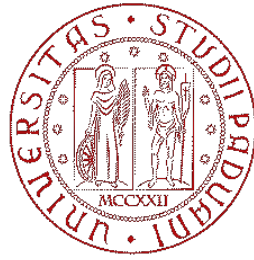


8 1222 • 2022
ANNI



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**

Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione

**Corso di Laurea Magistrale di Psicologia di Comunità, Promozione
del Benessere e del Cambiamento Sociale**

Tesi di Laurea Magistrale

Il disturbo di panico e le sue manifestazioni corporee

Panic disorder and bodily manifestations

Relatrice: dott.ssa Elisabetta Patron

Laureanda: Francesca Maria Sole Ryder

Matricola: 2015111

Anno Accademico 2021-2022

Indice:

Capitolo 1: Introduzione al disturbo di panico

1.1 Descrizione dell'attacco di panico, sintomi, età media in cui si sviluppa

1.2 Fattori di rischio per il disturbo di panico

1.3 Ruolo della paura nel disturbo di panico

Capitolo 2: Il disturbo di panico

1.1 Ruolo della serotonina nel disturbo di panico e farmaci

1.2 Ictus, problemi cardiaci e disturbo di panico

1.3 Psicoterapie e disturbo di panico

1.4 Disturbo di panico, iperventilazione e sincope

1.5 Disturbo di panico, asma, iperventilazione

1.6 Discussione e conclusione

Capitolo 1

1.1 Disturbo di panico

Un attacco di panico è un'ondata di paura intensa caratterizzata dalla sua inaspettata intensità debilitante e immobilizzante. Indipendentemente dalla causa, gli attacchi di panico sono trattabili. I sintomi che sono presenti nel disturbo di panico si sviluppano in 10 minuti (Boneski; Naumovska, 2019).

Il disturbo di panico è trattato nel DSM-5, in cui vengono elencati i vari criteri che i soggetti devono possedere per essere classificati come affetti da disturbo di panico. Il criterio A del DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) del disturbo di panico prevede che compaiono velocemente paura o disagio intensi che vanno a intensificarsi in pochi minuti. Durante tale periodo temporale si verificano 4 o più di questi sintomi:

- Palpitazioni, cardiopalmo, tachicardia
- Sudorazione
- Tremori fini o scosse
- Sensazione di soffocamento
- Sensazioni di asfissia
- Dolore/fastidio al petto
- Nausea o disturbi addominali
- Sensazioni di vertigine/svenimento/testa leggera
- Brividi o vampate di calore
- Parestesie
- Derealizzazione o depersonalizzazione
- Paura di perdere il controllo o di impazzire
- Paura di morire

Il criterio B prevede che almeno uno degli attacchi di panico che si vengono a verificare siano seguiti da almeno un mese di preoccupazione che l'evento ricapiti o per le conseguenze che un nuovo attacco di panico possa portare. Si può temere, ad esempio, di avere un arresto cardiaco, di impazzire o perdere il controllo (American Psychiatric Association, 2013).

Il criterio C prevede alterazioni del comportamento in maniera disadattiva come, ad esempio, l'evitamento di un luogo dove sono avvenuti in precedenza gli attacchi di panico. Va sottolineato che per il criterio C l'alterazione non è attribuibile all'assunzione di farmaci o sostanze e da cause mediche. (American Psychiatric Association, 2013)

Il criterio D riguarda la diagnosi differenziale, per cui il disturbo di panico non è spiegato da un altro disturbo mentale. (American Psychiatric Association, 2013)

Se non trattato tale disturbo, può durare per tutta la vita con periodi a maggiore intensità, diminuzione degli episodi, presenza di episodi improvvisi e anche anni di remissione tra gli episodi. Tale disturbo può essere presente in forma isolata in altri disturbi, in tal caso si applicherà lo specificatore. (American Psychiatric Association, 2013)

L'attacco di panico secondo quanto riportato nel DSM-5 è un episodio caratterizzato dall'improvvisa comparsa di paura o disagio che si manifestano in maniera elevata, il picco dell'attacco di panico si verifica in pochi minuti. Nel DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) viene inoltre spiegata la possibilità di avere sia attacchi con 4 o più sintomi che attacchi che possono essere definiti paucisintomatici poiché presentano un numero di sintomi inferiore a 4.

Per avere una diagnosi di disturbo di panico è necessario si instauri la paura che si verifichi un nuovo attacco, per questo motivo le persone iniziano ad evitare i luoghi in cui l'attacco si è sviluppato.

La frequenza del disturbo può presentarsi in maniera molto differente, gli attacchi possono avere una frequenza media, presentandosi, ad esempio, circa ogni 7 giorni e durare per mesi, oppure possono essere molto frequenti, ad esempio, giornalieri, con settimane o mesi senza attacchi oppure ancora presentarsi in maniera poco frequente, ad esempio, per un paio ogni due/tre mesi e durare per molto tempo, anche anni (American Psychiatric Association, 2013).

Per quanto riguarda il disturbo di panico e il fatto che il paziente se lo aspetti o meno va precisato che:

- Il disturbo di panico prevede che l'attacco di panico sia disatteso e quindi il soggetto non debba aspettarselo, se il panico è scaturito da una fobia

specifica o si attiva in determinati luoghi ed il soggetto ne è consapevole non si tratta di ansia pertinente (American Psychiatric Association, 1994)

- Ci deve essere più di un attacco di panico inaspettato per far sì che si possa diagnosticare il disturbo di panico (American Psychiatric Association, 1994)
- Un attacco di panico disatteso prevede che l'individuo non se lo aspetti e di conseguenza questo lascerà il timore che esso possa accadere di nuovo (American Psychiatric Association, 1994)

Non è raro l'abuso di sostanze (alcol, droghe), in chi soffre di disturbo di panico, come dimostrato in uno studio di Robinson et al. (2009), i soggetti con disturbo di panico senza agorafobia che si automedicavano con alcol e droghe erano il 3.3%, questa percentuale saliva di molto se si trattava di soggetti affetti da disturbo di panico con agorafobia, in questo caso a fare ricorso all'automedicazione con alcol e droghe era ben il 18.3%. Robinson et al., (2009) per fare riferimento alle percentuali sopracitate utilizzarono un campione rappresentativo a livello nazionale. Secondo quanto emerso da una ricerca bibliografica effettuata da Rusconi e colleghi (2014), l'assunzione di caffeina porta ad un peggioramento nel caso di comorbidità al disturbo di panico. Sono presenti diversi studi che sostenevano un peggioramento del disturbo di panico dopo l'assunzione di caffeina (ad esempio, Charney et al., 1985; Nardi et al., 2007, 2009).

In particolare, Nardi e colleghi (2009) hanno fatto uno studio che prevedeva la somministrazione di caffeina in un gruppo di controllo ed in uno sperimentale. Nello specifico, il test veniva eseguito a 7 giorni di distanza e ai soggetti venivano somministrati 480 mg di caffeina, e venivano somministrate scale dell'ansia prima e dopo l'assunzione della sostanza. Dai risultati si è potuto notare come i soggetti affetti da disturbo di panico fossero più vulnerabili alla caffeina, infatti, i soggetti con questo disturbo che registravano un attacco di panico durante questo test erano il 60.7%.

Per quanto riguarda gli attacchi di panico e l'assunzione di droghe, è stato pubblicato da Louie e colleghi (1989) uno studio in cui veniva mostrato il caso di 10 soggetti che avevano sviluppato attacchi di panico in seguito all'assunzione di

cocaina in quantità rilevanti (periodo di 1-6 anni), pur avendo una percentuale minima di familiarità al disturbo (solo 1 aveva un parente con disturbo di panico). L'uso della cocaina in relazione agli attacchi di panico è stato affrontato anche da Aronson e colleghi (1986). Da questo studio si è potuto notare come un campione di 3 pazienti, due maschi ed una femmina, avessero sviluppato gli attacchi di panico in seguito all'uso di cocaina. Inoltre, il disturbo di panico è continuato anche dopo la fine dell'utilizzo della sostanza. La donna è stata trattata con Imipramina (è un antidepressivo tricyclico TCA); (APA Dictionary of psychology) che inizialmente dava effetti simili alle anfetamine e ha poi portato alla completa remissione dei sintomi. Invece i due pazienti maschi hanno interrotto il trattamento dopo la prima somministrazione del farmaco.

Anthony e colleghi (1989) hanno analizzato la possibile relazione tra panico e cocaina utilizzando un campione di 5.896 soggetti residenti nelle aree metropolitane di New Haven, Baltimora, St. Louis, Durham e Los Angeles all'inizio degli anni 80' che erano stati seguiti nell'ambito dei disturbi mentali. È emerso che il panico era più frequente in questo campione, in coloro che facevano uso di cocaina. Inoltre, da questo studio sembra emergere un possibile effetto del consumo di un'altra sostanza d'abuso, cioè la marijuana. Il rischio era maggiore nei consumatori di cocaina che non avevano riportato uso di marijuana nell'intervallo di follow up. Per quanto riguarda la relazione tra consumo di marijuana e il disturbo di panico sono presenti due studi di importanza notevole in letteratura, quello di Zvolenskj e colleghi (2010) e di Dannon e colleghi (2004). Lo studio di Zvolenskj et al. (2010), correlava la possibile relazione tra consumo di marijuana, attacchi di panico o disturbo di panico; ha impiegato un ampio sondaggio rappresentativo di 5.672 soggetti adulti, condotto negli Stati Uniti (Kessler et al., 2004) giungendo alla conclusione che l'uso recente di marijuana, fino ad un anno prima della valutazione era in associazione agli attacchi di panico attuali e futuri ma correlava con la presenza di disturbo di panico. L'uso di marijuana per tutta la vita era significativamente associato a un aumento delle probabilità di una diagnosi di disturbo di panico a vita, nonché a una diagnosi attuale (l'anno passato) di disturbo di panico. L'uso corrente (l'anno passato) di marijuana era significativamente associato sia con gli attacchi di panico nel corso

della vita che con quelli attuali, ma non con il disturbo di panico attuale o per tutta la vita (Zvolensky et al., 2010). Lo studio di Dannon e colleghi (2004) si occupava di valutare come rispondevano al trattamento del panico soggetti che facevano uso di marijuana e coloro che non la assumevano. Nello specifico, 66 pazienti con disturbo di panico partecipavano allo studio di cui 45 senza agorafobia e 21 con agorafobia. Dai risultati di questo studio è emerso che sia i pazienti agorafobici che quelli senza agorafobia rispondevano bene al trattamento con Paroxetina (Dannon et al., 2004). La Paroxetina è un antidepressivo facente parte della classe degli SSRI, è usato come altri SSRI nel trattamento di diversi disturbi, ad esempio, depressione, attacchi di panico. (APA Dictionary of psychology) Secondo quanto emerso dallo studio di Dannon et al., (2004) il consumo di marijuana massivo può associarsi ad un maggior rischio di sviluppare sia gli attacchi di panico che il disturbo di panico, i disturbi insorti dopo l'uso di marijuana rispondono bene alla farmacoterapia (Dannon et al., 2004).

Per quanto riguarda l'uso delle sostanze che possono influenzare il disturbo di panico c'è anche la nicotina. L'uso di questa sostanza e il disturbo di panico sono stati analizzati da Breslau e Klein (1999). Questo studio ha ipotizzato come il fumo di sigarette assunto quotidianamente possa aumentare le possibilità di incorrere in un primo attacco di panico. Lo studio in questione suggerisce che a rischiare maggiormente sono i fumatori attivi e non i passivi. Non è stato tuttavia trovato un rischio significativo messo in relazione all'inizio del consumo di nicotina nei soggetti che hanno sperimentato in passato attacchi di panico o disturbo di panico (Breslau & Klein, 1999). Da un lato fumare ogni giorno potrebbe aumentare il rischio di far insorgere un primo attacco di panico. Di converso questo potrebbe aumentare il rischio di fumare con regolarità ogni giorno, dato l'effetto rilassante della nicotina (Breslau & Klein, 1999). Il fatto che ci sia un rischio consistente di incorrere in un attacco di panico nei fumatori e anche in quelli che hanno smesso di fumare potrebbe portare a suggerire la presenza di cause comuni, lo studio di Breslau & Klein (1999) afferma che la malattia polmonare potrebbe essere un meccanismo che correla al fumo gli attacchi di panico. Studi epidemiologici hanno riportato un'associazione positiva tra fumo e

disturbi psichiatrici (Breslau et al., 1991; Breslau et al., 1998; Glassman et al., 1990; Glassman et al., 1993).

Il ruolo della nicotina nel disturbo di panico è stato trattato anche in uno studio di Leyro e Zvolensky (2013) in cui venne esaminato se nei fumatori l'effetto dei sintomi dovuto all'astinenza di nicotina per metà giornata (12 ore) potesse determinare una maggiore risposta di paura e la necessità di un periodo maggiore per recuperare le sensazioni corporee nei soggetti che presentavano un disturbo di panico rispetto a quelli che non lo avevano. Nello specifico, questo studio ipotizzò che i fumatori con disturbo di panico che provavano astinenza avrebbero provato una maggiore paura e avrebbero avuto bisogno di un maggior tempo di recupero a seguito di una procedura di sfida da stress di laboratorio che prevedeva il fatto che si respirasse in un ambiente con aria arricchita al 10% di Co₂. Dai risultati emersi da questo studio si può dedurre che il disturbo di panico e l'astinenza dal fumo hanno una responsabilità nell'aumento dei sintomi da panico dopo la sfida (Leyro & Zvolensky, 2013). I soggetti affetti da disturbo di panico provavano una diminuzione soggettiva dei sintomi dovuti all'ansia subito dopo la procedura, nonostante ciò, il tempo di recupero è maggiore rispetto ai soggetti non affetti da disturbo di panico (Leyro & Zvolensky, 2013).

Per quanto riguarda la comorbidità nel disturbo di panico, è stato svolto uno studio da Brown e colleghi (1995), sulla comorbidità diagnostica nel disturbo di panico, gli effetti del trattamento, l'esito e il decorso delle diagnosi di comorbidità dopo il trattamento. Nello studio in questione sono stati esaminati 126 pazienti che si sottoponevano alla terapia cognitivo comportamentale. Da quanto ipotizzato dallo studio di Brown e colleghi (1995) la comorbidità pre-trattamento era del 51%, nel dopo trattamento la percentuale di comorbidità scendeva al 17%, nonostante ciò, questo studio sembra ipotizzare che il risultato raggiunto tendesse a peggiorare nel tempo, in quanto, dopo un follow up di 24 mesi si è verificata una comorbidità agli attacchi di panico del 30.2% come riportato da Brown e colleghi (1995).

Il Disturbo di panico con o senza agorafobia è presente in più del 50% dei casi in comorbidità con altri disturbi d'ansia, come ad esempio il disturbo d'ansia generalizzata oppure con i disturbi dell'umore, come ad esempio il disturbo

depressivo maggiore con i disturbi del comportamento alimentare, i disturbi del controllo degli impulsi, disturbi di personalità, dipendente, evitante, borderline), abuso/dipendenza da alcol o benzodiazepine. (Marazziti; 2020) È importante che si possa stabilire la presenza o meno di un eventuale comorbidità psichiatrica ai fini del trattamento che verrà poi pensato per il paziente (Marazziti, 2020).

Bisogna prestare particolare attenzione a notare la presenza di un disturbo bipolare di tipo II in quanto è spesso associato al disturbo di panico e non è raro che delle forme attenuate del disturbo bipolare possano non essere notata dallo psichiatra (Marazziti; 2020).

