SPECIAL ARTICLE ISSN 1225-8709 / eISSN 2005-7571
Korean J Biol Psychiatry 2011;18:197-202

Subsyndromal Anxiety Disorder의 특징과 임상적 중요성

전북대학교병원 정신과,[1] 전북대학교 의과대학 정신과학교실[2]
강 남 인[1] · 양 종 철[1,2]

Characteristics of Subsyndromal Anxiety Disorder and Its Clinical Importance

Nam-In Kang, MD,[1] Jong-Chul Yang, MD[1,2]

[1]Department of Psychiatry, Chonbuk National University Hospital & Research Institute of Clinical Medicine, Jeonju, Korea
[2]Department of Psychiatry, Chonbuk National University Medical School & Institute for Medical Sciences, Jeonju, Korea

Subsyndromal anxiety disorder indicates mental states of having anxiety symptoms not fulfilling criteria for anxiety disorders. Despite of the lack of previous objective findings of the subsyndromal anxiety disorder, its clinical importance has increased. It can cause many kinds of clinical anxiety symptoms and functional disabilities. But the early intervention and early treatment make it possible not only to attenuate the anxiety symptoms and functional disabilities but also to prevent disease progression to a full syndromal anxiety disorder. In this article, we will review the previous studies about the subsyndromal anxiety disorder and discuss its clinical characteristics and importance.

Key Words Subsyndromal anxiety disorder · Anxiety · Early diagnosis · Early intervention.

Received: August 10, 2011 / **Revised:** September 26, 2011 / **Accepted:** September 30, 2011
Address for correspondence: Jong-Chul Yang, MD
Department of Psychiatry, Chonbuk National University Medical School & Institute for Medical Sciences, San 2- 20, Geumam-dong, Deokjin-gu, Jeonju 561-180, Korea
Tel: +82-63-250-2580, **Fax:** +82-63-275-3157, **E-mail:** yangjc@jbnu.ac.kr

서 론

불안장애는 평생 유병률이 약 15%에 이르는 매우 흔한 정신과적 질환이다.[1)2)] 불안장애와 우울증에 관한 기존의 몇몇 연구결과에 의하면, 불안장애나 우울증의 역치 혹은 역치하 진단기준을 만족시키는 경우는 매우 많아서 일반 인구 집단의 대략 50%에 달한다고 보고하였다.[3)4)] 한국의 경우도 불안장애의 유병율은 약 6% 이상으로 추정되고 있으며,[5)] subsyndromal anxiety 증상이 있는 경우까지 포함하면 이 수치는 훨씬 더 높을 것으로 생각된다.

불안장애를 지닌 사람들의 상당 수는 만성적인 경과를 지니고 사회적 기능장애를 초래하며,[6)] 역치하 형태(subthreshold form)인 경우도 그 장애 수준이 심각하다.[3)7-9)] 이미 여러 연구에서 불안장애로 인한 직간접적인 경제적 비용이나 사회적 손실이 매우 크다는 것이 증명되었다.[10)] 이러한 관점에서 개인의 삶의 질 향상은 물론 불안장애 및 subsyndromal anxiety를 지닌 개인들로 인한 사회 경제적 손실을 최소화하기 위한 불안장애의 조기 진단 및 조기 개입에 대한 관심이 증가하였으며, 동시에 subsyndromal anxiety 개념도 더욱 중요시되고 있다.[11)]

불안이란 불쾌하고 모호한 두려움과 이와 더불어 각종 자율신경계통의 과민 증상들이 동반되는 상태를 말하며,[12)13)] 자주 동반되는 신체증상으로는 두통, 발한, 심계항진, 가슴 답답함, 위장장애 등이 있다.[14)] 불안은 거의 모든 사람들이 자주 경험하는 자극에 대한 정상적인 신체 반응 중의 하나이다. 하지만 일반적으로 불안의 정도가 심하고 일상생활에 장애를 주는 경우를 불안장애라고 진단하며 치료의 대상이 된다. 'subsyndromal anxiety'란 불안장애의 진단기준을 만족시키지 않는 불안증상이 있는 경우를 가리키며 종종 불안증상으로 인하여 유의한 수준의 기능장애나 고통을 초래하기도 한다.[15-18)] 하지만 이에 관한 정확한 정의에 대해서는 아직 학자들 간의 합의가 이루어지지 않은 상태이며 일부에서는 'atypical anxi-

