavimas, dažnai neturintis vienos specifinės priežasties. Tai vienas dažniausiai diagnozuojamų nerimo sutrikimų. GNS pacientai patiria ne tik psichologinius sunkumus, tačiau susiduria ir su fiziniais nerimo sukeliama simptomais, kurie ilguoju laikotarpiu gali tapti pavojingi paciento sveikatai. Dėl didelio komorbidiškumo su kitais psichikos sutrikimais, somatinėmis ligomis ir sudėtingos etiologijos GNS dažnu atveju nėra tiksliai diagnozuojamas bei gydomas, todėl yra svarbu gilintis į GNS etiologiją, diagnostikos principus bei gydymo metodus.

Tikslas. Apžvelgti naujausią mokslinę literatūrą apie generalizuoto nerimo sutrikimo epidemiologiją, etiologiją, diagnostikos principus ir gydymo metodus.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Tyrimo metodas – literatūros apžvalga. Publikacijų ieškota PubMed duomenų bazėje ir Google Scholar paieškos sistemoje, naudojant toliau išvardintus raktinius žodžius ir jų derinius anglų kalba: generalizuotas nerimo sutrikimas (angl. generalized anxiety disorder), nerimas (angl. anxiety), valdymas (angl. management), paplitimas (angl. prevalence), priežastys (angl. causes). Publikacijų atrankos kriterijai: moksliniai straipsniai anglų kalba, atitinkantys tyrimo temą ir paskelbti per pastaruosius 10 metų.

Rezultatai. Taikant teorinės analizės metodus buvo atrinktos 22 publikacijos, atitinkančios įtraukimo kriterijus. Kitos 26 publikacijos buvo atmestos, nes neatitiko įtraukimo kriterijų.

Išvados. GNS yra daugiaetiologinis sutrikimas. Tyrimai rodo, kad iki 50 % sergančiųjų GNS turi nuotaikos ar kitus nerimo sutrikimus. Dėl stebimo GNS komorbidiškumo su psichikos sutrikimais ir somatinėmis ligomis, GNS diagnostika tampa sudėtinga. Norint pasiekti optimalų gydymo efektą, rekomenduojama derinti medikamentinius ir nemedikamentinius gydymo būdus.

Raktiniai žodžiai: generalizuotas nerimo sutrikimas, nerimas, valdymas, paplitimas, priežastys.

1. Įvadas

Nerimo sutrikimai yra labiausiai paplitusi psichikos sutrikimų grupė visame pasaulyje. Vienas dažniausiai diagnozuojamų nerimo sutrikimų – generalizuotas nerimo sutrikimas (GNS) [1]. Jis apibūdinamas kaip lėtinis, nuolatinis, sunkiai kontroliuojamas nerimavimas, kuris dažnai neturi konkrečios priežasties ir jį lydi nespecifiniai psichologiniai ir fiziniai simptomai (neramumas, dirglumas, nuovargis, apsunkintas dėmesio koncentravimas, raumenų įtampa ar miego sutrikimai) [2]. GNS blogina gyvenimo kokybę, mažina darbingumą [3]. Nustatyta, kad nerimo sutrikimai yra antroji pagrindinė su psichikos sveikata susijusi nedarbingumą lemianti priežastis visame pasaulyje [4]. Tyrimai rodo, kad, nepaisant skiriamų lėšų, GNS dažnai yra nepakankamai efektyviai diagnozuojamas ir gydomas [5]. Todėl labai svarbu didinti supratimą apie šį sutrikimą ir ieškoti kuo efektyvesnių diagnostikos ir gydymo būdų.

2. Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimo metodas – literatūros apžvalga. Publikacijų ieškota PubMed duomenų bazėje ir Google Scholar paieškos sistemoje, naudojant toliau išvardintus raktinius žodžius ir jų derinius anglų kalba: generalizuotas nerimo sutrikimas (angl. generalized anxiety disorder), nerimas (angl. anxiety), valdymas (angl. management), paplitimas (angl. prevalence), priežastys (angl. causes). Publikacijų atrankos kriterijai: moksliniai straipsniai anglų kalba, atitinkantys tyrimo temą ir paskelbti per pastaruosius 10 metų.