1.2 Fattori di rischio per il disturbo di panico

Secondo quanto affermato da Sheikh et al., (2002) studi epidemiologici dimostrano che le donne soffrono maggiormente rispetto agli uomini di disturbo di panico.

In particolare, un'indagine nazionale su 609 persone che rientravano nei criteri del DSM III R per disturbo di panico o attacchi di panico ha mostrato che le donne più spesso riportano difficoltà di respirazione durante gli attacchi di panico. È quindi stato ipotizzato che potrebbero esserci differenze di genere nella sensibilità alla CO_2 o nella soglia per gli attacchi di panico durante l'ipossia e stati di ipercapnia (cioè una condizione caratterizzata dall'accumulo eccessivo di anidride carbonica nel sangue, spesso legata ad iperventilazione) tra uomini e donne (Sheikh et al., 2002). L'ipossia sta ad indicare ridotto ossigeno nei tessuti del corpo, compreso il cervello. Ciò può causare lesioni cerebrali diffuse a seconda del grado di carenza di ossigeno e della sua durata. Segni e sintomi di ipossia variano a seconda della sua causa, ma generalmente includono respiro corto, polso accelerato, svenimento e disturbi mentali (ad es. delirio, euforia; APA Dictionary of psychology). Come accennato sopra, le donne soffrono maggiormente del disturbo di panico rispetto ai maschi, la stima è di un rapporto 2:1 (American Psychiatric Association, 2013).

Il disturbo di panico è maggiormente presente in età adulta ma è possibile vedere un aumento significativo, in adolescenza, per le ragazze (American Psychiatric Association, 2013) Infine, il disturbo tende ad essere meno frequente negli anziani, con un tasso dello 0,7% (American Psychiatric Association, 2013).

Negli Stati Uniti d' America si è verificata una differenziazione a livello di etnie per quanto riguarda la diffusione del disturbo (American Psychiatric Association, 2013). I soggetti di etnia bianca tendevano a soffrire maggiormente di attacchi di panico. Il disturbo è meno frequente negli afroamericani, negli asiatici americani e nei latini. (American Psychiatric Association, 2013; Asnaani et al., (2009).

Come mostrato nel DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) ci sono dei fattori che possono influire sul rischio di incorrere nel disturbo di panico o alla sua cronicizzazione, tra questi fattori ci sono quelli di personalità, quelli

sociodemografici e la presenza di eventi stressanti, tra cui ad esempio l'aver subito abusi o violenze nell'infanzia, oppure il lutto.

Uno studio da Goodwin et al., (2005) ha cercato di comprendere il rischio di insorgenza di disturbo di panico e attacchi di panico in giovani adulti vittime di abusi e violenza a livello familiare. Da tale studio è emerso che essere stati vittime di abuso durante l'infanzia rappresentava un rischio significativo per l'insorgenza di un nuovo attacco di panico e l'insorgere del disturbo di panico. Per quanto riguarda l'essere esposti alla violenza a livello familiare questa situazione sembrava non avere un ruolo negli attacchi di panico o disturbi di panico. Goodwin et al., (2005) Questo studio suggerisce quindi che chi ha subito abusi in giovane età rischia maggiormente di soffrire di attacchi di panico o disturbo di panico quando saranno dei giovani adulti. Goodwin et al., (2005)

Il lutto è un altro dei fattori di rischio per il disturbo di panico (DSM 5, American Psychiatric Association, 2013). Uno studio di Bui et al., (2015) si è occupato di comprendere se il dolore complicato da lutto potesse determinare dei sintomi di panico. In questo studio gli individui con dolore complicato da lutto studiati nel presente studio erano nel 78% donne (Bui et al., 2015). Da esso si è potuto notare come nel 39.7% dei soggetti studiati erano presenti dei sintomi limitati o completi degli attacchi di panico dovuto al dolore complicato da lutto (Bui et al., 2015). Il 32.2% dei soggetti ha riportato una preoccupazione in anticipo per quanto riguarda il panico correlato al dolore da lutto (Bui et al., 2015). Tra i soggetti senza una diagnosi di disturbo di panico il 34.7% nell'ultima settimana aveva provato dei sintomi completi o limitati di attacchi di panico relativi al lutto complicato. (Bui et al., 2015) In questo caso si trattava di un attacco di panico dovuto al lutto, i sintomi si presentavano sia in maniera completa che limitata. (Bui et al., 2015) Sul campione completo, la presenza di un sintomo limitato o completo degli attacchi di panico associati al lutto complicato era stato associato ad un maggior danno funzionale. (Bui et al., 2015) Questo studio ha concluso che gli individui che hanno sperimentato il dolore dovuto ad un lutto possono provare sintomi di panico legati al lutto. (Bui et al., 2015). I sintomi di panico legati al lutto possono essere prevalenti negli individui affetti da lutto complicato e andrebbero a

contribuire in modo indipendente al disagio e deterioramento funzionale (Bui et al., 2015).

Tra i fattori di personalità che costituiscono fattori di rischio per il disturbo di panico vi è il nevroticismo. (American Psychiatric Association, 2013) Il nevroticismo è una dimensione dei fattori personalità all'interno della teoria elaborata da Costa e McCrae nel 1985. La teoria dei Big Five vede come dimensioni di personalità principali l'estroversione, la gradevolezza, la coscienziosità, il nevroticismo e l'apertura mentale (Costa & McCrae, 1985). Alti punteggi di nevroticismo indicano un soggetto ansioso, depresso, irritabile, vulnerabile allo stress, al contrario, bassi punteggi indicano invece un soggetto calmo, stabile, sicuro, moderato (Costa & McCrae, 1985).

Il tema della familiarità nel disturbo di panico è stato ampiamente trattato in letteratura, Biederman et al., (2001), hanno eseguito uno studio che trattava modelli di psicopatologia e disfunzione in bambini che hanno genitori affetti da vari disturbi psichiatrici, tra cui il disturbo di panico. Questo studio aveva quindi lo scopo di verificare se ci fosse una predisposizione familiare per alcuni disturbi come quello di panico. Da questo studio si è potuto notare che la presenza di disturbi d'ansia nei genitori aumentasse nei figli il rischio di soffrire di un disturbo d'ansia a loro volta. (Weissman et al., 1984; Turner et al., 1987; Biederman et al., 1991; Beidel et al., 1997; Sylvester et al., 1988; Capps et al., 1996) Nello specifico, il disturbo di panico nei genitori, prediceva il disturbo di panico infantile e l'agorafobia ma non altri disturbi d'ansia. Ciò conferma un'aggregazione specifica per il disturbo di panico. (Harris et al., 1983; Crowe et al., 1983; Noyes et al., 1986)

Per quanto riguarda invece l'etnia sono stati fatti diversi studi in merito, tra questi vi è quello di Asnaani et al., (2009). Questo è uno studio comparativo in cui si esaminavano le differenze tra le etnie nelle percentuali di prevalenza dei disturbi d'ansia tra cui il disturbo di panico. Nello specifico sono stati valutati bianchi, afroamericani, ispanici americani e asiatici. Da quanto emerso da questo studio comparativo i soggetti di etnia bianca potevano soffrire maggiormente di disturbi d'ansia tra cui il disturbo di panico. Per quanto riguarda i sintomi, i soggetti di etnia bianca avevano delle palpitazioni elevate. (Eifert, 1992)

Si ipotizza che i soggetti di etnia bianca abbiano una percentuale maggiore di attacchi di panico per l'attenzione che si presta alle malattie cardiovascolari e all'ictus e ciò può quindi determinare un'attenzione a questi sintomi notevole ed una reazione di paura ad essi. Un'altra ragione è attribuibile al fatto che il disturbo sia molto conosciuto negli Stati Uniti e questo può far sì che aumenti la sua frequenza e possa essere un "idioma di sofferenza" (Hinton & Lewis-Fernández in press)

Lo studio di Asnaani et al., (2009) ha valutato la gravità dei sintomi, non i sintomi più temuti. Potrebbe essere utile utilizzare misure della paura dei sintomi d'ansia come l'Anxiety Sensitivity Index (ASI) per determinare se esistono differenze e se predicono delle differenze nei tassi di disturbo di panico e degli attacchi di panico. (Hinton, 2006)

Quanto verificato da Asnaani et al., (2009) sottolinea l'importanza delle etnie quando si fa la diagnosi di un disturbo d'ansia.

1.3 Il ruolo della paura degli attacchi di panico

È importante sottolineare come il disturbo di panico sia caratterizzato da diversi attacchi di panico e non sia sufficiente avere un attacco di panico perché si instauri il disturbo di panico. Il disturbo di panico, infatti, si verifica solo se si innesca il circolo vizioso della paura della paura, cioè la paura che si verifichi un nuovo attacco di panico. Il disturbo di panico, quindi, si basa sulla paura dell'insorgenza di un nuovo attacco. (American Psychiatric Association, 2013)

Nell'ambito della letteratura sul disturbo di panico è stato fatto uno studio di Michael et al., (2007) sul condizionamento della paura nel disturbo di panico, sono state misurate l'acquisizione e l'estinzione delle risposte condizionate agli stimoli avversivi nel disturbo di panico. Per comprendere meglio lo studio di Michael et al., (2007) è bene specificare cosa siano il condizionamento classico, il condizionamento operante, il condizionamento inibitorio.

Il condizionamento classico è strettamente correlato agli studi del medico fisiologo ed etologo Ivan Pavlov, il quale fece esperimenti sugli animali per comprendere il funzionamento di tale condizionamento (Legrenzi, 2019). Nello specifico fece un esperimento su un cane correlato alla risposta di salivazione che esso presentava, il cane vedendo il cibo rispondeva con la salivazione, in questo caso lo stimolo incondizionato è il cibo e la salivazione è la risposta condizionata (Legrenzi, 2019). Se viene presentato più volte il suono di un campanello (stimolo condizionato) prima del cibo il cane finirà per associare il suono del campanello all'arrivo del cibo, risponderà con la salivazione (risposta condizionata), non più alla vista del cibo ma al campanello. (Legrenzi, 2019). Pavlov ha constatato poi che il cane salivava in risposta al campanello anche se esso non susseguiva poi la presenza del cibo.

Gli elementi che sono presenti all'interno del condizionamento classico sono:

- Lo stimolo incondizionato che provoca una risposta nel soggetto che viene sottoposto all'esperimento.
- Lo stimolo condizionato è inizialmente neutro per il soggetto (persona o animale) ma che diventa significativo in seguito, dopo che esso è stato associato allo stimolo incondizionato.

- La risposta condizionata è scaturita in base alla risposta dello stimolo condizionato. Le risposte condizionate possono essere acquisite o naturali, quelle acquisite lo diventavano dopo un certo addestramento e quelle naturali si attuavano in maniera spontanea.
- La risposta incondizionata viene fornita dal soggetto in risposta allo stimolo incondizionato.

Grazie a questo esperimento si poteva notare come il cane ha una risposta salivare verso uno stimolo che prima non causava in lui tale risposta (Legrenzi, 2019).

L'esperimento era diviso in tre fasi:

- 1 viene proposto il cibo al cane ed esso saliva
- 2 faccio suonare la campanella poi propongo il cibo ed il cane saliva
- 3 viene fatta suonare la campanella (senza cibo) ed il cane saliva ugualmente.

Il cane ha associato la campanella al cibo, che per lui è uno stimolo piacevole, esso viene chiamato processo di acquisizione del condizionamento.

Per quanto riguarda il processo di estinzione del comportamento Pavlov si accorse che dopo un po' di volte che veniva ripetuto l'esperimento in cui dopo la campanella non arrivava il cibo il cane aveva compreso ciò e smetteva di salivare. Pavlov si accorse però che nell'estinzione del comportamento la risposta condizionata non scompariva del tutto ma era solo inibita e il recupero spontaneo e la riacquisizione del comportamento erano estremamente veloci.

Il condizionamento avversivo, noto anche come condizionamento operante, prevede che a seguito di un comportamento, come una risposta comportamentale, la presenza di conseguenze positive (come una ricompensa) tenderà ad aumentare la probabilità che il comportamento si verifichi nuovamente in futuro, mentre la presenza di conseguenze negative (come una punizione) tenderà a diminuire la probabilità che il comportamento si verifichi nuovamente in futuro.

Skinner ha dato un apporto notevole nell'ambito del condizionamento operante. Il noto psicologo determinò tre definizioni; rinforzo, punizione e modellamento. (Akpan, 2020)

Il rinforzo viene definito come una condizione che aumenta la probabilità di quel tipo di risposta, nell'ambito del rinforzo si teneva conto di tre parametri; il primo era la quantità, maggiore era il rinforzo, più rapido era l'apprendimento. Il secondo era il tempo, infatti, la ricompensa e la punizione raggiungono il massimo di efficacia quando sono immediati. Il terzo era la natura del rinforzo (ad esempio il cibo essendo un bisogno primario è un rinforzo molto forte). Inoltre, è possibile distinguere tra due tipi di rinforzo positivo costante (sempre) e positivo parziale (una tantum). Al contrario, il rinforzo negativo è molto diverso dalla punizione, esso aumenta la probabilità che un comportamento si verifichi una volta che venga allontanato dalla situazione mentre la diminuzione ha un effetto diretto di diminuzione del comportamento messo in atto. Con il modellamento infine si premiano tutte le risposte che si avvicinano a quella desiderata.

È importante fare una distinzione tra condizionamento operante e classico: nel condizionamento operante la ricompensa e la punizione sono subordinate al verificarsi della risposta, funziona nell'ottica della legge dell'effetto. Nel condizionamento classico lo stimolo incondizionato si verifica indipendentemente dal comportamento del soggetto, si basa sulla legge della continuità. (Akpan, 2020) Il condizionamento inibitorio si colloca nell'ambito del condizionamento classico, in cui la presenza di uno stimolo condizionato denota l'assenza di uno stimolo incondizionato che ha un contesto eccitatorio già presente, ovvero, lo stimolo condizionato deve essere lo stesso a cui il soggetto è stato esposto prima, in caso contrario la sua assenza non avrebbe alcun significato (APA Dictionary of Psychology). Molti modelli con condizionamento classico (Rescorla & Wagner, 1972) presuppongono ci sia il condizionamento inibitorio su cui va a basarsi un'associazione negativa per quanto riguarda lo stimolo condizionato e lo stimolo non condizionato. Il condizionamento inibitorio ha un ruolo per l'estinzione della risposta e per una risposta ridotta allo stimolo condizionato (Michael et al., 2007).

Nell'ambito dello studio di Michael et al., (2007) sul condizionamento della paura nel disturbo di panico sono stati creati un gruppo sperimentale composto da 39 pazienti con disturbo di panico e un gruppo di controllo composto da 33 pazienti non affetti da tale disturbo. Il gruppo di controllo è stato sottoposto ad un

esperimento di condizionamento avversivo differenziale. Uno stimolo elettrico non doloroso veniva utilizzato come stimolo incondizionato, lo stimolo condizionato accoppiato condizionato consisteva in due immagini a contenuto emotigeno neutro. All'interno dello studio è stata misurata anche la risposta alla conduttanza cutanea che può essere usata come misura delle risposte del sistema nervoso autonomo simpatico (Brainsigns.com "Università di Roma Sapienza").

Lo stimolo condizionato accoppiato o stimolo condizionato non accoppiato nello studio di Michael et al., (2007) consisteva in due immagini dal contenuto emotigeno neutro, lo stimolo non condizionato era invece caratterizzato da una scossa elettrica fastidiosa ma non dolorosa.