Copyright © 2011 Korean Society Biological Psychiatry

ety' 혹은 'subthreshold anxiety'와 비슷한 개념으로 사용되어 지기도 한다.[18][19] subsyndromal anxiety는 직업기능의 저하나 일상 생활의 어려움 등 다양한 기능장애를 초래한다.[10][20] 뿐만 아니라 불안장애로 이행할 가능성이 높기 때문에 이를 조기에 진단하고 발견하는 것이 중요한데, 이를 위해서 여러 가지 진단도구들이 제시되고 있다.[16][21] 그 중 하나가 Beck Anxiety Inventory(이하 BAI)[22]이며, 일반적으로 11점 이상인 경우 subsyndromal anxiety 증상이 있다고 판단한다.[23][24] 이 외에도 일반 인구 집단에서 General Health Questionnaire(이하 GHQ)[25]나 Anxiety Subscale of the Symptoms Checklist 90-Revised (이하 SCL-90-R)[26] 등을 이용하여 subsyndromal anxiety를 screening 하는데 이용하기도 하지만,[27][28] 아직 명확한 screening 방법이나 진단도구는 마련되어 있지 않은 실정이다.

본 소고에서는 subsyndromal anxiety disorder에 대한 기존 연구들을 고찰하고 임상적 중요성에 대해 살펴보고자 한다.

Subsyndromal Anxiety Disorder에 대한 연구들

공황장애(Panic disorder)

공황장애는 심한 불안발작으로 죽을 것 같은 공포나 불안 이외에도 온 몸의 떨림, 호흡곤란, 흉통, 가슴 답답함, 어지럼증, 발한, 오심과 같은 여러 가지 신체 증상들을 동반한다. 발병률은 대략 2~8% 정도이며[29-31] 호흡기나 심혈관계 질환을 지니고 있는 개인에서의 발병율은 이보다 더 높다.[32][33] 공황장애는 개인의 삶에 미치는 영향력이 크기 때문에 최근 그 중요성이 더해지고 있다. 'Subsyndromal' 공황장애는 공황장애와 정상 사이의 중간 단계라 할 수 있으며 상당 부분 공황장애의 증상이나 위험인자 등을 공유한다.[34] 또한 일반인들 중 약 40%가 subsyndromal 혹은 약한 정도의 공황장애 증상을 겪으며 만성적 공황장애의 위험에 노출되어 있다고 보고된 적이 있다.[35] 비록 'subsyndromal' 공황장애가 공황장애보다 나은 예후를 지닌다고 알려져 있지만,[36] subsyndromal 공황증상만으로도 상당한 정도의 사회적 기능장애를 유발하거나[37] 의료 서비스 이용을 증가, 그리고 다른 정신과적 질환의 발생 위험을 증가시킨다.[35] Meulenbeek 등[38]은 Panic Disorder Severity Scale-Self Report(이하 PDSS-SR)상 13점 이상을 보이는 subsyndromal 공황장애 증상을 지닌 고위험군에서 인지치료적 조기 개입이 향후 공황장애의 발생 예방에 매우 긍정적인 효과를 지니고 있음을 확인하였다. 이와 같은 인지 치료적 접근이나 위험인자 관리 등을 포함하는 subsyndromal 공황장애에 대한 보다 적극적인 관심이 필요하다.

사회공포증(Social phobia)

사회 공포증은 특정한 사회적 상황 또는 활동 상황을 지속적으로 두려워하고 피하려 하거나, 피할 수 없는 경우 불안반응을 보이는 질환이다. 주로 20세 이전에 일찍 발병하여 오래 지속되며 질환의 특성상 직업이나 대인관계에서 심각한 장애를 야기한다.[39] 'Subsyndromal' 사회공포증에 관한 체계적인 연구가 드물기는 하지만 2008년 독일에서 시행된 German Health Survey(이하 GHS) and its Mental Health Supplement(이하 GHS-MHS) 결과에 의하면 일반 인구 집단에서 subsyndromal social anxiety 증상을 지니는 개인의 비율은 약 3%였으며 이들은 불안장애를 비롯한 다른 정신과적 질환의 발병 위험이 더욱 높았다.[40] 또한 이러한 위험성은 사회 공포증의 가족력이 있는 경우 더욱 증가하여 가족력이 동반된 subsyndromal anxiety를 지닌 경우의 평생 유병률은 대략 18%였다.[41] Subsyndromal 사회공포증의 경우 조기 진단 및 조기 개입을 통해 보다 사회공포증으로의 발전을 예방할 수 있다는 보고들이 있으며 그 예로, 인지 치료가 기본이 되는 Mall 등[11]에 의해 개발된 Self-help programs과 Norwegian Universial Preventive Program for Social Anxiety(이하 NUPP-SA) 등[42]을 들 수 있다.