3. Rezultatai

3.1. Epidemiologija

Literatūros duomenimis, Jungtinėse Amerikos Valstijose GNS paplitimas bendrojoje

populiacijoje siekia iki 3% [6], Italijoje – iki 2,3% [7], Singapūre – iki 1,6% [8]. Moterims (3,6%) šis sutrikimas yra nustatomas dažniau nei vyrams (0,9%) [7]. Nustatyta, kad asmenims, turintiems žemesnę socialinę ir ekonominę padėtį, turintiems ribotas galimybes gauti sveikatos priežiūros paslaugas, patiriantiems reikšmingus stresorius (darbo praradimas, skyrybos, trauminiai įvykiai) GNS pasireiškimo tikimybė yra didesnė [9]. Remiantis literatūros šaltiniais, GNS yra reikšmingai susijęs su kitais psichikos sutrikimais. Tyrimai parodė, kad iki 50% sergančiųjų GNS taip pat nustatytas nuotaikos ar kitas nerimo sutrikimas [10]. GNS dažnai diagnozuojamas kartu su bipoliniu sutrikimu ir gali būti susijęs su sunkesne bipolinio sutrikimo eiga bei padidėjusia savižudybės rizika [11]. Taip pat stebimas GNS komorbidiskumas ne tik su psichikos sutrikimais, bet ir su somatinėmis ligomis (kardiovaskulinėmis, neurologinėmis, onkologinėmis) [1].

3.2. Etiologija

Dėl didelio nerimo sutrikimų paplitimo, studijų poreikis šios grupės sutrikimų prevencijai vis didėja. Tačiau norint kokybiškai kurti prevencijos programas ar atrasti kuo efektyvesnių gydymo būdų, svarbu suprasti nerimo sutrikimų etiologiją [1]. GNS yra daugiaetiologinis sutrikimas, jo kilmė literatūroje aiškinama neurobiologiniais pakitimais, genetiniais ir aplinkos veiksniais [12].

Neurobiologiniai veiksniai

Neuroradiologiniai tyrimai (fMRT) tyrė metabolito N-acetilasparginato kiekį prefrontalinėje žievėje (atsakingoje už sprendimų priėmimą ir kognityvinius procesus). Atlikti tyrimai parodė, jog metabolito kiekiai buvo

didesni tarp pacientų sergančių GNS. Tokie rezultatai rodo, kad prefrontalinės žievės funkcija gali būti sutrikusi tarp GNS sergančių pacientų, kas lemtų ir sutrikusius kognityvinius procesus. Taip pat įvairios studijos teigia, jog sergančių GNS smegenyse vyrauja panašūs pakitimai kaip ir sergant depresija. Buvo nustatyta, jog tiek depresijos, tiek GNS metu padidėja aktyvumas amygdaloje – smegenų dalyje atsakingoje už jausmus, ypač baimės jausmą. Be jau paminėtų smegenų struktūrų, kuriose buvo stebimi pakitimai, taip pat buvo stebimi pokyčiai ir juostinėje smegenų žievėje, kurios aktyvumas buvo didesnis nei tarp sveikų asmenų, kuomet dalyvių buvo prašoma įvertinti kaip stipriai jie buvo išsigandę stebėdami pyktį vaizduojančius veidų piešinius [12,13]. Kalbant apie neurobiologinius veiksnius, šių trijų struktūrų disfunkcija gali turėti didžiausios įtakos GNS pasireiškimui.

Genetiniai veiksniai

Be neuroradiologinių tyrimų, atlikti ir genetiniai tyrimai, nagrinėjantys GNS paveldimumą. Literatūros šaltiniai nagrinėjantys genetinius GNS veiksnius nustatė apie 23 % paveldimumą. Su lytimi paveldimumas nebuvo reikšmingai susijęs. Nors yra daugelis studijų, kurios stebi didesnę nerimo sutrikimą moterų tarpe. Literatūroje išskiriami genai, kurie turi reikšmės nerimo sutrikimų paveldimumui: 5-HT1A, ACE, ADORA2A, 5-HHT, MAO-A, COMT, CCK-B [14].