Lissek et al., (2005) hanno recentemente condotto una meta-analisi sul condizionamento della paura nei disturbi d'ansia dalla quale emerge un aumento per quanto riguarda l'acquisizione della paura e per la risposta condizionata durante l'estinzione nei soggetti con ansia. I pazienti affetti da disturbi d'ansia sono più facilmente condizionabili rispetto alla paura (Lissek et al., 2005). Questo potrebbe essere uno dei meccanismi che spiegano il perché solo alcuni soggetti sviluppino paure di tipo patologico dopo eventi stressanti. C'è chi non sviluppa una paura di tipo patologico di fronte ad eventi stressanti, mentre gli altri mostrano una risposta adattativa alla paura (Orr et al., 2000). Gli attacchi di panico non sono sempre causati da eventi ad elevato stress ma possono verificarsi in maniera inaspettata, senza stimolazione ed è questa caratteristica di imprevedibilità che provoca elevati livelli di ansia nei pazienti che li sperimentano (American Psychiatric Association, 2013)

Secondo Bouton et al., (2001), gli attacchi di panico possono essere concettualizzati come degli episodi di condizionamento, durante i quali i sentimenti di ansia e panico che si provano si associano a due tipologie di segnali, i segnali esteroceettivi (come, per esempio, le scale mobili) e enteroceettivi (come, ad esempio, la sensazione di vertigine). Quando i soggetti si trovano ad avere a che fare con gli stessi segnali (estero- o enteroceettivi) possono trovarsi a provare ansia anticipatoria.

È stata anche valutata la valenza soggettiva (piacevolezza-spiacevolezza) degli stimoli condizionati, dato che la percezione di piacevolezza e spiacevolezza di uno stimolo sembra avere rilevanza nei paradigmi di condizionamento della paura negli esseri umani. (Hermans et al., 2002) Per lo stimolo condizionato accoppiato non si sono notate differenze tra il gruppo dei soggetti affetti da disturbo di panico (sperimentale) e quello di controllo nell'acquisizione della risposta ma i soggetti con disturbo di panico mostravano un'estinzione ridotta della risposta. Questo risultato è supportato anche dalla risposta della conduttanza cutanea e dal rating di valenza negativa. (Michael et al., 2007)

Il risultato relativo all'estinzione ridotta è concorde con quanto afferma il modello del condizionamento del disturbo di panico. (Bouton et al., 2001) Questo dato suggerisce che, ipotizzando che i pazienti affetti da disturbo di panico abbiano un'estinzione ridotta a tutti gli stimoli condizionati, questi pazienti avrebbero un rischio maggiore di provare un nuovo attacco di panico (Michael et al., 2007). Non sono state trovate differenze in nessuno dei gruppi per le risposte agli stimoli condizionati non accoppiati, si può fare l'ipotesi che chi ha il disturbo di panico non ha dei deficit nell'apprendere i segnali di sicurezza (Davis et al., 2000).

Una incrementata risposta allo stimolo condizionato non accoppiato è stata trovata più volte nel disturbo post traumatico da stress (post traumatic stress disorder, PTSD; Blechert et al., (in press) Grillon & Morgan, 1999; Peri et al., 2000).

Uno stimolo non condizionato specifico del disturbo di panico come l'aria arricchita con CO₂ (Forsyth & Eifert, 1998) può determinare risposte incondizionate o risposte condizionate più forti nei pazienti con disturbo di panico, aumentando il rischio che essi possano provare degli attacchi di panico. Essendo stato citato il Disturbo post traumatico da stress verrà fatta una piccola introduzione a questo disturbo. Questo disturbo è catalogato dall'American Psychiatric Association (2013) in una classificazione differente dal disturbo di panico che fa parte dei disturbi d'ansia, il PTSD fa parte della classifica "Disturbi correlati a eventi traumatici e stressanti".

I soggetti affetti da PTSD provano un senso di minaccia globale e un innesco facilitato di ansia per via dei segnali che vanno a ricordare a livello di percezione quelle sperimentate durante il trauma (American Psychiatric Association, 2013).

Capitolo 2

1.1 Il ruolo della serotonina nel disturbo di panico e farmaci

Prima di parlare della serotonina negli attacchi di panico verrà fatta un'introduzione che possa spiegare cos'è la serotonina, come viene secreta, quali sono gli effetti di un basso livello di serotonina. La serotonina è uno dei neurotrasmettitori che più influenzano la salute mentale (Stanley & Mann, 1983). Gli uomini hanno bisogno della serotonina secreta dai neuroni serotoninergici per regolare l'umore, l'appetito e il sonno. (Berridge et al., 2009) Inoltre, anche le sensazioni di benessere e felicità sono legate alla serotonina (Liu et al., 2014; Li et al., 2016). La carenza di serotonina porta a diversi disturbi psichiatrici, i soggetti con bassi livelli di serotonina sono più portati alla depressione, violenza e suicidio. (Nishizawa et al., 1997) Inoltre, ci sono evidenze che supportano l'associazione tra il sistema serotoninergico e con la depressione e altri disturbi dell'umore (Lin et al., 2014).

La funzione alterata del recettore e/o del trasportatore della serotonina può essere associata ai disturbi mentali (Lin et al., 2014). Lo sviluppo di farmaci che funzionano come inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sottolinea l'importanza del sistema serotoninergico per quanto riguarda il trattamento dei disturbi mentali (Lin et al., 2014). La scoperta relativa al ruolo che la regione polimorfica legata al trasportatore della serotonina (5 - HTTLPR) svolge nell'associazione tra stress e salute mentale evidenzia l'influenza pervasiva del gene trasportatore della serotonina. (Paterson et al., 2013; Zipursky et al., 2007) La serotonina svolge ruoli nella cognizione, nella memoria e nell'apprendimento (Berridge et al., 2009).

La sindrome serotoninergica è anche nota come tossicità da serotonina, è una condizione potenzialmente pericolosa per la vita associata ad una maggiore attività serotoninergica nel sistema nervoso centrale (Boyer & Shannon, 2005). Questa sindrome si associa solitamente con l'uso di farmaci terapeutici, altre

situazioni che la vanno a determinare sono le interazioni involontarie tra farmaci e l'avvelenamento intenzionale. (Boyer & Shannon, 2005). Dopo aver spiegato le conseguenze dei bassi livelli di serotonina passiamo alla sindrome serotoninergica che riguarda invece le conseguenze dovute ad un eccesso di serotonina.

La sindrome serotoninergica può coinvolgere uno spettro di risultati clinici che spesso includono cambiamenti dello stato mentale, iperattività autonoma e anomalie neuromuscolari. (Boyer & Shannon, 2005; Birmes et al., 2003; Mason et al., 2000; Bodner et al., 1995) Questa sindrome è stata osservata in tutti i gruppi d'età, non erano esclusi nemmeno gli anziani ed i neonati (Boyer & Shannon, 2005; Mason et al., 2000; Sternbach; 1991). Si manifesta con tachicardia, ipertensione, nei casi gravi si può presentare anche ipertermia e sbalzi drammatici del polso e della pressione sanguigna (Boyer & Shannon, 2005).

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, gli inibitori di ricaptazione della serotonina (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRI) sono il gruppo di farmaci più implicati nella sindrome serotoninergica secondo quanto riportato dal sistema di sorveglianza degli Stati Uniti (Bronstein et al., 2011). Sono invece meno comunemente associati alla sindrome serotoninergica grave rispetto ai farmaci che inibiscono le monoamino ossidasi (MAO; Chiew; Buckley, 2022).

Solo l'1-2% della serotonina viene prodotta dai neuroni serotoninergici nel cervello, mentre il 90% viene secreta dalle cellule enterocromaffini del tratto gastrointestinale (GI; Gershon & Tack, 2007)

Ci sono diversi recettori serotoninergici espressi in diversi organi periferici (Lv & Liu, 2017). La serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT) ha un ruolo importante nell'ambito del disturbo di panico e degli attacchi di panico, in particolare la carenza di serotonina è stata associata al rischio di attacchi di panico. Sono state fatte ipotesi per quanto riguarda il panico determinato dalla disfunzione serotoninergica. Una ipotesi sostiene che i pazienti con disturbo di panico presentino un aumento di rilascio di serotonina o una sensibilità elevata ai recettori postsinaptici (Iversen, 1984; Kahn et al., 1988). Al contrario, la teoria del deficit serotoninergico sostiene che in alcune regioni del cervello la serotonina abbia un effetto che va a limitare il panico, per questo motivo un deficit che

interessi la serotonina potrebbe portare ad una facilitazione degli attacchi di panico (Deakin & Graeff, 1991; Bell & Nutt, 1998).

Deakin e Graeff (1991) hanno sostenuto che il sistema serotonergico abbia una doppia funzione nel modulare l'ansia patologica, secondo loro, il sistema in questione va a rendere meno forti le risposte del panico, ma aiuta l'insorgenza dell'ansia anticipatoria o generalizzata.

Studi clinici hanno sottolineato l'efficacia dei farmaci SSRI, tali farmaci sono infatti utilizzati efficacemente in chi soffre di disturbo di panico. (Tyrer & Shawcross, 1988; Kent et al., 1998; Nutt, 1998). L'efficacia di tali farmaci dimostra che è necessaria una disponibilità sinaptica più elevata di serotonina per far sì che avvenga la remissione della sintomatologia scaturita dal disturbo di panico e dagli attacchi di panico. Va comunque precisato che gli SSRI possono aumentare i sintomi ansiosi all'inizio del trattamento (Coplan et al., 1992). Si è potuto notare che i soggetti affetti da disturbo di panico e da attacchi di panico hanno provato dei benefici ad assumere serotonina ciò andrebbe a sottolineare la tesi relativa al deficit di serotonina (den Boer & Westenberg, 1990).

Inoltre, si è notato un miglioramento del disturbo di panico con assunzione di D-fenfluramina. (Solyom, 1994).

La D- Fenfluramina è un agente simpaticomimetico, strutturalmente correlato alle anfetamine, che funge da agonista della serotonina ed era precedentemente utilizzato per la gestione dell'obesità (vedi soppressore dell'appetito). (APA, Dictionary of psychology)

I soggetti affetti da disturbo di panico non hanno dato una risposta in seguito al trattamento avvenuto con antagonisti del recettore serotonergico (5-HT₂; Solyom, 1994).

Sono presenti quindi dei dati clinici a sostegno della teoria che sostiene il deficit di serotonina nei soggetti che soffrono di disturbo di panico (Bressa et al., 1987; den Boer & Westenberg 1990). Mentre, il fatto che gli antagonisti serotonergici non abbiano effetti nel calmare il panico in modo clinicamente rilevante non è in linea con la teoria dell'iperattività serotonergica del disturbo di panico (den Boer & Westenberg 1990b; Marek et al., 1992). In conclusione sembra esserci un ruolo importante della serotonina nella neurobiologia del disturbo di panico e vi sarebbe

quindi un'importanza nell'azione svolta dall'inibitore serotoninergico (Deakin & Graeff, 1991).

In futuro saranno necessari altri studi che indaghino il ruolo della serotonina nel disturbo di panico in modo da poter garantire una condizione migliore per i soggetti affetti da questo disturbo (Maron & Shlik, 2006).

La farmacologia è importante nella cura del disturbo di panico e degli attacchi di panico anche se non sempre viene seguita per via di paura/stigma e dubbi da parte dei soggetti interessati.

Sirey et al., (2001) hanno condotto uno studio per quanto riguarda l'aderenza al trattamento farmacologico e lo stigma che fungeva da barriera alla guarigione per i pazienti che ne necessitavano per il proprio disturbo. La percezione dello stigma può avere un effetto nei comportamenti terapeutici dei soggetti come l'assunzione di farmaci antidepressivi per curare una malattia che i soggetti possono percepire come uno stigma sociale (Sirey et al., 2001).

Lo stigma che percepivano i soggetti può essere un ostacolo di aderenza per il trattamento di tipo farmacologico, in questo caso, citato nello studio, di depressione maggiore. Per quanto riguarda la cura a livello di farmaci del disturbo di panico prevede che si trattino gli episodi di attacchi di panico e si basa sul prevenirli in futuro. Le benzodiazepine agiscono rapidamente sul panico ma i sintomi tornano in breve tempo se il panico non viene trattato in maniera adeguata (Mantua & Pani, 2019). I farmaci che vengono scelti per trattare questo disturbo sono gli antidepressivi SSRI e la Venlafaxina (inibitore della ricaptazione della noradrenalina e serotonina, in inglese: serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors SNRI; (Kjernisted & McIntosh, 2007). Ai pazienti con il disturbo di panico sono anche prescritti a volte gli antidepressivi triciclici, in questo caso, ad essere destinati a questi pazienti sono l'Imipramina e la Clomipramina. (Mantua & Pani, 2019) Per il disturbo in questione si prescrivono anche gli IMAO, soprattutto la Fenelzina. (Lydiard et al., 1989) (Ci sono poi evidenze scientifiche a favore dell'uso delle Moclobemide (antidepressivo appartenenti ai Mao inibitori) e della Mirtazapina (farmaco antidepressivo di seconda generazione, appartiene alla classe farmacologica dei NaSSA; Mantua & Pani, 2019) Per quanto riguarda il meccanismo d'azione è un antagonista pre-sinaptico attivo a livello centrale, fa

sì che aumenti la neurotransmissione noradreninergica e serotoninergica centrale. Le benzodiazepine sono farmaci ansiolitici, con attività ipnotica, miorilassante e anticonvulsivante. Esse vanno ad agire su un sito dei recettori A del GABA, come effetto si ha l'aumento dell'attività del neurotrasmettitore. Le benzodiazepine si prescrivono ed assumono sulla base della loro emivita che sta ad indicare la durata del loro effetto che corrisponde alla loro permanenza nel sangue. Le benzodiazepine a breve emivita devono essere preferite nei pazienti con problemi epatici. Bisogna però sottolineare che le benzodiazepine ad emivita breve hanno come effetto collaterale lo sviluppare sintomi da astinenza, ciò succede soprattutto con l'Alprazolam, più noto con il nome commerciale di xanax. Prima di prescrivere questo farmaco bisogna prestare attenzione soprattutto in pazienti che hanno alle spalle un abuso di sostanze per il rischio di assunzioni scorrette caratterizzate da un uso eccessivo del farmaco. Questo farmaco è assunto solitamente per via orale. Possono essere assunti in caso di attacchi di panico ma non sono considerati il farmaco di uso primario per il disturbo. Spesso le benzodiazepine sono usate insieme ai farmaci antidepressivi SSRI e SNRI nelle prime settimane in cui venivano assunti questi farmaci per evitare un aggravamento dei sintomi ansiosi. Le linee guida ne consigliano l'assunzione solo nel caso di gravi sintomi ansiosi tali da essere considerati debilitanti per l'individuo. Per via del loro generare dipendenza dovrebbero essere prese nella dose più bassa efficace per massimo 4 settimane. La tolleranza indica la necessità di assumere un dosaggio maggiore dei farmaci per avere lo stesso effetto che si aveva prima con un dosaggio più basso. Le benzodiazepine molto spesso inducono il sonno e tendono a dare un effetto sedativo. Al termine dell'assunzione di questi farmaci è possibile provare ansia, stato di agitazione, tremori, iperattività del sistema autonomo e anche gravi sintomi di astinenza ovvero, allucinazioni, vertigini, nausea, insonnia e anche delle vere e proprie convulsioni.