범불안장애(Generalized anxiety disorder)

범불안장애는 사소한 일들에 대해 끊임없이 지나치게 걱정하며 그것이 불필요하고 방해가 된다는 것을 알면서도 걱정을 멈출 수 없을 정도로 불안과 걱정이 심하게 나타나는 경우이다. 미국의 경우 범불안장애의 평생 유병률은 약 6%이며 대부분 이른 나이에 시작되어 만성적인 경과를 보인다. 또한 다른 질병과의 동반 이환률도 높아서 범불안장애 환자의 90%는 일생 동안 우울증을 비롯한 적어도 한 가지 이상의 다른 정신과적 질환을 지닌다고 한다.[43] 이들은 흔히 일상 생활의 기능이 현저히 떨어져서 정상적인 생활을 하지 못하는 경우가 많으며 질병 발생 전 subsyndromal anxiety 증상과 함께 다양한 신체 증상들을 동반하기 때문에 정신과적인 문제가 아니라고 생각하여 진단이나 치료가 늦어지는 경우가 많다. 특히 불안증상과 더불어 subsyndromal depression 증상을 보이는 경우가 흔하며[44] 이 때문에 종종 우울증으로 오인하여 적절한 치료가 이루어지지 못하기도 한다. 'Subsyndromal' 범불안장애는 'minor' 범불안장애라고도 불리우기도하며 걱정의 정도나 주관적인 고통, 기능장애의 정도에서 범불안장애보다 약화된 증상을 지닌다.[45] Barbee 등[44]은 subsyndromal anxiety가 시간이 지남에 따라 범불안장애를 비롯한 syndromal anxiety disorder로의 발전 가능성이 큰 위험 인자라고 보고 하였으며 따라서 이를 조기에 발견하고 적절한 서비스를 제공해야 한다고

주장한 바 있다.

외상 후 스트레스장애(Post-traumatic stress disorder)

외상 후 스트레스장애는 심각한 외상을 보거나 직접 겪은 후에 나타나는 불안장애이며, '외상'이란 사고나 자연재해, 혹은 심각한 폭력 등과 같은 생명을 위협하는 충격적인 경험을 의미한다.[46] 외상 후 스트레스장애는 불안과 더불어 외상적 사건의 재경험, 감정적 무감각, 자율신경계의 과잉각성 등을 동반한다. 'Subsyndromal' 외상 후 스트레스장애에 관한 연구가 매우 드물기는 하지만 Shelby 등[47]이 실시한 연구 및 다른 연구 결과들에서 subsyndromal 외상 후 스트레스장애도 외상 후 스트레스장애와 비슷한 정도로 직업 생활의 어려움이나 높은 자살 사고의 위험성을 지닌다고 보고하였으며,[48][49] 외상에 대한 조기 개입은 향후 발생 가능한 증상의 완화 및 예방에 도움을 준다고 하였다.[50] 따라서 외상을 겪은 집단이나 개인들에 대한 면밀한 관찰을 통해 subsyndromal 외상 후 스트레스증상을 보이는 개인들에 대한 적절한 조기 개입이 이루어져야 할 것이다.

강박장애(Obsessive-compulsive disorder)

강박장애는 자신의 의지와 무관하게 특정한 생각이나 행동을 반복하는 것이다. Adam 등[51]이 시행한 12개월간의 추적 연구 결과에 의하면 일반 인구 집단에서 강박장애 발생률은 0.7%인 반면 subsyndromal 강박장애는 4.5%로 비교적 높은 비중을 나타내고 있었다. 'Subsyndromal 강박장애'와 강박장애를 구별하는 일은 결코 쉽지 않으며,[52] 일부는 subsyndromal 강박장애는 본질적으로는 강박장애와 같으며 단지 증상의 강도에서 차이를 보일 뿐 강박장애로 발전할 가능성이 높은 질환군이라고 이야기하기도 하였다.[53] Subsyndromal 강박장애는 강박장애와 마찬가지로 기분장애나 정신증, 충동조절장애 등을 비롯한 정신과적 질환과의 동반 이환율이 높으며 상당한 수준의 기능장애와 높은 의료 서비스 이용을 나타낸다.[54] 이에 따라 subsyndromal 강박장애에 대한 관심과 임상적 중요성이 더욱 증가하고 있다.

Subsyndromal anxiety disorder의 임상적 중요성

각 질환 별 불안장애에서 언급했다시피 subsyndromal anxiety disorder는 향후 full syndromal anxiety disorder로의 발전 가능성이 매우 크다. 뿐만 아니라 우울증을 비롯한 다른 정신과적 질환이나 신체질환과 동반되는 경우가 많고 여러 가지 신체 질병의 전구증상으로도 나타날 수 있다.[55][56] 질병의 경과나 예후에 있어 불안증상이 동반된 경우 각각의 질환이 단독으로 존재하는 경우보다 훨씬 더 심한 증상과 낮은 치료반응을 보인다고 알려져 있다.[57][58] 따라서 비록 subsyndromal anxiety가 주된 증상이 아니다 할지라도 이러한 증상을 지니는 개인에 대한 주기적 관찰 및 필요한 경우 적절한 사회적, 의학적 서비스가 제공되어야 할 것이다.