Aplinkos veiksniai

Manoma, jog aplinkos veiksniai turi daugiausiai reikšmės GNS išsivystymui. Traumuojantys gyvenimo įvykiai, lėtiniai psichikos sutrikimai, patiriamas lėtinis stresas yra reikšmingiausi rizikos veiksniai. Taip pat ypač svarbi genetinių

veiksnių įtaka, reakcijai į aplinkos įvykius. Įrodyta, jog turint genetinius rizikos veiksnius nerimo vystymuisi bei aplinkos veiksniais, GNS vystymasis tampa greitesnis, vystosi hiperreakcija į aplinkos veiksniais. Tarp sergančiųjų taip pat stebimas didesnis žalingų įpročių (rūkymas, alkoholio vartojimas) paplitimas nei tarp sveikų asmenų, todėl polinkis į priklausomybes taip pat yra siejamas su GNS atsiradimu [14].

3.3. Diagnostika

GNS apibūdinamas kaip lėtinis, nuolatinis nerimavimas, kuris gali neturėti vienos specifinės nerimo priežasties, jį sunku kontroliuoti ir jį dažnai lydi nespecifiniai psichologiniai ir fiziniai simptomai. Nerimas gali pasireikšti dėl įvairių priežasčių (finansinių, sveikatos, kasdienių gyvenimo įvykių, ateities) [15]. GNS daugeliu atveju persipina ir su kitais nerimo sutrikimais, nuotaikos afekciniais sutrikimais, todėl GNS diagnostika tampa sudėtinga. Pagrindinis kriterijus GNS diagnostikoje yra nerimo trukmė. Pacientas turi jausti nerimą bent 6 mėnesius. Įdomu tai, jog dažniausiai pacientai kreipiasi ne dėl juntamo nuolatinio nerimavimo, tačiau jau dėl atsiradusių somatinių simptomų susijusių su nerimu t.y. virškinimo sutrikimų, pilvo, galvos skausmų, širdies veiklos pokyčių. Tai reiškia, jog dažniausiai nerimas kankina pacientus daug ilgiau nei pusę metų ir dažnai gydymas pradedamas jau atsiradus fiziologiniams su nerimu susijusiems simptomams [15].

DSM-5 kriterijai GNS diagnostikai:

- 1) Hiperreaktyvi reakcija į aplinkos įvykius ir nerimas besitęsiantis bent 6 mėn.;
- 2) Žmogus negali kontroliuoti nerimo;
- 3) Nerimas ir jaudinimasis yra susiję bent su trimis išvardintais simptomais (vaikams

reikalingas bent vienas): bejėgiškumas dėl nerimo sukeliama įkalinimo jausmo, greitas įsijautrinimas, sunku susikoncentruoti, irzlumas, raumenų įtampa, miego sutrikimai;

- 4) Nerimas sukelia fizinius simptomus, kurie trukdo kasdiniame gyvenime ir eigoje gali išsivystyti į rimtus sveikatos sutrikimus;
- 5) Fiziniai simptomai nėra tiesiogiai susiję su medžiagų vartojimu ar gretutinėmis ligomis;
- 6) Neatrandama "tinkamesnio" psichikos sutrikimo.

Visi išvardinti kriterijai turėtų būti, norint diagnozuoti GNS [12,15].