Gli antidepressivi SSRI sono utilizzati nel disturbo di panico e aumentano la disponibilità del neurotrasmettitore della serotonina a livello sinaptico. Stando alla loro molecola possono andare ad agire sui recettori della serotonina postsinaptici centrali o periferici. (Mantua & Pani, 2019) Dall'agire sul neurotrasmettitore viene

determinata l'azione clinica del farmaco e la tollerabilità. Questi farmaci possono inizialmente peggiorare l'ansia, possono causare disturbi gastrointestinali, dare nausea, disfunzioni a livello sessuale, cefalea, insonnia o sonnolenza, sudorazione. Inoltre, interagiscono con gli altri farmaci e non devono essere assunti insieme agli IMAO per via della possibile sindrome serotoninergica. Nei pazienti giovani under 30 può comparire l'ideazione suicidaria, è importante quindi monitorare. (Mantua & Pani, 2019)

Gli SSRI sono i farmaci più somministrati nei disturbi d'ansia poiché si possono somministrare a lungo termine, non danno dipendenza o tolleranza. Di contro hanno bisogno di tempo per fare effetto, sono necessarie infatti in media dalle 4 alle 6 settimane.

Verranno ora elencati una serie di farmaci nello specifico, con le varie caratteristiche che li contraddistinguono e che possono essere utilizzati nell'ambito del disturbo di panico/attacchi di panico. (Mantua & Pani, 2019)

Tra gli SSRI utilizzati per il disturbo di panico vi è il Citalopram, (Wade et al., 1997). L'efficacia massima del Citalopram si ha dopo 3 mesi dall'inizio del trattamento, nel disturbo di panico prevede un'assunzione del farmaco a lungo termine. Può essere assunto in compresse o gocce. Il periodo medio di assunzione del farmaco è un anno. Gli antidepressivi triciclici sono utilizzati nel disturbo di panico, ma non sono considerati di prima scelta e agiscono da antagonisti sui recettori muscarinici. (Mantua & Pani, 2019)

La Clomipramina fa parte degli antidepressivi triciclici ed è prescritta nel caso di disturbo di panico. (Sasson et al., 1999)

Il Clorazepossido è un principio attivo delle benzodiazepine (Ahwazi & Abdijadid, 2022). Può essere assunto nel caso dei disturbi di panico, si deve assumere per massimo 12 settimane, può essere però necessario in alcuni casi aumentare questa durata. Bisogna smettere di assumerlo gradualmente (Mantua & Pani, 2019). Il Delorazepam è un farmaco appartenente alle benzodiazepine (Breilmann et al., 2019). La durata del periodo in cui si assume il farmaco compreso il periodo di sospensione graduale non deve superare le 12 settimane (Mantua & Pani, 2019). Questo farmaco come le benzodiazepine in generale può causare tolleranza dopo alcune settimane, dipendenza, soprattutto in soggetti

che hanno già problemi di abuso di sostanze (Mantua & Pani, 2019). La sua assunzione non deve essere interrotta bruscamente. Il Diazepam è un farmaco che fa parte delle benzodiazepine, (Pius et al., 2022). Questo farmaco è disponibile in compresse e gocce, si assume per via orale. Il trattamento complessivo non deve superare le 12 settimane, compreso il periodo di sospensione graduale. Può causare amnesia anterograda. L'uso del Diazepam e delle benzodiazepine in generale può causare irrequietezza, irritabilità, aggressività, allucinazioni, deliri, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento (Mantua & Pani 2019). L' Escitalopram è un SSRI. (Stahl et al., 2003). È assunto anche in caso di disturbo di panico, può essere assunto in compresse o gocce. (Mantua & Pani, 2019)

Nel disturbo di panico la sua massima efficacia si può notare dopo 3 mesi dall'assunzione, per questo disturbo si assume per diversi mesi.

I pazienti epilettici devono essere monitorati durante l'assunzione di questo farmaco, devono essere somministrati in modo cauto a chi soffre di mania/ipomania, nei diabetici e nei pazienti che hanno tentato il suicidio.

Non deve essere assunto insieme all'iperico, alla sospensione frequentemente si verificano sintomi come capogiri, parestesie, sensazioni di scosse elettriche, insonnia, agitazione, ansia, nausea, vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitazioni, instabilità emotiva, irritabilità, disturbi visivi. (Mantua; Pani, 2019)

Il Lorazepam fa parte delle benzodiazepine (Ator & Griffiths, 1997). Può essere quindi utilizzato nei disturbi di panico. Si assume per via orale. Il trattamento non deve durare più di 12 settimane, in cui fa parte anche il periodo di sospensione graduale).

La possibilità di sviluppare una dipendenza al farmaco è inferiore se viene utilizzato a basse dosi e per un periodo breve. Il rischio aumenta con una dose maggiore e nel caso un soggetto già con dipendenze. La sospensione dell'assunzione può causare sintomi da astensione già dopo una settimana dalla fine dell'assunzione del farmaco. Bisogna quindi scalare il farmaco gradualmente. (Mantua; Pani, 2019)

La Paroxetina è un farmaco che fa parte degli SSRI (Pae & Patkar, 2007). Può essere somministrato in caso di disturbo di panico, all'inizio si consiglia di somministrare un dosaggio basso del farmaco per evitare che peggiorino i sintomi del panico. È possibile se necessario aumentare la dose in maniera graduale. (Mantua & Pani, 2019)

(La Paroxetina è stata spiegata nell'ambito dell'uso di droghe e del disturbo di panico, nel capitolo 1 della tesi). Si assume per via orale.

Non si deve interrompere la somministrazione del farmaco bruscamente, agli anziani deve essere prescritta la stessa dose dell'adulto. Non deve essere somministrata in bambini e adolescenti. Nei pazienti con insufficienza renale ed epatica il dosaggio va ridotto. (Mantua & Pani, 2020)

La Perfenazina si prescrive nei disturbi ansiosi che non rispondono agli ansiolitici tipici. Si assume per via orale, non può essere assunta negli under 12. Non deve essere assunta da chi ha allergia al principio attivo, in stati comatosi, o in soggetti che hanno assunto elevate dosi di sostanze che hanno un'azione depressiva sul sistema nervoso centrale. Questo farmaco non deve essere prescritto in soggetti con sospetto danno sottocorticale. Non va assunto nei primi tre mesi di gravidanza e durante l'allattamento. (Mantua; Pani, 2019)

La Sertralina può essere somministrata nel disturbo da attacchi di panico (Hobgood & Clayton, 2009). Gli effetti vanno monitorati in maniera regolare poiché l'efficacia del farmaco nel prevenire le ricadute del disturbo non è stata dimostrata. Si assume per via orale. La Sertralina va somministrata con cautela negli anziani. In pazienti con compromissione epatica deve essere somministrata con cautela e se la compromissione è grave non deve essere prescritta. Non serve un aggiustamento della dose nei pazienti con danno renale. Non può essere somministrata in bambini/adolescenti. L'assunzione del farmaco non può essere interrotta bruscamente ma in maniera graduale per evitare problemi dovuti alla sospensione. (Mantua & Pani, 2019)

Se la sospensione dovesse causare sintomi non tollerabili dal soggetto il medico potrà somministrare la medesima dose oppure scalare in maniera più graduale il farmaco. Non va somministrata in concomitanza agli IMAO irreversibili, ma solo dopo almeno 14 giorni dalla somministrazione di questi farmaci.

Non sono presenti particolari indicazioni per l'uso della Sertralina negli anziani. È da evitare l'assunzione in concomitanza con il succo di pompelmo. Deve essere somministrata con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso. Può causare nausea, disfunzione sessuale. (Mantua; Pani, 2019)

La Venlafaxina è un farmaco appartenente agli SSRI viene prescritto nei casi di disturbo di panico (Kjernisted & McIntosh, 2007). Per questo disturbo il farmaco può essere aumentato ogni due settimane o anche in un lasso di tempo maggiore. Si assume oralmente. Questo farmaco non necessita di aggiustamenti di dose per l'età. Bisogna ad ogni modo fare molta attenzione nei pazienti anziani. Non è consigliato l'utilizzo nei bambini e negli adolescenti.

In pazienti con insufficienza epatica la dose deve essere ridotta del 50%. (Mantua & Pani, 2019)

Bisogna evitare di interrompere in maniera brusca la somministrazione di questo farmaco, deve essere ridotta in una o due settimane per evitare problemi di astinenza. Se l'interruzione della somministrazione del farmaco dà molti problemi a livello di astinenza si può assumere la medesima dose oppure si può effettuare una diminuzione più lenta del farmaco. (Mantua & Pani, 2019)

Bisogna monitorare i pazienti a cui viene prescritta la Venlafaxina in caso di pensieri suicidari poiché il farmaco può aver bisogno di settimane per funzionare. Questo farmaco può causare un aumento della pressione arteriosa e aumento della frequenza cardiaca soprattutto nel caso di alti dosaggi. Deve essere prescritta con molta cautela nei pazienti che hanno avuto da non molto tempo un infarto del miocardio. (Mantua; Pani, 2019)

Per quanto riguarda la gravidanza è consigliabile mantenere il trattamento con antidepressivi nelle donne che assumono già un antidepressivo e sono a rischio di ricadute. Nel caso degli SSRI la Fluoxetina è utilizzata nel disturbo di panico. (Apgar, 1999). Può avere come effetti collaterali il parto pretermine e il ridotto peso corporeo alla nascita. (Marazziti, 2020)

Assumere SSRI dopo la ventesima settimana di gravidanza può essere associata ad un aumento di ipertensione polmonare persistente nel neonato. Assumere SSRI nel terzo trimestre di gravidanza può comportare diversi problemi a livello neonatale, ciò è più probabile se il farmaco non viene interrotto gradualmente.

Gli IMAO non dovrebbero essere assunti durante la gravidanza per il sospetto di un possibile aumento di malformazioni e crisi ipertensive. (Marazziti, 2020)

Ci sono dati controversi per quanto riguarda la relazione benzodiazepine e malformazioni congenite. (Marazziti, 2020)

Sono presenti alcune embriopatie e anomalie faciali, tra cui il labbro leporino e la palatochisi. (Marazziti, 2020)

Questi farmaci andrebbero evitati nel primo trimestre di gravidanza, se assunte la sospensione deve essere graduale. È possibile fare una ultrasonografia per essere certi non ci siano malformazioni faciali. (Marazziti, 2020)

L'uso prolungato può portare ad una sindrome da sospensione nel neonato. (Marazziti, 2020)

È stato eseguito uno studio sugli effetti della graduale sospensione di farmaci inibitori della ricaptazione della serotonina in pazienti con disturbo di panico ed agorafobia pubblicato sulla Rivista di Psichiatria da Tomba et al., nel 2008. Questo studio aveva lo scopo di notare la prevalenza e le caratteristiche delle sindromi da sospensione che avveniva dopo che diminuiva il dosaggio degli SSRI assunti dal paziente. Sono stati analizzati 26 pazienti a cui erano stati prescritti SSRI e che erano idonei ai parametri presenti sul DSM 5 per il disturbo di panico con agorafobia. 20 pazienti sono stati sottoposti ad una psicoterapia comportamentale ed hanno avuto miglioramenti, una volta ottenuta la remissione dei sintomi sono stati ridotti i farmaci antidepressivi. La riduzione del dosaggio dei farmaci avveniva in maniera graduale. I pazienti erano informati a riguardo di questa riduzione ed erano informati per gestire la situazione. I pazienti sono stati valutati con la DESS checklist (Discontinuation Emergent Sign and Symptoms) ogni due settimane, successivamente dopo un mese e infine dopo un anno dalla sospensione degli antidepressivi. Si tratta di una scala che serve in questo studio per misurare se siano insorti nuovi sintomi da una visita all'altra nell'ambito della riduzione degli SSRI. 9 dei 20 pazienti hanno sviluppato sindromi da sospensione, esse si sono attenuate in un periodo di massimo un mese da quando i pazienti hanno cominciato a prendere gli antidepressivi in dose ridotta, tranne per quanto riguarda i 3 pazienti (su 9) che assunsero Paroxetina per un lungo periodo. Da quanto notato in questo studio si può ipotizzare che la

sindrome da sospensione sia molto comune anche facendo attenzione a ridurre i farmaci in maniera graduale dopo la remissione del disturbo. Il fatto che in alcuni casi i sintomi delle sindromi da sospensione possono durare a lungo, anche mesi, dubitando che le sindromi astinenziali siano pienamente reversibili (Tomba et al., 2008).

1.3 Ictus, problemi cardiaci e disturbo di panico

In questo sotto capitolo si andranno ad affrontare i temi dell'ictus, dei problemi cardiaci e del disturbo di panico.

Per quanto riguarda i rischi sulla salute correlati al disturbo di panico è stato fatto uno studio follow-up, da Chen et al., (2010). È stato pubblicato per la prima volta nel Gennaio del 2010 sul The Canadian Journal of Psychiatry su come il disturbo possa avere una correlazione con l'ictus. Sono stati utilizzati dei dati basati sulla popolazione generale, sono stati seguiti in questo studio i pazienti che si presentavano negli ambulatori psichiatrici per disturbo di panico dal 2002 al 2003 e vennero seguiti fino al 2006. Sono stati seguiti complessivamente 2029 pazienti, su questo totale l'8.7% risultava aver avuto un ictus durante il periodo di follow-up. Oltre ad essi sono stati seguiti 3891 pazienti da studi di coorte (16.6 erano pazienti affetti da disturbo di panico) e 1382 dalla coorte comparativa (7.1%). Dopo aver regolato vari fattori il genere, l'età, livello di urbanizzazione, comorbidità con i disturbi medici il rischio per tali pazienti di incorrere in un ictus è risultato essere 2.37 ($P < 0.001$). Tale dato si riferisce al periodo di follow-up durato 3 anni. Indica il rischio maggiore di avere un ictus nei pazienti con disturbo di panico rispetto ai soggetti seguiti nella coorte di confronto. Sono stati poi fatti ulteriori analisi che sempre tenendo conto delle fasce d'età e il risultato affermava ci fosse un rischio importante di disturbo di panico al seguente ictus. Lo studio conclude con l'affermazione che il disturbo di panico risulta essere un fattore di rischio indipendente per quanto riguarda il rischio di ictus. Una soluzione utile per ridurre il rischio che corrono tali soggetti è quello di curare in maniera decisa il disturbo di panico in modo da abbassare così il relativo rischio d'insorgenza dell'ictus. (Chen et al., 2010)

Sulla relazione tra disturbo di panico e ictus è stato poi fatto un ulteriore studio nel 2012 fatto da Chou et al., in cui si ricercava la stima del rischio tra i pazienti affetti da tale disturbo e l'ictus. È stato utilizzato un metodo apposito per tale studio. È stato condotto uno studio di coorte retrospettivo con i dati trovati tramite il database di ricerca dell'assicurazione sanitaria nazionale. Nello studio sono stati inclusi 1725 pazienti a cui è stato diagnosticato il disturbo di panico tra il

2001 e il 2007 a patto che non presentassero altri problemi di tipo psichiatrico e che non avessero avuto ictus in precedenza. È stato poi selezionato il gruppo di controllo che era composto da soggetti che non soffrivano di altri disturbi psichiatrici e che non avevano avuto problemi di ictus in passato. Tutti i soggetti sono stati seguiti fino al 2009 tramite un follow-up. Si è tenuto conto di fattori come genere, età, condizioni mediche e farmaci assunti durante tale periodo. Dai risultati si è potuto notare che nel gruppo di controllo 19,060 pazienti (4.9%) avevano verificato un nuovo episodio relativo all'ictus mentre c'erano ben 88 (5.1%) pazienti nel gruppo relativo al disturbo di panico durante il periodo di follow up. Da quanto affermato dallo studio il rischio di ictus risultava essere 1.38 volte maggiore per i soggetti che avevano disturbo di panico rispetto a quelli che non lo avevano e facevano parte del gruppo di controllo. Lo studio ha potuto constatare sulla base dei risultati emersi che i soggetti che presentavano il disturbo di panico risultavano avere un rischio maggiore di incorrere nell'ictus nella zona di Taiwan. Per comprendere che meccanismi siano dietro a tale relazione è importante condurre ulteriori studi ed intervenire così in maniera mirata senza perdere tempo. Quello che può essere fatto a livello preventivo, da quanto emerso da questo studio la soluzione che può essere messa in atto, al momento, non conoscendo i meccanismi tra disturbo di panico e l'ictus è la cura del disturbo. (Chou et al., 2012)

Ci sono stati degli studi che hanno poi messo in relazione il disturbo di panico alle malattie cardiovascolari. Uno di questi è quello di Gomez-Camirero et al., (2008). Nello studio di Gomez-Camirero et al., (2008), è stato consultato il database nazionale di gestione delle cure. Uno studio di coorte è stato realizzato con 39.920 pazienti con disturbo da panico ed il medesimo numero di soggetti che non hanno tale disturbo (Gomez-Camirero et al., 2008). I modelli di regressione dei rischi proporzionali di Cox sono stati utilizzati nello studio in questione per valutare il rischio di malattie coronariche del cuore tenendo conto di caratteristiche differenti, tra cui risultavano esserci, età all'ingresso nella coorte, uso del tabacco, obesità, depressione, uso di farmaci compreso l'enzima di conversione dell'angiotensina inibitori, betabloccanti e statine. Dai risultati è emerso che i pazienti affetti da disturbo di panico possedevano ben 2 volte

maggiore il rischio di incorrere in una malattia coronarica del cuore se paragonati a coloro che non erano affetti dal disturbo. In conclusione Gomez-Camirero et al., (2008) affermavano che:

Il rischio di malattia coronarica associata con una diagnosi di disturbo di panico dimostrata nello studio fanno capire l'importanza che ha il ruolo dei cardiologi ed infermieri che monitorando il disturbo nei loro pazienti potrebbero far sì che si riduca la possibilità di avere una malattia coronarica.