위와 같은 조기개입 서비스가 가능해지기 위해서는 무엇보다 subsyndromal anxiety disorder를 발견하여 정확하게 진단하는 일이 중요하다. 불안은 특정 질환에 국한된 특별한 증상이 아니며, 일반적으로 나이가 들어감에 따라 증가하는 경향이 있다.[16][59] 전 세계적으로 매우 빠른 속도로 노인 인구가 증가하고 있으며 많은 수의 노인들이 나이가 들어감에 따라 단독으로 혹은 우울증과 동반하여 subsyndromal anxiety disorder나 불안장애를 지난다.[60][61] 이러한 노인 인구의 증가 역시 한 사회의 정신 보건 증진을 위해 subsyndromal anxiety disorder를 지닌 개인들에 대한 조기 진단의 중요성에 관한 근거를 뒷받침 해주고 있다.[15][62]

최근의 한 연구결과에 의하면 subsyndromal anxiety disorder를 지닌 일반 인구 집단의 약 25%에서 향후 2년 안에 불안장애가 발생한 비율은 약 25%였던 것에 비해 subsyndromal anxiety disorder가 없었던 개인들에서 불안장애가 발생한 비율은 약 8% 밖에 되지 않았다.[24] 또한 subsyndromal anxiety 자체가 나이, 성별 등과 같이 직접적으로 불안장애 발생의 중요한 예측 인자로 작용하였으며 subsyndromal anxiety disorder의 증상과 불안장애의 과거력이 함께 존재하는 경우 이러한 위험성은 더욱 증가하였다.[24][63] 따라서 subsyndromal anxiety disorder에 대한 적극적 관심과 조기 진단 및 조기 치료가 매우 중요하다고 할 수 있다.

Subsyndromal anxiety disorder의 치료

각각의 불안장애들은 질병 발생 전 대부분 subsyndromal anxiety disorder의 증상을 보이며, 이는 불안장애가 시간 연속적인 특징을 지니고 있다고 보고한 기존의 연구결과와도 일맥상통하는 결과이다.[24] 따라서 subsyndromal anxiety disorder 증상을 치료하는 일은 매우 중요하며 기존의 연구결과들에서도 이러한 예방적 접근이 효과적임이 증명되었다.[64] 하지만 조기 개입 및 치료에 관한 중요성에도 불구하고 이를 다루는 방법에 대해서는 아직 뚜렷한 접근법이 마련되어 있지 않다.[27]

일반적으로 subsyndromal anxiety disorder에 관한 치료는 약물치료와 비약물 치료 두 가지로 나누어 볼 수 있다. 비교적 증상이 심하지 않으면서 특별히 불안 장애의 다른 위험 인자가 없는 경우는 초기 치료로 약물치료를 추천하지는 않는다.[27][65] 불안증상이 잘 나타나는 시기인 55세 이상의 일반 성인을 대상으로 한 meta-analysis 연구에서는 psychological interventions이 subsyndromal anxiety disorder에 비교적 좋은 치료

효과를 나타내었으며 적어도 6개월 이상의 장기 유지 효과를 나타내었다.[60] subsyndromal anxiety disorder에서 인지 치료적 접근이 불안장애의 예방에 매우 효과적이다는 여러 보고들이 있으며[11)64)66)67)] 소아청소년의 경우 불안을 이해하고 다루는 방법에 관한 부모나 학교 선생님을 통한 교육도 매우 효과적이었다.[42)68)] 불안의 정도가 다소 심하거나 기존에 불안장애의 과거력이 있었던 경우, 가족력이 있는 경우, 여성인 경우, 우울증이나 알코올 남용과 같은 동반된 다른 정신과적 질환이 있거나 낮은 사회 경제적 위치를 지니는 경우처럼 불안장애의 위험 인자를 지니는 경우는[17)69)70)] 보다 적극적인 주기적 평가 및 이른 약물치료를 고려해 볼 수 있을 것이다.