GNS diagnostikai naudojama ir GAD-7 skalė, kurios tikslas – išsiaiškinti nerimo įtaką kasdieniam gyvenimui. Simptomai skalėje vertinami dviejų savaitių laikotarpyje, pacientas savo pojūčius įvertina balais nuo 0 iki 3. Surinktų balų suma atspindi GNS sunkumą [12]. Tarptautinėje statistinėje ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijoje TLK-10 GNS žymimas F41.1, priklauso kitiems nerimo sutrikimams ir yra vertinamas kitais kriterijais nei DSM-5. TLK-10 kriterijai įtraukia 5 ir 6 DSM-5 kriterijus, tačiau taip pat apibrėžia daugiau fiziologinius nerimo sukelliamus simptomus: 1) vertina autonominės sistemos veiklą (padažnėjęs širdies ritmas, prakaitavimas, atsiradęs drebulys, gleivinių sausumas); 2) simptomus jaučiamus krūtinėje (sunkumas kvėpuojant, krūtinės skausmas), virškinamojo trakto simptomus (springimo jausmas, pykinimas); 3) neurologinius, psichiatrinius simptomus (galvos svaigimas, depersonalizacijos jausmas, mirties baimė); 4) bendrus simptomus (karščio bangos, tirpimai); 5) įtampos simptomus (raumenų įtampa, psichologinė įtampa, bejėgiškumo

jausmas) 6) nespecifinius simptomus (miego sutrikimai, hiperreakcija į aplinkos veiksnius, nuolatinis įsijautrinimas, sunkumas susikoncentruoti) [16]. Naujoje TLK-11 klasifikacijoje siūloma jaučiamo nerimo neapibrėžti bent 6 mėnesių trukme, vėčiau vertinti kelių mėnesių simptomatiką. Taip pat TLK-11 labiau išplėtė GNS metu jaučiamus simptomus bei įtraukė komorbidiškumą su kitais psichikos sutrikimais, t.y. TLK-11 klasifikacija leidžia GNS diagnozuoti kartu su panikos sutrikimu ar obsesiniu kompulsiniu sutrikimu, ko nebuvo TLK-10 klasifikacijoje [17].

3.4. Gydyimas

GNS yra sudėtinga būklė, kuri dažnai gydoma nepakankamai efektyviai [5]. Norint pasiekti optimalų gydymo efektą, rekomenduojama derinti medikamentinius ir nemedikamentinius gydymo būdus [12]. Literatūros duomenimis, psichoterapija yra vienas veiksmingiausių nemedikamentinio gydymo būdų. D. Papola ir kt. bendraautorių parengtoje sisteminėje apžvalgoje, sudarytoje iš 66 tyrimų, kuriuose dalyvavo 5597 dalyviai nustatyta, kad kognityvinė elgesio terapija (KET) yra laikoma pirmo pasirinkimo psichoterapijos rūšimi gydant GNS, kadangi ji yra susijusi su ilgalaikiu veiksmingumu. Įrodyta, kad kitos psichoterapijos rūšys taip pat yra efektyvios, tačiau turi tik trumpalaikį poveikį šio sutrikimo gydyme [18]. Farmakologiniu požiūriu pirmo pasirinkimo vaistai yra antidepresantai, t.y. selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) ir serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI). Benzodiazepinai, nors ir veiksmingi trumpalaikiam GNS gydymui, paprastai neskiriami dėl galimos priklausomybės ir nepageidaujamo šalutinio poveikio [12].

Emily Carl ir kt. bendraautorių publikuotoje sisteminėje apžvalgoje, sudarytoje iš 79 atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvavo 11002 pacientai sergantys GNS, buvo lyginamas psichoterapijos ir medikamentinio gydymo veiksmingumas gydant GNS. Įrodyta, kad empiriškai pagrįstos psichoterapijos intervencijos turi didesnę poveikį GNS gydymo rezultatams nei gydymas tik medikamentais. Taip pat nustatyta, kad jaunesnis amžius buvo susijęs su didesniu psichoterapijos poveikio dydžiu [19].