Sono stati fatti poi altri studi sul disturbo di panico e le malattie del cuore, in uno studio in particolare, quello di Walters et al., (2008) si è andato ad indagare che ruolo ci fosse tra il disturbo di panico, l'infarto miocardico, la malattia coronarica e la mortalità cardiaca. In tale studio, pubblicato sull' *European heart journal* sono stati selezionati 57 615 soggetti, di età adulta, affetti da disturbo di panico o da attacchi di panico. Oltre ad essi si è tenuto conto di un campione di 374.039 soggetti non esposti (Walters et al., 2008). Nello studio sono stati selezionati 57 615 adulti con disturbo di panico/attacchi di panico e un campione causale di 374.039 soggetti senza questi disturbi, la frequenza abbinata per genere/età e incidenza sulla malattia coronarica, infarto miocardico acuto e tasso di mortalità correlata alla malattia coronarica. Da tale studio è emerso come il tasso di insorgenza di infarto del miocardio aumentasse in maniera notevole nei soggetti con meno di 50 anni dopo aver avuto un attacco di panico o disturbo di panico da poco insorto. Si è anche verificato come invece questi non avvenisse per le persone di età maggiore a 50 anni. Per quanto riguarda la malattia coronarica in seguito al panico di nuova insorgenza era notevole in tutte le età ma meno grave sulla fascia di età maggiore dei 50.

Per l'infarto del miocardio non veniva registrato nessun rischio in chi avesse più di 50 anni e si poté constatare un rischio leggermente inferiore di mortalità per la malattia coronarica a tutte le età. Nelle persone di età superiore a 50 anni c'è un effetto minore rispetto all'associazione fatta tra le persone under 50 con attacchi di panico/disturbo di panico di nuova insorgenza e la diagnosi futura di malattia coronarica, infarto miocardico acuto e mortalità correlata a malattia coronarica in pazienti con disturbi di panico o attacchi di panico (Walters et al., 2008).

1.4 Le psicoterapie e disturbo di panico

Le psicoterapie hanno un ruolo fondamentale nel trattamento del disturbo di panico, così come per altri disturbi mentali, nonostante ciò, le persone affette da disturbi mentali possono avere dei timori a rivolgersi ad un terapeuta per lo stigma verso la malattia mentale, stigma presente anche verso l'assunzione dei farmaci come citato nello studio di Sirey et al., (2001), argomento citato nel capitolo 2 della tesi, nel sottocapitolo 1.1 "Il ruolo della serotonina negli attacchi di panico e farmaci".

Le psicoterapie sono raccomandate nel disturbo di panico anche se non è dato sapere l'efficacia relativa a riguardo di ogni tipologia di terapia (Papola et al., 2020).

Le tecniche dell'esposizione interolettiva sono considerate una componente efficace della terapia cognitivo comportamentale, nel disturbo di panico. (Lee et al., 2006)

Ai pazienti viene chiesto di impegnarsi in azioni che avrebbero fatto sperimentare loro delle sensazioni simili che si verificano durante gli attacchi di panico. (Lee et al., 2006)

Ci sono diversi studi che hanno provato l'efficacia dell'esposizione interolettiva (Craske et al., 1997; Beck et al., 1997; Ito et al., 2001; Arntz, 2002)

Per quanto riguarda la tecnica di auto esposizione può essere utilizzata ed è efficace nel caso di disturbo di panico e attacchi di panico esponendo il soggetto a stimoli esterni che lo spaventano. (Marks et al., 1993) Non è però altrettanto trattata per quanto riguarda i segnali interni che spaventano il soggetto affetto da tale disturbo. (Ito et al., 1996)

In uno studio randomizzato controllato si è potuto notare come l'esposizione interolettiva potesse diminuire il panico se utilizzata insieme alla riqualificazione respiratoria e la ristrutturazione cognitiva, (Clark et al., 1994) la sua efficacia ma non è stata testata singolarmente. Nello studio di Ito et al., (2001) si va a fare un confronto tra l'auto esposizione a segnali esterni a segnali interolettivi e successivamente a tutti e due combinati. Viene poi fatto un paragone tra i gruppi

sperimentali e il gruppo di controllo. I soggetti che fanno parte del gruppo sperimentale sono stati sottoposti ad un confronto con il gruppo di controllo, sono stati poi addestrati alla respirazione lenta dopo l'auto esposizione ai segnali enterocettivi. 80 pazienti affetti da disturbo di panico con agorafobia sono stati randomizzati in un gruppo di controllo o in un gruppo sperimentale. I gruppi sperimentali (3, gruppo E, I E+I), venivano sottoposti all'auto esposizione tramite l'utilizzo di:

- segnali esterni
- segnali enterocettivi
- entrambe le tipologie

Dopo diverse settimane è stato eseguito il follow up, nello specifico dopo 24 settimane, 36 settimane e 62 settimane (Ito et al.,2001). I soggetti che partecipavano a tale studio erano il 69% ambulatoriali, autoreferenziali, affetti da disturbo di panico secondo i criteri del DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) che dovevano perdurare da almeno un anno. Dovevano avere un'età compresa tra i 18 e i 65 anni, non dovevano presentare ideazioni suicidarie. Malattie al cervello di tipo organico, psicosi attuale o antecedente. Chi partecipa allo studio non deve assumere farmaci psicotropi o quantità di alcol eccessive. Inoltre queste persone non devono aver avuto nessuna risposta all'esposizione in un periodo identificabile come gli ultimi due anni e non devono seguire al momento dello studio nessun'altra terapia. Nel caso in cui i soggetti stessero assumendo benzodiazepine sarebbe stato necessario uno stop di due settimane prima di poter iniziare la partecipazione allo studio. Chi assumeva un antidepressivo da un periodo di 12 settimane senza avere miglioramenti poteva partecipare allo studio mantenendo la medesima posologia.

I pazienti segnalati hanno avuto un colloquio di screening di 1 ora per la diagnosi e le caratteristiche cliniche e sapevano che avrebbero potuto entrare nel gruppo di controllo non trattato per 10 settimane. I pazienti che risultavano idonei hanno dato il consenso scritto e sono stati autovalutati e valutati. Questi pazienti sono stati quindi assegnati in blocchi permutati ai possibili gruppi (sperimentali o di controllo) (Pocock, 1990). I tre gruppi sperimentali (E, I, E+I) venivano sottoposti

a diverse sessioni di trattamento durante le differenti settimane, ovvero, la 0,1,2,4,6,8,10. (Ito et al.,2001).

Durante la settimana zero i partecipanti dei gruppi sperimentali partecipavano ad un incontro con i terapeuti, i quali spiegavano loro che cosa fosse il panico, che tipo di sintomi causasse e sottolineava però che non fossero pericolosi nonostante fossero molto sgradevoli da provare. Ai pazienti dei gruppi sperimentali venivano insegnate anche delle tecniche che potessero essere utili per tenere sotto controllo la respirazione per tenere sotto controllo l'ansia che poteva sopraggiungere dopo essere stati esposti a esposizione enterocettiva. Le sessioni successive (dalla 3 alle 7) hanno avuto una durata di circa 30-45 minuti, sempre con il monitoraggio del terapeuta come era avvenuto per la sessione 1 e 2. Al termine del trattamento, ovvero alla settimana numero 10 a tutti i pazienti che erano stati sottoposti all'auto esposizione è stato detto di proseguire nel follow up con i compiti di auto esposizione eseguiti durante le settimane di trattamento e di annotarli per poter monitorare la loro esposizione. La durata del follow up era di un anno. Per quanto riguarda il gruppo sperimentale E durante la sessione 1 e 2 i pazienti di tale gruppo venivano sottoposti a situazioni esterne considerate spaventose (con il supporto di un terapeuta) per 45 minuti fino a quando si verificava una diminuzione della paura da essi scaturiti. I partecipanti di tale gruppo venivano poi sottoposti a 15 minuti di compiti. I pazienti del gruppo I durante la sessione 1 e 2 venivano sottoposti alla stessa tipologia di supporto del gruppo E. Anch'essi per 45 minuti con un supporto di un terapeuta. I segnali a cui venivano esposti erano invece differenti, si trattava infatti in questo caso di segnali enterocettivi. Veniva poi indicato loro che compiti svolgere in 15 minuti a casa. Il terapeuta ha mostrato ai pazienti che partecipavano all'esperimento come indurre sensazioni che potevano essere considerate come quelle provate durante i loro attacchi di panico come potevano esserlo il respiro rapido, le palpitazioni e le vertigini. Il terapeuta spiegava quindi ai pazienti come poter provarle, ad esempio, con l'iperventilazione per più di un minuto, scuotere la testa per mezzo minuto, correre senza cambiare postazione per un minuto, tenere la testa tra le gambe per mezzo minuto per poi alzarla in maniera rapida e girare su una sedia per la durata di un minuto. Ai partecipanti del gruppo è stato detto di

smettere di fare esercizi che provocassero altre sensazioni ma non l'ansia. Successivamente avrebbero dovuto eseguire degli esercizi di respirazione che permettessero loro di far sì che tornassero all'ansia di base. Venne poi detto loro che la loro ansia sarebbe diminuita dopo aver provato più volte tali sensazioni in un ambiente neutro. I pazienti del gruppo E+ I furono sottoposti a 30 minuti di esposizione a segnali esterni spaventosi fino a quando il disagio non si è ridotto, sono stati seguiti sempre con il supporto come negli altri due casi del terapeuta. In seguito i pazienti di questo gruppo sono stati sottoposti a 15 minuti di esposizione enterocettiva con il terapeuta insieme ad esercizi utili al miglioramento della respirazione. Infine avrebbero dovuto fare 60 minuti di esercizi da casa. Essi consistevano in 30 minuti di esposizione esterna e 30 minuti di esposizione enterocettiva. Per quanto riguarda invece il gruppo di controllo durante la sessione 1 viene detto che a livello sintomatologico ci sarebbe stata la possibilità di miglioramento anche senza usufruire del trattamento e che avrebbero dovuto aspettare 10 settimane prima di poter avere accesso al trattamento nel caso ne avessero bisogno. Avrebbero poi potuto usufruire di un consiglio nel caso la loro situazione fosse peggiorata per quanto concerne il loro disturbo di panico. Il team dei terapeuti era composto da 4 psichiatri e uno psicologo esperto in terapia comportamentale per i disturbi d'ansia. La maggior parte dei pazienti veniva seguita da uno psichiatra e da uno psicologo clinico (Ito et al., 2001). Come misure sono state utilizzate delle scale già usate in studi simili eseguiti prima. Punteggi maggiori davano indicazione di maggiori anomalie (Ito et al., 2001).

Le valutazioni andavano ad analizzare due bersagli definiti fobici (Gelder & Marks, 1966) evitamento e paura. I punteggi andavano da 0 a 16. Si andavano ad analizzare 4 elementi di adattamento sul lavoro e sociale. A tali ambiti venivano dati dei punteggi (Marks, 1975) che partivano da 0 a 8.

Le autovalutazioni riguardavano il questionario della paura (Fear Questionnaire FQT) (Marks & Mathews, 1979) che contavano 15 item di evitamento fobico che andavano da un minimo di 0 ad un massimo di 8 inoltre vi era il questionario sull'agorafobia, Agoraphobic Cognitive Questionnaire. (Chambless et al., 1984)

che teneva conto di 5 elementi agorafobici, i quali andavano a costituire un punteggio secondario di agorafobia.

Chi aveva il compito di valutare teneva il conto della Hamilton Anxiety Scale, (Hamilton 1959) e della Clinical Global Impression. (Guy, 1976)

I 4 gruppi (3 sperimentali + 1 di controllo sono stati confrontati attraverso le analisi della varianza nell'ambito delle misure di esito principali ripetute nelle settimane 0, 6, 10, 36, 62. (Ito et al., 2001).

Dai risultati dello studio è emerso che 90 pazienti risultavano idonei al trattamento, 20 hanno deciso di non farne più parte e 70 hanno iniziato il trattamento. Le caratteristiche dei pazienti che hanno preso parte allo studio erano simili ai partecipanti di studi simili. A livello di percentuali il 64% erano donne, l'età media era 37, d'inizio del disturbo 29, durata media della malattia stimata in 7 anni. (Ito et al., 2001).

Il 67 % dei partecipanti aveva una relazione stabile, 83% erano caucasici, l'istruzione era mediamente alta, il 67% aveva infatti completato il college. Tutti i pazienti che hanno preso parte a questo studio soffrivano di disturbo di panico con agorafobia. (Ito et al., 2001).

Il 67% dei pazienti era stato sottoposto a trattamenti psichiatrici precedentemente. La metà di loro avevano assunto farmaci in passato, benzodiazepine e antidepressivi. Il 33% era stato sottoposto a terapia psicodinamica. (Ito et al., 2001).

Dei 70 pazienti che hanno iniziato il trattamento, otto (11%) assumevano antidepressivi, 17 (24%) benzodiazepine e 5 (7%) entrambi. (Ito et al., 2001)

I gruppi E+I hanno mostrato un miglioramento, il miglioramento è avvenuto in maniera notevole rispetto al gruppo di controllo su tutte le misure di esito dalla settimana 0-10. (Ito et al., 2001).