Subsyndromal anxiety disorder에 대한 향후 연구 방향 및 과제

Subsyndromal anxiety disorder를 정확히 진단하는 일은 조기 개입의 정확한 대상을 선정하는 필수적인 과정이다. 하지만 불안은 정상적인 신체반응인 만큼 어느 수준의 불안부터 subsyndromal anxiety disorder로 진단하고 개입을 해야 하는 지에 관한 기준을 마련하는 일은 결코 쉽지 않다. BAI와 같은 몇몇 진단도구들이 이용되고는 있으나 각각 민감도와 신뢰도에서 일정 부분 한계가 있었으며 진단도구 별로 기존의 불안장애 진단도구와의 연관성에 있어서도 차이가 있었다. 따라서 무엇보다도 subsyndromal anxiety disorder를 정확하게 진단하기 위한 진단 도구의 필요성이 절실하며 이를 위한 정부 차원에서의 지원도 이루어져야 하겠다. Subsyndromal anxiety의 측정에 있어 Composite International Diagnostic Interview 보다는 BAI와 같은 자가 보고형 진단도구들이 불안장애의 발생을 더 잘 예측하였다는 보고가 있다.[21)] 불안이라는 증상의 특성상 주관적 경험의 정도가 중요하게 작용하므로 subsyndromal anxiety disorder를 진단하기 위한 screening 도구는 의료인들 뿐만 아니라 일반인들도 쉽게 이용할 수 있도록 제작하여 접근도 및 활용도를 높일 수 있어야 할 것이다.

불안장애에 관한 생물학적인 접근 및 이해도 필요하다. 각각의 불안장애는 상당 부분 유전학적 위험 인자를 공유한다고 알려져 있기 때문에[71)] 이러한 지식은 여러 불안장애를 이해하는데 효과적일 수 있다. 불안장애의 발생과 관련된 뇌의 해부학적인 위치나 Gamma-aminobutyric acid, 노르에피네프린, 세로토닌 그 밖의 다양한 생체 내 신경전달 물질들, 그리고 이와 관련된 여러 유전자들에 관한 연구가 활발하게 진행중이다.[71-75)] 뿐만 아니라 brain derived neurotrophic factor와 같은 뇌 내 물질이나 불안과 관련된 hypothalamus-pituitary-adrenal axis와 관련된 호르몬 등에 관한 정보도 밝혀지고 있다.[76)77)] 불안장애에 관한 이러한 유전학적, 신경생화학적인 연구는 subsyndromal anxiety disorder를 지닌 개인이나 불안장애의 고위험군에 대한 screening을 보다 용이하게 할 것이며 나아가 이들을 위한 효과적인 약물학적인 치료 방법을 개발하는 기반이 될 것이다.

마지막으로 subsyndromal anxiety disorder에 관한 일반인들의 이해를 높이기 위한 국가적인 차원에서의 홍보 및 교육이 필요하다. 개인 스스로 subsyndromal anxiety disorder가 무엇인지를 알게 하여 도움을 청할 수 있도록 하는 것은 이들에 대한 조기 개입을 가능케 하는 효과적인 방법 중의 하나이다. 일부 불안장애는 비교적 이른 나이에 발생하여 장기적으로 여러 기능장애를 초래하기 때문에 학교 차원에서의 홍보나 교육도 중요하다. 그리고 이러한 학교나 지역사회 측면에서의 접근이 가능해지기 위해서는 subsyndromal anxiety disorder 증상을 지닌 개인들을 일차적으로 접하게 되는 학교 선생님이나 정신보건센터의 직원 혹은 일차 병원 의료진들에 대한 정기적인 교육 및 관리도 함께 이루어져야 할 것이다.

결 론

이제까지 subsyndromal anxiety disorder의 개념과 특징, 임상적 중요성, 향후 연구 방향 및 과제 등에 대해서 살펴보았다. 이에 관한 기존의 연구결과가 매우 드물기는 하지만, 질병의 효율적 관리 측면에서 subsyndromal anxiety disorder에 대한 조기 진단 및 조기 치료가 매우 중요하다는 것을 알 수 있었다. 이를 위해서는 적절한 진단도구의 개발 및 지속적인 생물학적 연구가 이루어져야 하고, 대민 홍보 및 교육 등에 대한 국가 차원에서의 관심과 노력도 있어야 하겠다.

중심 단어: Subsyndromal anxiety disorder · 불안 · 조기 진단 · 조기 개입.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1) **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.
2) **Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE.** Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry 2005;62:617-627.
3) **Angst J, Merikangas KR, Preisig M.** Subthreshold syndromes of depression and anxiety in the community. J Clin Psychiatry 1997; 58 Suppl 8:6-10.
4) **Norton J, de Roquefeuil G, David M, Boulenger JP, Ritchie K, Mann A.** [Prevalence of psychiatric disorders in French general practice using the patient health questionnaire: comparison with