Tyrimai parodė, kad 30-40 % GNS sergančiųjų dėl nepakankamo tradicinio gydymo veiksmingumo naudoja alternatyvius gydymo metodus (sąmoningumo meditacija, kvėpavimo pratimai, aromaterapija, akupunktūra, reguliarius fizinis aktyvumas, subalansuota mityba) [20]. Tačiau literatūroje nėra pakankamai duomenų, įrodančių šių metodų veiksmingumą, todėl negalime teigti, jog jie prilygsta tradiciniams mokslu paremtiems gydymo metodams. Rekomenduojama alternatyvius gydymo metodus taikyti kaip papildomą GNS gydymą [12,20]. Vienas iš alternatyvių gydymo būdų GNS pacientams yra metakognityvinė terapija [21]. H.M Nordahl ir bendraautoriai atliko viengubai aklą tyrimą tarp pacientų sergančių GNS, kurio rezultatai parodė, jog metakognityvinė terapija buvo veiksmingesnė nei KET [22]. Į tyrimą buvo įtraukti 246 pacientai. Dalis pacientų užsiėmė KET, kitai daliai buvo taikyta metakognityvinė terapija. Tyrimo rezultatai, parodė, jog metakognityvinė terapija sukėlė remisiją 65 % šia terapija užsiimančių pacientų, o po KET seansų, remisiją pasiekė 38%. Metakognityvinės terapijos metu stengiamasi pakeisti ne pačias mintis ar jų turinį, tačiau minčių kontroliavimo procesus. Daugelis pacientų įvertino, jog šis būdas reikalauja

mažiau pastangų ir rezultatus jie pastebi greičiau [21,22].

4. Išvados

GNS yra daugiaetiologinis sutrikimas, jo kilmė literatūroje aiškinama neurobiologiniais, genetiniais ir aplinkos veiksniais. Moterims šis sutrikimas yra nustatomas dažniau nei vyrams. Taip pat tyrimai rodo, kad iki 50% sergančiųjų GNS turi nuotaikos ar kitus nerimo sutrikimus. Dėl stebimo GNS komorbidiškumo su psichikos sutrikimais ir somatinėmis ligomis, GNS diagnostika tampa sudėtinga. Pagrindinis kriterijus diagnozuojant GNS yra juntamo nerimo trukmė. Norint pasiekti optimalų gydymo efektą, rekomenduojama derinti medikamentinius ir nemedikamentinius gydymo būdus. Literatūros duomenimis, KET yra vienas veiksmingiausių nemedikamentinio gydymo būdų gydant GNS. Farmakologiniu požiūriu pirmo pasirinkimo vaistai yra antidepresantai, t.y. selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) ir serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI).

Literatūros šaltiniai

1. Moreno-Peral P, Conejo-Cerón S, Motrico E, Rodríguez-Morejón A, Fernández A, García-Campayo J, Roca M, Serrano-Blanco A, Rubio-Valera M, Bellón JÁ. Risk factors for the onset of panic and generalised anxiety disorders in the general adult population: a systematic review of cohort studies. *J Affect Disord.* 2014 Oct;168:337-48.
2. DeMartini J, Patel G, Fancher TL. Generalized Anxiety Disorder. *Ann Intern Med.* 2019 Apr 2;170(7):49-64.
3. Remes O, Brayne C, van der Linde R, Lafortune L. A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult

- populations. *Brain Behav.* 2016 Jun 5;6(7):e00497.
4. Xiong P, Liu M, Liu B, Hall BJ. Trends in the incidence and DALYs of anxiety disorders at the global, regional, and national levels: Estimates from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Affect Disord.* 2022 Jan 15;297:83-93;
 5. Showraki M, Showraki T, Brown K. Generalized Anxiety Disorder: Revisited. *Psychiatr Q.* 2020 Sep;91(3):905-914.
 6. Sapra A, Bhandari P, Sharma S, Chanpura T, Lopp L. Using generalized anxiety disorder-2 (GAD-2) and GAD-7 in a primary care setting. *Cureus.* 2020 May 21;12(5).
 7. Preti A, Demontis R, Cossu G, Kalcev G, Cabras F, Moro MF, Romano F, Balestrieri M, Caraci F, Dell'Osso L, Di Sciascio G, Drago F, Hardoy MC, Roncone R, Faravelli C, Gonzalez CIA, Angermayer M, Carta MG. The lifetime prevalence and impact of generalized anxiety disorders in an epidemiologic Italian National Survey carried out by clinicians by means of semi-structured interviews. *BMC Psychiatry.* 2021 Jan 20;21(1):48.
 8. Chang S, Abdin E, Shafie S, Sambasivam R, Vaingankar JA, Ma S, Chong SA, Subramaniam M. Prevalence and correlates of generalized anxiety disorder in Singapore: Results from the second Singapore Mental Health Study. *J Anxiety Disord.* 2019 Aug;66:102106.
 9. Newman MG, Shin KE, Zuellig AR. Developmental risk factors in generalized anxiety disorder and panic disorder. *J Affect Disord.* 2016 Dec;206:94-102.
 10. Ruscio AM, Hallion LS, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Andrade LH, Borges G, Bromet EJ, Bunting B, Caldas de Almeida JM, Demyttenaere K, Florescu S, de Girolamo G, Gureje O, Haro JM, He Y, Hinkov H, Hu C, de Jonge P, Karam EG, Lee S, Lepine JP, Levinson D, Mneimneh Z, Navarro-Mateu F, Posada-Villa J, Slade T, Stein DJ, Torres Y, Uda H, Wojtyniak B, Kessler RC, Chatterji S, Scott KM. Cross-sectional Comparison of the Epidemiology of DSM-5 Generalized Anxiety Disorder Across the Globe. *JAMA Psychiatry.* 2017 May 1;74(5):465-475.
 11. Preti A, Vrublevska J, Veroniki AA, Huedo-Medina TB, Fountoulakis KN. Prevalence, impact and treatment of generalised anxiety disorder in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Ment Health.* 2016 Aug;19(3):73-81.
 12. Locke AB, Kirst N, Shultz CG. Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *Am Fam Physician.* 2015 May 1;91(9):617-24. PMID: 25955736.
 13. Patriquin MA, Mathew SJ. The Neurobiological Mechanisms of Generalized Anxiety Disorder and Chronic Stress. *Chronic Stress.* 2017 Jan;1(1):247054701770399.
 14. Gottschalk MG, Domschke K. Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Generalized Anxiety Disorders.* 2017 Jun;19(2):159-68.
 15. Stein MB, Sareen J. Generalized Anxiety Disorder. Solomon CG, editor. *New England Journal of Medicine.* 2015 Nov 19;373(21):2059-68.
 16. WHO. ICD-10 Version:2016. 2016.
 17. Reed GM, First MB, Kogan CS, Hyman SE, Gureje O, Gaebel W, et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry.* 2019 Jan 2;18(1):3-19.
 18. Papola D, Miguel C, Mazzaglia M, Franco P, Tedeschi F, Romero SA, Patel AR, Ostuzzi G, Gastaldon C, Karyotaki E, Harrer M, Purgato M, Sijbrandij M, Patel V, Furukawa TA, Cuijpers P, Barbui C. Psychotherapies for Generalized

Anxiety Disorder in Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*. 2023 Oct 18:e233971.

19. Carl E, Witcraft SM, Kauffman BY, Gillespie EM, Becker ES, Cuijpers P, et al. Psychological and pharmacological treatments for generalized anxiety disorder (GAD): a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2019 Feb 14;49(1):1–21.

20. Song K, Wang Y, Shen L, Wang J, Zhang R. Complementary and alternative therapies for generalized anxiety disorder: A protocol for systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Dec 23;101(51):e32401.

21. Hammersmark AT, Odin Hjemdal, Marit Hannisdal, Hilde Dallavara Lending, Silje Endresen Rème, Hodne K, et al. Metacognitive therapy for generalized anxiety disorders in group: A case study. *Journal of Clinical Psychology*. 2023 Nov 3;(1).

22. Nordahl HM, Borkovec TD, Hagen R, Kennair LEO, Hjemdal O, Solem S, et al. Metacognitive therapy versus cognitive-behavioural therapy in adults with generalised anxiety disorder. *BJPsych Open*. 2018 Sep;4(5):393–400.