I tre gruppi sperimentali sono stati uniti tra loro ci si è occupati di calcolare il miglioramento clinico andando a sottrarre i punteggi della settimana 0 ai punteggi della settimana 10 dividendo per i punteggi della settimana 0 sulle misure principali. (Ito et al., 2001).

Secondo i risultati del follow-up 52 pazienti sono stati seguiti in un anno, i tre gruppi di auto esposizione non dimostravano diversità per quanto riguarda le misure principali di esito durante il follow-up. (Ito et al., 2001).

Gli effetti si sono dimostrati maggiori dopo un anno dal follow-up per quanto concerne i gruppi E, I E+I e l'evitamento del target fobico. (Ito et al.,2001).

Per quanto compete gli abbandoni, 20 pazienti dei vari gruppi sperimentali e di controllo hanno abbandonato prima della settimana numero 4. 8 pazienti del gruppo di controllo su 18 dopo essere stati valutati alla settimana 10 si sono ritirati, non hanno così fatto il trattamento di auto esposizione che avrebbero dovuto fare in un secondo momento. 4 pazienti hanno sviluppato depressione e hanno dovuto far ricorso ai farmaci, altri 4 si sono rivolti ad altri professionisti per essere seguiti. Nei gruppi sperimentali cinque pazienti hanno abbandonato lo studio tra il periodo che intercorre tra la settimana numero 6 e la numero 10; sempre nei gruppi sperimentali 5 pazienti hanno abbandonato lo studio tra la settimana numero 10 e la numero 62. (Ito et al., 2001).

I pazienti che assumevano antidepressivi e coloro che non li assumevano non mostravano dei risultati molto diversi nei t-test. (Ito et al., 2001).

Questo studio ha potuto osservare come si verificasse un miglioramento nell'ambito dell'esposizione a segnali interocettivi o segnali spaventosi esterni, si poteva osservare un miglioramento dei pensieri catastrofici e da questi due presentati insieme. Miglioramenti si potevano notare anche sui pensieri catastrofici e sulle interpretazioni sbagliate relative al panico. Ai partecipanti non venivano fornite indicazioni relative alla ristrutturazione cognitiva, nonostante ciò, si verificavano dei miglioramenti. (Ito et al., 2001).

I tre trattamenti di auto esposizione hanno ridotto in maniera efficiente il panico e l'agorafobia presente nei pazienti che hanno partecipato allo studio dalla settimana numero 10 alla settimana numero 62. (Ito et al., 2001).

Shear et al., (1994) non hanno visto una differenza di miglioramento in chi veniva esposto a stimoli esterni o segnali interocettivi con la ristrutturazione cognitiva e la riqualificazione respiratoria insieme al rilassamento se paragonati a un programma non prescrittivo che si è occupato di educare i pazienti alla innocuità del panico, quest'ultimo infatti basterebbe da solo a ridurre il panico.

Lo studio di Ito et al., (2001) afferma che si è verificato un miglioramento (per panico e agorafobia) in seguito all'auto esposizione a segnali interocettivi o esterni spaventosi, il miglioramento si poteva notare fino a un anno dalla fine del trattamento.

L'auto esposizione a segnali esterni si riesce ad organizzare e gestire in maniera più facilitata e può essere una buona idea partire proprio da essa anziché dallo stimolo interocettivo.

Lo studio in questione presenta delle limitazioni, non ha praticato un controllo razionale a riguardo del panico, i compiti di auto esposizione sui segnali esterni non si misuravano nella condizione di esposizione interocettiva. È essenziale che vengano fatti ulteriori studi per poter capire quale sia il ruolo della riqualificazione del respiro nella riduzione del panico. (Ito et al., 2001).

Stando sempre nell'ambito delle psicoterapie e la cura del disturbo di panico, la psicoterapia che ha avuto un maggior feedback positivo è la CBT, la terapia cognitivo comportamentale.

Questa terapia viene attuata sia sui pazienti singoli che sul gruppo. È scelta soprattutto nel caso del disturbo di panico.

Il trattamento cognitivo comportamentale sviluppato da Andrews (2003) si fonda sulla psico-educazione, sul principio della paura e dell'ansia, sui sintomi, le cause e le conseguenze che porta il panico in chi ne soffre. Questo trattamento si basa sul saper gestire i sintomi a livello fisico utilizzando tecniche sia per la respirazione che per il rilassamento del corpo. Si basava inoltre sul trovare i pensieri disfunzionali e far capire al paziente la sua visione errata a riguardo. Il trattamento prevedeva anche l'esposizione enterocettiva, il paziente veniva quindi esposto alle sensazioni simili che sperimentava durante gli attacchi di panico, doveva esporsi gradualmente a ciò che temeva.

Nell'ambito della terapia cognitivo comportamentale di gruppo Mastrocinque et al., (2013) hanno effettuato uno studio che riguardava i soggetti affetti da disturbo di panico con o senza agorafobia sulla base dei criteri del DSM-IV. Lo studio è stato svolto a Pisa, sono stati seguiti 10 soggetti tramite l'asl della medesima città.

Sono presenti molti studi in letteratura scientifica che provano l'efficacia della terapia cognitivo comportamentale. (Mastrocinque et al., 2013)

La terapia cognitivo comportamentale di gruppo ha dimostrato di essere efficace per vari disturbi d'ansia (Braga et al., 2005; Erickson et al., 2007) la modalità di gruppo aumenta inoltre l'afflusso alla terapia. (Tucker & Oei, 2007; Oei & Dingle, 2008) Sono stati utilizzati strumenti psicometrici utilizzati per poter fare una valutazione che andasse a riguardare i sintomi psicologici, il benessere soggettivo e il funzionamento psicosociale. (Mastrocinque et al., 2013). In conclusione il 42% dei soggetti affermava di aver sperimentato dei miglioramenti e il 20% poteva ritenere di aver risolto il disturbo. (Mastrocinque et al., 2013) Da quanto emerso la CBT risultava essere efficiente anche se applicata in gruppo, in un contesto non sperimentale, dando dimostrazione di efficacia anche nel contesto clinico (Leveni et al., 1999) Lo studio di Mastrocinque et al., (2013) è durato dal 2009 al 2011. I partecipanti di tale studio venivano sottoposti ad un colloquio clinico fatto da uno psichiatra per uno screening dalla durata di circa un'ora.

Venivano esclusi dallo studio in questione i soggetti che presentavano diversi disturbi, tra cui depressione maggiore grave, bipolarità di tipo I, psicosi, deficit cognitivi e la presenza di abuso o dipendenza da sostanze come alcol e stupefacenti, diagnosticati secondo i criteri del DSM IV (Mastrocinque et al., 2013)

La presenza di depressione lieve e l'utilizzo degli psicofarmaci non veniva considerato un criterio per escludere tali soggetti dallo studio in quanto l'efficacia dell'intervento di terapia cognitivo comportamentale doveva essere ipotizzato e replicato in situazioni che potessero essere considerati reali. (Mastrocinque et al., 2013)

I pazienti all'inizio vengono valutati e poi dopo due mesi e mezzo, dopo che sono stati sottoposti a 10 sedute di psicoterapia cognitivo comportamentale di gruppo. (Mastrocinque et al., 2013)

Sono stati esaminati 97 soggetti, di cui 70 donne e 27 uomini. L'età dei partecipanti era dai 20 ai 75 anni. Tutti i soggetti in questione erano affetti da

disturbo di panico. Il 6% non ha partecipato mentre il 33% non ha seguito il follow up. (Mastrocinque et al., 2013)

Lo studio in questione presenta diverse limitazioni come: database, limiti nel monitoraggio, limite nella valutazione degli esiti, limite nell' approccio del trattamento. Non ci sono dati sul follow up. Il campione è poco ampio. (Mastrocinque et al., 2013)

Tra le conclusioni è emerso che la terapia cognitivo comportamentale dà un buon feedback anche se utilizzata in gruppo e oltre ad essere molto utile nel trattamento di panico e anche nel miglioramento complessivo nel benessere soggettivo. (Mastrocinque et al., 2013)

La terapia cognitivo comportamentale di gruppo grazie al fatto che richieda pochi strumenti e un equipe di piccole dimensioni la rende idonea al servizio pubblico. (Leveni et al., 1999)

Tra le tecniche più recenti per la cura degli attacchi di panico vi è il biofeedback, andremo quindi ora a spiegare cos'è il biofeedback e come può essere utilizzato riportando degli studi svolti.

Il biofeedback è una tecnica di trattamento psicofisiologico non invasivo con un sistema di bio-controllo e sensori per misurare, amplificare, dare un feedback riguardo alle informazioni che permettono all'individuo di comprendere come modificare le attività fisiologiche e per migliorare la salute e la performance. (Evidence in-sight: neurofeedback. Ottawa (ON): Ontario Centre of Excellence for Child and Youth Mental Health; 2015 Apr; Schoenberg; David, 2014)

Ci sono alcune speculazioni per quanto riguarda i dispositivi per il biofeedback, l'utilizzo a casa di questi dispositivi può aiutare i soggetti ad auto medicarsi rimanendo nel confort di casa propria, ad ogni modo, va comunque sottolineato che le visite con i professionisti sono necessari e per alcuni di questi soggetti ciò può essere vista come una limitazione. (Banerjee; Argàez, 2017)

Il biofeedback con training di respirazione è tra le tecniche maggiormente in vista per trattare gli attacchi di panico. (McGinnis et al., 2022).

Il neurofeedback è un tipo specifico di biofeedback (Fovet et al., 2015) si focalizza sul sistema nervoso centrale e il cervello per migliorare la neuro regolazione e la stabilizzazione. (Marzbani et al., 2016; van der Kolk et al., 2016)

Dong e Bao (2005) hanno eseguito uno studio nell'ambito del biofeedback su 70 studenti che avevano dei livelli di ansia molto alti. 35 di essi sono stati assegnati a un gruppo di controllo e altri 35 ad un gruppo sperimentale. Si è potuto notare quindi che i soggetti che erano stati assegnati al gruppo di trattamento avevano un miglioramento per quanto riguarda i sintomi ansiosi durante le sessioni di biofeedback rispetto a quelli che facevano parte del gruppo di controllo. (Dong; Bao, 2005).

Le anomalie per quanto riguarda la respirazione sono state viste come componenti centrali nei disturbi d'ansia per molti anni basandosi su quanto riportato dai pazienti durante episodi che hanno riguardato questi disturbi. (McNally et al., 1995)

Lo studio condotto da Meuret et al., (2001) ha descritto il trattamento di 4 soggetti che erano affetti da disturbo di panico, è stato utilizzato il biofeedback respiratorio, monitorato con un dispositivo di capnometria palmare (la capnometria è già stata trattata in questa tesi nell'ambito del disturbo di panico, asma e iperventilazione).

I potenziali partecipanti rispondevano poi alle domande della Panic Disorder Severity Scale (Shear et al., 1997) con lo scopo di valutare quanto siano gravi i sintomi del disturbo di panico.

Le interviste erano tenute da uno psicologo esperto in valutazioni strutturate. I partecipanti devono avere tra 18 e 60 anni. I soggetti venivano poi assegnati a due gruppi differenti, quello di trattamento immediato e il gruppo di controllo con trattamento ritardato. I soggetti del primo gruppo ricevevano 5 sessioni di trattamento individuale dalla durata di 80 minuti per 4 settimane. I pazienti con trattamento ritardato venivano rivalutati dopo 4 settimane e successivamente hanno ricevuto lo stesso trattamento degli altri soggetti. Tutti i partecipanti di entrambi i gruppi sono stati poi valutati dopo 8 settimane successive all'inizio del trattamento. (Meuret et al., 2001) Il partecipante numero uno preso in analisi dallo studio era un uomo di 44 anni, soffriva di attacchi di panico da dieci anni e si erano aggravati da quando aveva avuto problemi in famiglia. Gli attacchi di panico di cui soffriva erano inaspettati e anche correlati a delle situazioni specifiche. (Meuret et al., 2001) Il paziente numero due era invece una donna di

40 anni. Questa paziente ha iniziato a soffrire di attacchi di panico inaspettati ricorrenti 10 anni prima di partecipare allo studio; quindi, non collegati ad una situazione specifica, si trovava in una situazione lavorativa stressante all'inizio dell'esordio. Il terzo paziente era un uomo di 44 anni, aveva avuto il primo attacco di panico 3 anni prima di prendere parte a questo studio, aveva avuto il primo attacco di panico mentre stava guardando la tv, si trattava di un attacco di panico inaspettato, l'uomo sosteneva poi di aver avuto una media di due attacchi di panico a settimana, nella maggior parte dei casi si trattava di attacchi di panico inaspettati, aveva notato però che alcuni erano legati a delle situazioni specifiche, ad esempio mentre guidava e mentre si trovava al centro commerciale. La paziente numero 4 aveva 40 anni, aveva sperimentato un attacco di panico per la prima volta 3 anni prima di partecipare allo studio, durante la guida affermava di percepire il caldo e percepiva sé stessa in movimento mentre l'ambiente intorno a lei era da lei percepito come congelato. Questa partecipante ha sperimentato un vero e proprio attacco di panico mentre si trovava dalla parrucchiera, da quell'episodio ha sperimentato due attacchi di panico a settimana, da allora ha iniziato ad evitare tutte le possibili situazioni che potessero causarle un attacco di panico. Va specificato che nessun partecipante ha fumato o assunto sostanze psicotrope durante lo studio. (Meuret et al., 2001)

Lo scopo del training era quello di regolarizzare l'andamento della respirazione riducendo il ritmo respiratorio e aumentare la PCO₂ nei soggetti affetti da attacchi di panico (Meuret et al., 2001) (il tema della PCO₂ è stato trattato nella tesi nell'ambito del disturbo di panico, asma e iperventilazione). La registrazione del biofeedback immediato della PCO₂ rende il terapeuta in grado di tener traccia dei progressi del paziente senza la necessità di una consultazione di dati retrospettivi di cui non si ha la certezza dell'attendibilità e che sono stati riportati dal paziente. Questa tecnica permette di scaricare i dati immediatamente, potendoli fornire al soggetto in questione (Meuret et al., 2001).

Delle simili tecniche valutative e di terapia computerizzate hanno dimostrato i vantaggi che portava il biofeedback immediato della PCO₂ (Newman et al., 1999; Ritz; Steptoe, 2000).

Nell'ambito della terapia della respirazione assistita da biofeedback, la prima sessione di terapia iniziava con una dimostrazione respiratoria dei risultati del monitoraggio delle 24 ore del pretrattamento. Dopo aver fatto la prima sessione i soggetti che avevano partecipato allo studio venivano formati in modo che potessero poi svolgere gli esercizi di respirazione nella vita quotidiana e ricevevano delle informazioni su come continuare ad attuarli. Ad ogni sessione settimanale (esclusa la prima) il terapeuta si occupava di scaricare i dati fisiologici che venivano registrati attraverso gli esercizi nella settimana precedente dal capnometro; questi dati venivano poi presentati ai pazienti. (Meuret et al., 2001) I dati venivano poi discussi e a seconda della necessità dei pazienti si valutava se modificare o implementare le tecniche. L'applicazione di nuove abilità respiratorie durante le situazioni difficili viene rivisto; l'ultima sessione si concentra sul mantenere i guadagni terapeutici che i pazienti sono riusciti ad ottenere. (Meuret et al., 2001)

Tutti i partecipanti allo studio hanno completato la terapia compreso il monitoraggio che avveniva nell'ambulatorio 24 ore su 24; avevano poi anche seguito delle sessioni di trattamento e una valutazione di follow-up dopo 8 settimane. (Meuret et al., 2001)

Hanno mostrato un'elevata aderenza e stabilità al trattamento, sono state completate il 100% delle sessioni, a riguardo degli esercizi da svolgere a casa, il grado di completamento è stato del 91% (13 esercizi in media su 14), 2 dei partecipanti affermarono di aver continuato ad esercitarsi con gli audio degli esercizi; tutti i partecipanti allo studio erano dispiaciuti di dover riconsegnare il capnometro alla fine dello studio. Il livello di soddisfazione era elevato e il capnometro veniva ritenuto uno strumento molto utile, il capnometro è stato considerato uno strumento di estremo aiuto per i pazienti in quanto permetteva loro di essere a conoscenza dell'immediato effetto delle abitudini respiratorie e permetteva di sperimentare un senso di controllo. I pazienti hanno svolto gli esercizi in diversi contesti, anche al lavoro, nonostante per svolgerli dovessero indossare una cannula nasale. I pazienti che hanno partecipato allo studio inizialmente presentavano livelli di PCO₂ da moderatamente ridotti a gravemente ridotti. (Ley, 1988)

I livelli di Pco₂ nei partecipanti allo studio sono aumentati dopo la terapia del biofeedback e/o del follow up. Lo studio di Meuret et al., (2001) ha dimostrato come il training sul biofeedback ha ridotto l'ipocapnia. (L'ipocapnia è stata trattata nella tesi nell'ambito del disturbo di panico, asma e iperventilazione.)