GP case-recognition and psychotropic medication prescription]. Encephale 2009;35:560-569.
5) **Cho MJ, Chang SM, Hahm BJ, Chung IW, Bae A, Lee YM, et al.** Lifetime risk and age of onset distributions of psychiatric disorders: analysis of national sample survey in South Korea. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2011. [Epub ahead of print]
6) **Comino EJ, Harris E, Silove D, Manicavasagar V, Harris MF.** Prevalence, detection and management of anxiety and depressive symptoms in unemployed patients attending general practitioners. Aust N Z J Psychiatry 2000;34:107-113.
7) **Mendlowicz MV, Stein MB.** Quality of life in individuals with anxiety disorders. Am J Psychiatry 2000;157:669-682.
8) **Regier DA, Burke JD Jr, Manderscheid RW, Burns BJ.** The chronically mentally ill in primary care. Psychol Med 1985;15:265-273.
9) **Weiller E, Bisserbe JC, Maier W, Lecrubier Y.** Prevalence and recognition of anxiety syndromes in five European primary care settings. A report from the WHO study on Psychological Problems in General Health Care. Br J Psychiatry Suppl 1998:18-23.
10) **Greenberg PE, Sisitsky T, Kessler RC, Finkelstein SN, Berndt ER, Davidson JR, et al.** The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. J Clin Psychiatry 1999;60:427-435.
11) **Mall AK, Mehl A, Kiko S, Kleindienst N, Salize HJ, Hermann C, et al.** Evaluation of a DVD-based self-help program in highly socially anxious individuals--pilot study. Behav Ther 2011;42:439-448.
12) **Cattell RB.** Psychological definition and measurement of anxiety. J Neuropsychiatr 1964;5:396-402.
13) **Lazarus RS.** Emotion and adaptation. New York: Oxford University Press;1991.
14) **Fagerberg E.** Somatic symptoms in anxiety. Acta Soc Med Ups 1951;56:139-148.
15) **Grenier S, Préville M, Boyer R, O'Connor K, Béland SG, Potvin O, et al.** The impact of DSM-IV symptom and clinical significance criteria on the prevalence estimates of subthreshold and threshold anxiety in the older adult population. Am J Geriatr Psychiatry 2011;19:316-326.
16) **Carter RM, Wittchen HU, Pfister H, Kessler RC.** One-year prevalence of subthreshold and threshold DSM-IV generalized anxiety disorder in a nationally representative sample. Depress Anxiety 2001;13:78-88.
17) **Heun R, Papassotiropoulos A, Ptok U.** Subthreshold depressive and anxiety disorders in the elderly. Eur Psychiatry 2000;15:173-182.
18) **Klein DF.** Mixed anxiety depression. For and against. Encephale 1993;19 Spec No 3:493-495.
19) **Aronson TA.** Atypical anxiety disorder: a descriptive study. Compr Psychiatry 1990;31:152-161.
20) **Kogan JN, Edelstein BA, McKee DR.** Assessment of anxiety in older adults: current status. J Anxiety Disord 2000;14:109-132.
21) **Karsten J, Nolen WA, Penninx BW, Hartman CA.** Subthreshold anxiety better defined by symptom self-report than by diagnostic interview. J Affect Disord 2011;129:236-243.
22) **Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA.** An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. J Consult Clin Psychol 1988;56:893-897.
23) **Creamer M, Foran J, Bell R.** The Beck Anxiety Inventory in a nonclinical sample. Behav Res Ther 1995;33:477-485.
24) **Karsten J, Hartman CA, Smit JH, Zitman FG, Beekman AT, Cuijpers P, et al.** Psychiatric history and subthreshold symptoms as predictors of the occurrence of depressive or anxiety disorder within 2 years. Br J Psychiatry 2011;198:206-212.
25) **Taylor AJ, Aghanwa HS, Walkey FH.** Fiji norms and a cross-cultural clinical validation of the General Health Questionnaire (GHQ 20). Pac Health Dialog 2003;10:62-65.
26) **Derogatis LR, Lipman RS, Covi L.** SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale--preliminary report. Psychopharmacol Bull 1973;9:13-28.
