

COLEGIUL NOUA EUROPĂ



# ACTUALITĂȚI ÎN TULBURĂRILE ANXIOASE

Sub redacția Dr. Radu Teodorescu



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

ISBN 973 – 98624 – 1 – 1

# ANXIETATEA PAROXISTICĂ

Dr. Radu Mihailescu

## AVATARURI TAXONOMICE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **PROBLEME EPIDEMIOLOGICE**

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

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



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

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

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

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

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

## CONCEPTUALIZARE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

## **CORELAȚIA CU AGORAFOBIA**

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

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

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

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

## **IPOTEZE BIOLOGICE**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## UNELE PROBLEME TERAPEUTICE

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

### Intervenția psihoterapeutică

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

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

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

### Intervenția farmacologică

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## BIBLIOGRAFIE

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



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

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

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

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

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