La riduzione di instabilità respiratoria (respiro per respiro) può aver avuto una mediazione per quanto riguarda il miglioramento della PCO₂ durante la terapia. (Wilhelm et al., 2001)

Per quanto riguarda i meccanismi psicologici, il training respiratorio del biofeedback permette a questi soggetti di avere un maggior controllo rispetto alle reazioni che ha il proprio corpo e permette loro di reagire con minore paura.

Ciò si può notare da delle diminuzioni importanti che ci sono state in risposta ad un test di iperventilazione. Si può quindi ipotizzare che riuscire ad esercitare un controllo e di padronanza può essere un aiuto notevole per affrontare gli attacchi di panico. (Bouton et al., 2001)

1.4 Disturbo di panico, iperventilazione, sincope

Sono presenti diversi studi in letteratura scientifica che si occupano di iperventilazione, panico e sincope.

In questo sottocapitolo si andrà ad affrontare sia la sincope che l'iperventilazione, verranno riportate le loro definizioni.

L'iperventilazione è una respirazione anormalmente rapida, solitamente causata da ansia o stress emotivo; abbassa il livello di anidride carbonica nel sangue e causa sintomi come, stordimento, palpitazioni, intorpidimento e formicolio alle estremità, sudorazione e in alcuni casi svenimento; (queste caratteristiche sono anche note come sindrome da iperventilazione); l'iperventilazione è anche chiamata iper-respirazione. (APA, Dictionary of psychology)

La sincope è una perdita e improvvisa e temporanea di coscienza caratterizzata da rapida insorgenza, breve durata e recupero completo e spontaneo. (Benditt et al., 2004) Se la causa non risiede in patologie cardiache, si tratta di un disturbo totalmente benigno. (Strieper, 2005)

Alcuni pazienti con disturbo di panico o attacchi di panico hanno affermato di aver provato iperventilazione e anche sincope durante gli attacchi. Per questa ragione questi ambiti sono stati approfonditi da diversi studiosi. L'ipotesi della relazione tra la sincope e l'iperventilazione è stata studiata da David et al., all'interno di un case report nel 2003.

Lo scopo del case report era quello di mettere in luce come spesso dei pazienti venivano definiti idiopatici mentre, probabilmente questa loro situazione era determinata da ipotensione ortostatica determinata verificatasi in maniera secondaria a iperventilazione o da una sincope determinata da iperventilazione. (David et al., 2003) Questi pazienti avrebbero dovuto ricevere una valutazione con l'ipotesi di disturbo psichiatrico non diagnosticato.

Gli autori hanno ipotizzato sulla base dei dati ottenuti che il 47% dei soggetti che risultava soffrire di sincopi non aveva una diagnosi medica. (Kapoor, 2000; Alboni et al., 2001)

Prima di giungere a tale conclusione sono state escluse le cause neurologiche, cardiologiche e metaboliche.

All'interno del case report di David et al., (2003) viene ipotizzato un alto rischio di eventi avversi determinati dalla sincope. Nello specifico, si tratta del 54.1% dei casi di caduta, di cui il 44.3% è riferito a casi che riportano ferite. (Shaffer et al., 2001) Si pensa la sincope possa peggiorare lo stile di vita di un soggetto per via dell'imprevedibilità dell'evento. In questo case report si sottolinea come gli attacchi di panico possano causare o contribuire al mantenimento della verifica di tali episodi di sincope non spiegabile tramite cause mediche. (David et al., 2003)

David et al., (2003) hanno riportato il caso di un uomo che affermava di provare diversi sintomi, tra i quali figuravano esserci stordimento, mancanza di respiro e costrizione toracica, inoltre manifestava iperventilazione. Durante la visita medica gli è stato fatto un elettrocardiogramma ma da esso non è emerso nulla.

Il paziente in questione non faceva uso di nessuna sostanza come tabacco o alcol e aveva sperimentato tali sintomi in un episodio isolato. Il paziente aveva assunto farmaci per umore distimico e doc, il trattamento farmacologico non era stato più protratto dal paziente. Il paziente di questo case report si era rivolto nuovamente in ospedale una settimana dopo lamentando questa volta dolore toracico ed epigastrico e umore depresso. Gli venne nuovamente fatto un elettrocardiogramma e come la volta precedente ebbe esito normale. I medici ipotizzarono fosse affetto da gastrite e gli somministrarono ranitidina cloridrato. Il paziente fu monitorato tramite una visita di follow-up, si notò che lamentava sedazioni, difficoltà a restare concentrato, debolezza alle braccia e alle gambe. Questa sensazione agli arti peggiorava se il paziente praticava attività fisica. Il paziente affermava di essere svenuto diverse volte nell'ultimo anno, gli episodi di svenimento erano caratterizzati da sintomi come: vampate di calore, vertigini. Il paziente riusciva ad ovviare allo svenimento sedendosi e bevendo. È stato messo un monitor per rilevare anomalie cardiache sul paziente che non ha sottolineato nessun problema, i risultati erano normali. Venne fatto poi il test di iperventilazione/provocazione. Dai risultati emersi su questo paziente si confermò la diagnosi di iperventilazione indotta a sincope.

Al paziente venne consigliato di assumere una quantità maggiore di sale e di regolare il respiro durante gli episodi di sincope. (David et al., 2003) Nell'ambito

di questo case report il paziente ha ricevuto più valutazioni prima della conferma della diagnosi da sincope da iperventilazione. (David et al., 2003) Nel presente caso la sincope ricorrente non poteva essere attribuita facilmente ad un'altra causa di tipo clinico. Identificare una sincope può essere complesso e possono essere scambiate con attacchi di panico e d'ansia, è comunque importante escludere problemi cardiologici, neurologici, metabolici. (David et al., 2003) Successivamente ad un'ampia valutazione l'ipotesi che il soggetto fosse affetto da sincope indotta da iperventilazione è stata confermata dal test dell'iperventilazione-provocazione. Il paziente è stato quindi trattato con una combinazione di antidepressivi, ansiolitici, counseling per il rilassamento ed una dieta ricca di sale, con recupero clinico senza ulteriori episodi di sincope o pre-sincope. (David et al., 2003)

Il disturbo di panico è stato spesso messo in correlazione con gli episodi di sincope, la sincope viene spesso temuta da chi soffre di disturbi di panico.

Andrighetto et al., (1999) hanno effettuato uno studio che metteva in relazione spiegando che rapporto ci potesse essere tra la sincope e i disturbi psichiatrici. Attualmente esistono test che permettono di fare un'indagine sugli episodi sincopali, nonostante ciò, il 30% dei soggetti affetti da sincope non ha una chiara diagnosi a riguardo della sua eziologia.

Si è quindi ipotizzato che la sincope possa essere in una percentuale di questi casi causata da disturbi psichiatrici che danno il via a sincopi ricorrenti. Ad essere maggiormente a rischio di sincopi causate da disturbi psichiatrici sono le donne di età inferiore ai 40 anni che in passato avevano sperimentato diversi episodi di sincopi. La sincope per causa psichiatrica deve essere considerata solo ad esclusione e diventa pertanto importante individuare la terapia in modo da migliorare conseguentemente il tutto. (Andrighetto et al., 1999)

La sincope consiste in una perdita di coscienza e di postura che guarisce del tutto da sola senza che sia necessaria la rianimazione cardiopolmonare. (Kapoor, 1996)

Ciò è dovuto dalla diminuzione critica e transitoria del flusso del sangue verso i neuroni che si occupano di mantenere la coscienza. (Hachul et al., 1998) La sincope è una condizione abbastanza comune, si attesta dall'1% al 6% su tutti i

ricoveri e il 3% delle visite in ospedale per quanto riguarda gli Stati Uniti. (Day et al., 1982) Framingham ha attuato uno studio di coorte (Savage et al., 1985) con 5000 partecipanti per un follow up di ben 26 anni. È stato ipotizzato che circa il 3% della popolazione sperimenterà un episodio di sincope nell'arco della vita, la percentuale potrebbe modificarsi arrivando fino al 37% se si vanno a considerare anche i pazienti giovani. Con il progressivo aumento dell'età si va a verificare anche un aumento per quanto riguarda gli episodi di sincope che risultano essere 0,7% tra gli individui che hanno tra i 35 e i 44 anni arrivando al 5,6% negli individui con >5 anni. (Kapoor, 1991)

La sincope più frequente risulta essere la neurocardiogenica, determinata dalla stimolazione dei recettori intramiocardici. Questa tipologia di sincope è presente nel 50% dei casi. (Hachul et al., 1998; Eagle; Pruitt, 1993)

Le sincopi situazionali sono neuromediate. Le sincopi possono essere anche causate da ictus, malattie cardiache, uso di sostanze stupefacenti a disturbi metabolici. Le malattie psichiatriche non sono state molto considerate come possibili cause di sincopi. (Day, 1982; Kapoor et al., 1983; Eagle et al., 1985) Nonostante ciò, si è ipotizzato tenendo conto di alcune evidenze, che i disturbi psichiatrici nei pazienti con sincope senza causa medica stabilita possano essere fino al 26%. (Linzer et al., 1990; Linzer et al., 1992)

Uno studio di coorte di Kapoor et al., (1995) di 414 soggetti che presentavano episodi di sincope notando che il 20% dei partecipanti presentava i criteri per almeno un disturbo psichiatrico, tra essi risultava anche il disturbo di panico. Il disturbo di panico in questo studio di coorte risulta essere frequente maggiormente nei pazienti con sincope senza causa medica stabilita rispetto ai pazienti con sincope.

Nello studio di Kapoor et al., (1995) erano principalmente le donne a risultare affette da disturbi psichiatrici e sincope. I pazienti con sincope e disturbi psichiatrici (rispetto ai pazienti con sincope senza disturbi psichiatrici) avevano verificato un aumento della frequenza delle sincopi nell'anno precedente allo studio.

Tra le componenti che predisponavano i soggetti affetti da sincope ai disturbi psichiatrici, tra cui il disturbo di panico alla sincope vi erano l'aver provato 4 o più

episodi di sincope nel precedente anno, l'aver provato sintomi presincopali come potevano essere emicrania, nausea, debolezza, palpitazioni. (Andrighetto et al., 1999)

Linzer et al., (1990) hanno trovato un disturbo psichiatrico nel 24% dei 72 pazienti che hanno visitato nella Syncope clinic della Duke University.

Tra i disturbi psichiatrici presenti in questi pazienti quello più comune era il disturbo di panico. Koenig et al., (1992) hanno ipotizzato che nel caso dei pazienti giovani fossero le malattie psichiatriche le cause maggiori che determinavano le sincope; effettuando questa diagnosi nel 39% dei pazienti che si sono trovati a studiare.

Parecchi sintomi presincopali citati negli studi sopracitati sono dei criteri diagnostici per il disturbo di panico. (American Psychiatric Association, 1995; World Health Organization, 1993)

Per stabilire che si tratti di una sincope psichiatrica si effettua una visita medica con anamnesi, esame obiettivo ed elettrocardiogramma a riposo. Così facendo si raggiunge una diagnosi per il 50% dei pazienti. (Day et al., 1982; Eagle; Pruitt, 1993; Kapoor et al., 1983; Silverstein et al., 1982) Nel caso in cui non fosse sufficiente a comprendere un'etiologia precisa si valuta la presenza di una malattia strutturale al cuore. Ciò permette di fare una prognosi in quanto a seconda della causa della sincope vi è una prospettiva differente.

Per quanto riguarda il rischio di morte, ad esempio, in un anno per i pazienti con una malattia strutturale al cuore e sincope risultava essere di una percentuale che andava dal 18% al 33%, si attestava al 12% nei pazienti con sincope per cause non vascolari e il 6% nei pazienti affetti da sincope senza causa medica stabilita. (Kapoor et al., 1983; Eagle et al., 1985; Akhtar et al., 1991)

Se tutti gli approfondimenti risultassero negativi la diagnosi di sincope per disturbo psichiatrico dovrebbe essere considerata come un'ipotesi possibile. (Busnello et al., 1992)

Secondo Busnello et al., (1992) i disturbi psichiatrici sono presenti in maniera notevole a Porto Alegre, ben il 49%.

Per quanto riguarda lo studio di coorte eseguito da Kapoor et al., (1995), i pazienti che risultavano avere almeno una diagnosi di un disturbo psichiatrico correvano

un rischio maggiore di una recidiva, (26,3%), rispetto ai pazienti affetti da sincope che non soffrivano di disturbi psichiatrici. Nello stesso studio (Kapoor et al., 1995) il 52% dei medici non è riuscito a identificare i disturbi psichiatrici come causa della sincope.

Taborda (1996) ha studiato i pazienti cronici e ha riferito che i costi dell'assistenza sanitaria di base sono causati in una percentuale che va dal 20% al 30% dalla presenza dei disturbi somatici di alcuni pazienti, in questi essi è inclusa anche la sincope ricorrente. I pazienti affetti da sincope senza causa medica determinata hanno una buona prospettiva di sopravvivenza (Silverstein et al., 1982)

Una volta che vi è un sospetto di diagnosi, di sincope determinata da disturbi psichiatrici, in pazienti con sincope senza causa medica determinata, i comportamenti da adottare sarebbero i seguenti: una diagnosi in ambito psichiatrico eseguita da un esperto, l'utilizzo di farmaci prescritti da un esperto, la creazione di gruppi per la discussione e l'identificazione di quelli che risultano essere i fattori di stress a livello psicosociale, garantire una buona assistenza e un follow up continuo nell'ambito dell'assistenza primaria. (Andrighetto et al., 1999)

Per quanto riguarda la terapia farmacologica eseguita con sostanze psicoattive, Hackel et al., (1991) affermano che l'assunzione di Clonazepam o Fluoxetina riduca nella maggior parte dei casi i sintomi del disturbo. (Linzer et al., 1992)

Nonostante si affermi che la terapia con psicofarmaci possa ridurre la recidiva degli episodi sincopali, non viene stabilito che i disturbi psichiatrici siano la causa delle sincopi, così come, non è del tutto capibile quale sia la modalità d'azione di questi farmaci. (Andrighetto et al., 1999)

Per quanto riguarda sempre l'ambito della sincope, Rawlings et al., (2017) hanno eseguito uno studio dove venivano trattati i sintomi del panico nella perdita di coscienza.