27) **Roy-Byrne P, Katon W, Broadhead WE, Lepine JP, Richards J, Brantley PJ, et al.** Subsyndromal ("mixed") anxiety--depression in primary care. J Gen Intern Med 1994;9:507-512.
28) **Sansone RA, Hendricks CM, Gaither GA, Reddington A.** Prevalence of anxiety symptoms among a sample of outpatients in an internal medicine clinic: a pilot study. Depress Anxiety 2004;19:133-136.
29) **Leon AC, Olfson M, Broadhead WE, Barrett JE, Blacklow RS, Keller MB, et al.** Prevalence of mental disorders in primary care. Implications for screening. Arch Fam Med 1995;4:857-861.
30) **Marcus SC, Olfson M, Pincus HA, Shear MK, Zarin DA.** Self-reported anxiety, general medical conditions, and disability bed days. Am J Psychiatry 1997;154:1766-1768.
31) **Rabe-Jabłońska J.** [Panic attacks and panic disorder. Diagnostic criteria, prevalence, etiopathogenesis, clinical presentation and treatment]. Psychiatr Pol 1993;27:165-179.
32) **Fleet RP, Dupuis G, Marchand A, Burelle D, Arsenault A, Beitman BD.** Panic disorder in emergency department chest pain patients: prevalence, comorbidity, suicidal ideation, and physician recognition. Am J Med 1996;101:371-380.
33) **Morris A, Baker B, Devins GM, Shapiro CM.** Prevalence of panic disorder in cardiac outpatients. Can J Psychiatry 1997;42:185-190.
34) **Batelaan N, De Graaf R, Van Balkom A, Vollebergh W, Beekman A.** Thresholds for health and thresholds for illness: panic disorder versus subthreshold panic disorder. Psychol Med 2007;37:247-256.
35) **Bystritsky A, Kerwin L, Niv N, Natoli JL, Abrahami N, Klap R, et al.** Clinical and subthreshold panic disorder. Depress Anxiety 2010;27:381-389.
36) **Batelaan NM, de Graaf R, Spijker J, Smit JH, van Balkom AJ, Vollebergh WA, et al.** The course of panic attacks in individuals with panic disorder and subthreshold panic disorder: a population-based study. J Affect Disord 2010;121:30-38.
37) **Skapinakis P, Lewis G, Davies S, Brugha T, Prince M, Singleton N.** Panic disorder and subthreshold panic in the UK general population: epidemiology, comorbidity and functional limitation. Eur Psychiatry 2011;26:354-362.
38) **Meulenbeek P, Willemse G, Smit F, van Balkom A, Spinhoven P, Cuijpers P.** Early intervention in panic: randomized controlled trial and cost-effectiveness analysis. Trials 2008;9:67.
39) **Stein MB, Kean YM.** Disability and quality of life in social phobia: epidemiologic findings. Am J Psychiatry 2000;157:1606-1613.
40) **Fehm L, Beesdo K, Jacobi F, Fiedler A.** Social anxiety disorder above and below the diagnostic threshold: prevalence, comorbidity and impairment in the general population. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2008;43:257-265.
41) **Knappe S, Beesdo K, Fehm L, Lieb R, Wittchen HU.** Associations of familial risk factors with social fears and social phobia: evidence for the continuum hypothesis in social anxiety disorder? J Neural Transm 2009;116:639-648.
42) **Aune T, Stiles TC.** Universal-based prevention of syndromal and subsyndromal social anxiety: A randomized controlled study. J Consult Clin Psychol 2009;77:867-879.
43) **Pollack MH.** Refractory generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2009;70 Suppl 2:32-38.
44) **Barbee JG, Billings CK, Bologna NB, Townsend MH.** A follow-up study of DSM-III-R generalized anxiety disorder with syndromal and subsyndromal major depression. J Affect Disord 2003;73:229-236.
45) **Diefenbach GJ, Hopko DR, Feigon S, Stanley MA, Novy DM, Beck JG, et al.** 'Minor GAD': characteristics of subsyndromal GAD in older adults. Behav Res Ther 2003;41:481-487.
46) **Husband SD, Platt JJ.** Criteria for the diagnosis of PTSD. Am J Psychiatry 1987;144:388.
47) **Shelby RA, Golden-Kreutz DM, Andersen BL.** PTSD diagnoses, subsyndromal symptoms, and comorbidities contribute to impairments for breast cancer survivors. J Trauma Stress 2008;21:165-172.

48) **Jakupcak M, Hoerster KD, Varra A, Vannoy S, Felker B, Hunt S.** Hopelessness and suicidal ideation in Iraq and Afghanistan War Veterans reporting subthreshold and threshold posttraumatic stress disorder. J Nerv Ment Dis 2011;199:272-275.
49) **Cukor J, Wyka K, Jayasinghe N, Difede J.** The nature and course of subthreshold PTSD. J Anxiety Disord 2010;24:918-923.
50) **Kenardy J, Cobham V, Nixon RD, McDermott B, March S.** Protocol for a randomised controlled trial of risk screening and early intervention comparing child- and family-focused cognitive-behavioural therapy for PTSD in children following accidental injury. BMC Psychiatry 2010;10:92.
51) **Adam Y, Meinlschmidt G, Gloster AT, Lieb R.** Obsessive-compulsive disorder in the community: 12-month prevalence, comorbidity and impairment. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol;2011.
52) **Zohar AH.** The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 1999;8: 445-460.
53) **Maina G, Albert U, Bogetto F, Ravizza L.** Onset of obsessive-compulsive disorder: premorbid conditions and prodromal phase. CNS Spectr 2000;5:31-43.
54) **Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC.** The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. Mol Psychiatry 2010;15:53-63.
55) **Anxiety and physical illness.** Understanding and treating anxiety can often improve the outcome of chronic disease. Harv Womens Health Watch 2008;15:6-7.
56) **Murphy JM, Sobol AM, Olivier DC, Monson RR, Leighton AH, Pratt LA.** Prodromes of depression and anxiety. The Stirling County study. Br J Psychiatry 1989;155:490-495.
57) **Altamura AC, Montresor C, Salvadori D, Mundo E.** Does comorbid subthreshold anxiety affect clinical presentation and treatment response in depression? A preliminary 12-month naturalistic study. Int J Neuropsychopharmacol 2004;7:481-487.
58) **Papakostas GI, Petersen T, Hughes ME, Nierenberg AA, Alpert JE, Fava M.** Anxiety and somatic symptoms as predictors of treatment-related adverse events in major depressive disorder. Psychiatry Res 2004;126:287-290.
59) **Kirmizioglu Y, Doğan O, Kuğu N, Akyüz G.** Prevalence of anxiety disorders among elderly people. Int J Geriatr Psychiatry 2009;24: 1026-1033.
60) **Nordhus IH, Pallesen S.** Psychological treatment of late-life anxiety: an empirical review. J Consult Clin Psychol 2003;71:643-651.
61) **Sartorius N, Ustün TB, Lecrubier Y, Wittchen HU.** Depression comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary health care. Br J Psychiatry Suppl 1996:38-43.
62) **Cohen CI, Magai C, Yaffee R, Walcott-Brown L.** The prevalence of anxiety and associated factors in a multiracial sample of older adults. Psychiatr Serv 2006;57:1719-1725.
63) **Burcusa SL, Iacono WG.** Risk for recurrence in depression. Clin Psychol Rev 2007;27:959-985.
64) **Miller LD, Laye-Gindhu A, Bennett JL, Liu Y, Gold S, March JS, et al.** An effectiveness study of a culturally enriched school-based CBT anxiety prevention program. J Clin Child Adolesc Psychol 2011;40:618-629 doi: 10.1080/15374416.2011.581619.
65) **Lau EX, Rapee RM.** Prevention of anxiety disorders. Curr Psychiatry Rep 2011;13:258-266.
66) **Anderson KC, Insel TR.** The promise of extinction research for the prevention and treatment of anxiety disorders. Biol Psychiatry 2006; 60:319-321.
67) **Bienvenu OJ, Ginsburg GS.** Prevention of anxiety disorders. Int Rev Psychiatry 2007;19:647-654.
68) **Balle M, Tortella-Feliu M.** Efficacy of a brief school-based program for selective prevention of childhood anxiety. Anxiety Stress Coping 2010;23:71-85.
69) **Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW.** DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1994;51:355-364.
70) **Rinfrette ES.** Treatment of anxiety, depression, and alcohol disorders in the elderly: social work collaboration in primary care. J Evid Based Soc Work 2009;6:79-91.
71) **Tambs K, Czajkowsky N, Røysamb E, Neale MC, Reichborn-Kjennerud T, Aggen SH, et al.** Structure of genetic and environmental risk factors for dimensional representations of DSM-IV anxiety disorders. Br J Psychiatry 2009;195:301-307.
72) **Ehli EA, Hu Y, Lengyel-Nelson T, Hudziak JJ, Davies GE.** Identification and functional characterization of three novel alleles for the serotonin transporter-linked polymorphic region. Mol Psychiatry 2011. [Epub ahead of print]
73) **Hohoff C, Mullings EL, Heatherley SV, Freitag CM, Neumann LC, Domschke K, et al.** Adenosine A (2A) receptor gene: evidence for association of risk variants with panic disorder and anxious personality. J Psychiatr Res 2010;44:930-937.
74) **Unschuld PG, Ising M, Specht M, Erhardt A, Ripke S, Heck A, et al.** Polymorphisms in the GAD2 gene-region are associated with susceptibility for unipolar depression and with a risk factor for anxiety disorders. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2009;150B: 1100-1109.
75) **Pham X, Sun C, Chen X, van den Oord EJ, Neale MC, Kendler KS, et al.** Association study between GABA receptor genes and anxiety spectrum disorders. Depress Anxiety 2009;26:998-1003.
76) **Montag C, Reuter M, Newport B, Elger C, Weber B.** The BDNF Val-66Met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: evidence from a genetic imaging study. Neuroimage 2008;42:1554-1559.
77) **Smoller JW, Yamaki LH, Fagerness JA, Biederman J, Racette S, Laird NM, et al.** The corticotropin-releasing hormone gene and behavioral inhibition in children at risk for panic disorder. Biol Psychiatry 2005;57:1485-1492.