Lo studio andava a trattare la frequenza e il valore diagnostico nelle crisi psicogene non epilettiche, nell'epilessia e nella sincope. Le crisi psicogene non epilettiche possono somigliare in apparenza alle crisi epilettiche ma non sono collegate alle attività epilettiformi. (Rawlings et al., 2017).

Una buona parte delle crisi psicogene non epilettiche può essere intesa come una risposta parossistica agli stimoli angoscianti. (Reuber, 2009; Bowman, 2006)

Queste crisi consistono insieme alla sincope e all'epilessia alla maggior parte delle diagnosi di perdita transitoria di coscienza. (Angus-Leppan, 2008)

È molto complesso fare una diagnosi corretta di perdita transitoria di coscienza, non è raro che le diagnosi vengano fatte in maniera errata o in ritardo. (Malmgren et al., 2012)

Le crisi psicogene non epilettiche sono tra le cause di perdita transitoria di coscienza più difficile da riconoscere. (Reuber, 2002) Una diagnosi non avvenuta per questa tipologia di crisi è stata collegata ad un intervento di emergenza non idoneo (Gunatilake et al., 1997), scarso esito (Reuber et al., 2003; Reuber et al., 2005) addirittura morte. (Reuber et al., 2004)

La diagnosi nell'ambito delle crisi psicogene non epilettiche è fatta sulla base dei dati che arrivano da più fonti, si indaga la storia personale del paziente, risultati delle indagini mediche ed eventuali testimonianze. (Reuber & Elger, 2003; Lafrance et al., 2013)

Se le crisi psicogene non epilettiche si notano durante delle indagini mediche non stanno a significare che siano abituali. È quindi molto importante tener conto dei sintomi ictali che presenta il paziente. (Rawlings et al., 2017)

La storia dei pazienti è spesso soggettiva ed è necessario spesso l'aiuto di uno specialista. Si è comunque provato a fare degli approfondimenti per comprendere la diagnosi come questionari, interviste per fare una distinzione tra convulsioni tonico cloniche e sincope (Sheldon, 2002) epilessia o crisi psicogene non epilettiche. (Syed, 2009; Reuber, 2016) Hendrickson et al., (2014) in questo ambito hanno proposto di proporre ai pazienti una serie di domande che riguardassero la frequenza dei sintomi ictali. Andavano fatte durante l'acquisizione dell'anamnesi al fine di comprendere se il paziente fosse affetto da crisi psicogene non epilettiche o epilessia.

Gli autori sono andati a documentarsi a ritroso su dei video-elettroencefalogramma, ai pazienti fu chiesto se avessero mai sperimentato 13 sintomi attribuibili agli attacchi di panico (APA DSM IV-TR, 2004) coloro che soffrivano di crisi psicogene non epilettiche registravano un numero maggiore di

sintomi attribuibili al disturbo di panico rispetto ai pazienti con epilessia. (Rawlings et al., 2017).

Nonostante lo studio eseguito da Rawlings et al., (2017) abbia ipotizzato una presenza comune dei sintomi del disturbo di panico nei pazienti affetti da crisi psicogena non epilettica, altri studi hanno invece ipotizzato che i sintomi di quest'ultima fossero differenti da quelli presenti nel panico (Vein et al., 1994) e nelle crisi epilettiche. (Galimberti et al., 2003)

Secondo Goldstein e Mellers (2006) facendo un paragone tra i pazienti con epilessia e quelli con crisi psicogene non epilettiche, nel caso dei pazienti del secondo gruppo i sintomi di panico ictale erano simili a livello mentale e cognitivo ma erano più portati a segnalare un'eccitazione somatica e automatica per quanto riguarda i sintomi che solitamente sono presenti negli attacchi di panico, rispetto ai pazienti con epilessia.

In considerazione del fatto che gli studi svolti in precedenza sui sintomi ictali da panico nei pazienti che presentavano crisi psicogene non epilettiche fossero svolti su campioni di soggetti molto limitati o su valutazioni a ritroso sulla storia clinica del paziente sono necessari ulteriori studi per determinare il legame tra panico e crisi psicogene non epilettiche. (Rawlings et al., 2017).

Lo studio eseguito da Rawlings et al., (2017) aveva come obiettivo comprendere la frequenza dei sintomi da panico ictale in un notevole database di dati con diagnosi sicure. Un altro obiettivo era quello di determinare se i sintomi da panico ictale fossero diversi tra le crisi psicogene non epilettiche e le altre cause che portavano i pazienti a soffrire di perdita di coscienza a livello temporaneo. Gli autori dello studio (Rawlings et al., 2017) hanno testato l'ipotesi che i pazienti con crisi psicogene non epilettiche potessero riportare una notevole frequenza di sintomi relativi al panico ictale se paragonati ai pazienti con epilessia o sincope e questi sintomi potrebbero dare un aiuto nel fare una differenziazione tra crisi psicogene non epilettiche e tra le cause più comuni di perdita di coscienza temporanea.

La paura ictale consiste in una sensazione inspiegabile di terrore o panico, nel caso delle crisi epilettiche è descritta dal soggetto come non naturale. (Mula et al., 2003)

I pazienti con epilessia o con crisi psicogene non epilettiche erano identificati tramite database clinici nei dipartimenti di neurofisiologia clinica a Sheffield, nel Regno Unito e dall'ospedale nazionale per neurologia di Londra. (Rawlings et al., 2017).

Tutti i pazienti che hanno partecipato a tale studio avevano una diagnosi di epilessia o di crisi psicogene non epilettiche. (LaFrance et al., 2013)

Sono stati esclusi dallo studio dei pazienti nel caso in cui il neurologo responsabile del loro trattamento sospettava la presenza di diversi attacchi non trovati attraverso video encefalogramma. (Rawlings et al., 2017).

Un punteggio si è calcolato solo per i pazienti che sono riusciti a completare tutte le domande che erano state fatte a riguardo del panico ictale, in totale erano sette. (Rawlings et al., 2017).

Per quanto riguarda i risultati di questo studio, sono stati analizzati 300 pazienti, 100 con crisi psicogene non epilettiche, 100 con sincope e 100 con epilessia. (Rawlings et al., 2017).

Sette pazienti sono stati esclusi in quanto non in grado di rispondere alle domande che riguardavano il panico ictale. (Rawlings et al., 2017).

Per quanto riguarda i tre gruppi si verificavano delle situazioni differenti significative sull'età, età di insorgenza delle perdite di coscienza transitorie e il numero dei ricoveri. (Rawlings et al., 2017)

Questo studio ha potuto notare un numero maggiore di risposte da parte delle donne (n= 214) rispetto ai pazienti uomini (n =79). (Rawlings et al., 2017).

Per quanto riguarda la distribuzione di genere non sono state trovate differenze significative nei 3 gruppi. (Rawlings et al., 2017). A riguardo della frequenza del panico l'8.2% nei pazienti affetti da crisi psicogena non epilettica, 29.5% di quelli con epilessia e il 43% di quelli con sincope sosteneva di non avere mai provato i sintomi ictali elencati nello studio. (Rawlings et al., 2017).

Per quanto riguarda i sintomi del panico ictale si verificavano su sette manifestazioni di panico campionate una percentuale maggiore nel gruppo di soggetti affetti da crisi psicogena non epilettica. Sei dei sette sintomi sono stati segnalati in maniera meno frequente nei pazienti con la sincope. (Rawlings et al. 2017).

Lo studio di Rawlings et al., (2017) si è occupato di studiare la frequenza dei sintomi del panico associati a crisi psicogene non epilettiche, perdita di coscienza temporanea, epilessia e sincope.

I sintomi del panico sono visti in relazione con l'epilessia e la sincope, le crisi epilettiche vanno a coinvolgere il sistema limbico che ha un ruolo nei sintomi del panico. (Beyenburg et al., 2005) Essi sono a loro volta presenti nella sincope abitualmente. (Gracie et al., 2004) Si può inoltre notare una sovrapposizione dello stato presincopale e dei sintomi automatici del panico. (Shaffer et al., 2001)

Secondo questo studio la crisi psicogena non epilettica, può implicare un'esperienza soggettiva avversa associata a manifestazioni ictali di ansia. (Hendrickson et al., 2014; Vein et al., 1994; Goldstein & Mellers, 2006; Ponnusamy et al., 2012)

Il fatto che nello studio di Rawlings et al., (2017) a differenza di quello eseguito da Hendrickson et al., (2014) un numero maggiore di soggetti con crisi epilettica non psicogena rispetto a quelli con epilessia hanno sperimentato la paura ictale di perdere il controllo ed impazzire e tremori fa ipotizzare le molteplici differenze tra le differenti popolazioni di pazienti. Sia lo studio di Rawlings et al., (2017) che quello di Hendrickson et al., (2014) ipotizzano che avere delle risposte sui sintomi del panico ictale possa essere utile per fare una diagnosi differenziale.

Altri studi come quello di Reuber et al., (2016) hanno dimostrato che un numero maggiore di domande che possono anche non essere relative al panico possono aiutare nell'accuratezza diagnostica differenziale.

Ciò suggerisce l'utilità di servirsi di un breve elenco di domande sui sintomi del panico per migliorare le valutazioni cliniche, ovviamente esse non bastano per fare una diagnosi, si devono infatti valutare i sintomi ictali per poter registrare la presenza di perdita momentanea di coscienza. (Reuber, 2016)

I risultati dello studio di Rawlings et al., (2017) ipotizzano che i sintomi di panico ictale si verificano con regolarità principalmente in una minoranza di pazienti con una crisi psicogena non epilettica. Lo studio infatti ipotizza che questi soggetti possano sperimentare la dissociazione causata da attacchi di panico.

Il modello di Clark (1986) afferma che l'escalation dei sintomi che i soggetti si trovano a vivere possono essere causati da un'interpretazione catastrofista non

coerente con la realtà per via di alcuni sintomi che sono in realtà delle risposte ansiose normali che fanno percepire una minaccia che non c'è inducendo la dissociazione.

È importante fare una distinzione tra i fenomeni ictali che sono l'espressione diretta delle crisi epilettiche e quelli interictali che non sono correlati all'attività critica e neppure a cambiamenti in frequenza e caratteristiche delle crisi. (Mula et al., 2003)

1.5 Disturbo di panico, asma, iperventilazione

Prima di iniziare questo sottocapitolo verrà spiegata cos'è l'asma, l'iperventilazione è descritta nel sottocapitolo 1.4 "Panico, iperventilazione, sincope".

Il disturbo di panico è descritto nel capitolo 1 con l'ausilio del Dsm-5 (American Psychiatric Association, 2013).

L'asma è una malattia di tipo cronico che va ad interessare le vie aeree dei polmoni, la mucosa che riveste i bronchi si infiamma, le ghiandole della mucosa producono muco denso, i muscoli della parete dei bronchi si contraggono. Vi è quindi una riduzione di calibro dei bronchi che rende difficoltoso il passaggio dell'aria, ovvero, il sintomo principale che interessa l'asma. (Thomas et al., 2010) Per quanto riguarda il rapporto tra ansia e disturbo di panico lo studio di Feldman et al., (2005) aveva lo scopo di fare una valutazione tra disturbo di panico e l'usufruire dei servizi sanitari, qualità della vita correlata alla salute e l'utilizzo di due antagonisti di breve durata di azione tra i soggetti con asma.

Nello studio sono stati analizzati 21 soggetti con comorbilità di asma e disturbo di panico e 27 soggetti con asma ma senza disturbo di panico. Da quanto si è potuto notare attraverso questo studio i pazienti che soffrivano sia di asma che di disturbo di panico si erano recati più spesso dal medico di base per l'asma, un minor benessere di qualità della vita e un uso maggiore di beta 2 agonisti a breve durata d'azione rispetto ai soggetti che soffrivano solo di asma e non anche di disturbo di panico. Dallo studio in questione si può notare come chi è affetto da disturbo di panico e da asma utilizzi maggiormente le risorse sanitarie di base come il medico di base e abbia una maggiore compromissione percepita dell'asma a prescindere da quanto essa grave sia. Da questo studio si può quindi notare come possa essere importante uno sviluppo di interventi per migliorare la vita di questi pazienti e anche la gestione dell'asma nei soggetti che sono affetti anche da disturbo di panico. (Feldman et al., 2005).

Nello studio di Perna et al., del 1997 viene sostenuto che il disturbo di panico e l'asma presentino molte caratteristiche in comune ed è stato notato attraverso studi epidemiologici il fatto che siano comorbidi. Lo studio in questione si è

occupato di valutare 51 pazienti asmatici, valutando quanto fosse prevalente il disturbo di panico e gli attacchi di panico che i soggetti provavano sporadicamente, si prendeva poi in considerazione la relazione temporale tra i due e anche il rischio a livello familiare di disturbo di panico per gli asmatici. Secondo la valutazione fatta dallo studio c'è un numero più elevato di soggetti con disturbo di panico, attacchi di panico e fobia sociale negli asmatici rispetto al resto della popolazione che non ha questo disturbo.

Il rischio della morbilità con il disturbo di panico per gli asmatici era maggiore nelle famiglie in cui era già presente (13.5%) se paragonato a quelle, sempre di asmatici in cui non vi era evidenza del disturbo di panico (2%). I risultati dello studio affermano l'ipotesi che la prevalenza maggiore del disturbo di panico nei soggetti asmatici potrebbe essere correlata ad un effetto dell'asma che facilita lo sviluppo del disturbo di panico nei soggetti che hanno una predisposizione familiare a riguardo (Perna et al., 1997).

Il disturbo di panico è uno dei disturbi d'ansia più frequenti in chi soffre d'asma (Szabò, 2014).

Negli anni 80 e 90 si è discusso a lungo sull'iperventilazione come sindrome da malattia (Lum, 1987) non è mai stato trovato un accordo per quanto concerne la sindrome da iperventilazione (Bass, 1997).

L'iperventilazione potrebbe non essere vista come un fattore importante per gli attacchi di panico ma potrebbe essere una conseguenza del panico nei soggetti predisposti all'iperventilazione (Bataglia & Perna, 1995; Zandbergen et al., 1990; Bass, 1997)

Non vi è tuttavia una visione unicamente condivisa, sul ruolo fondamentale dell'iperventilazione nel panico, ci sono differenti studi che non sostengono tale tesi come, ad esempio, quelli condotti da Papp et al., (1993), Garssen et al., (1996), Zandbergen et al., 1990).

Nardi et al., nel 2000 hanno eseguito uno studio che si occupava dell'iperventilazione nel disturbo di panico e i parenti sani di primo grado. I partecipanti allo studio dovevano iperventilare per 4 minuti, il livello di ansia veniva misurato prima e dopo attraverso le scale per la misurazione dell'ansia. Come target dei partecipanti sono stati reclutati dei soggetti che soffrivano di

attacchi di panico e i loro parenti di primo grado sani come gruppo sperimentale ed è stato anche reclutato un gruppo di controllo. I soggetti affetti da disturbo di panico erano 25, i loro parenti di primo grado sani, 31 e i soggetti sani che facevano parte del gruppo di controllo erano 26. L'età dei partecipanti reclutati nello studio andava dai 18 ai 55 anni, essi dovevano aver provato almeno 3 attacchi di panico nelle due settimane precedenti al test, inoltre non dovevano aver assunto benzodiazepine, antidepressivi, antipsicotici o aver partecipato a sedute di psicoterapia durante lo studio, veniva anche chiesto un test delle urine che provasse la non assunzione di questi farmaci nelle 4 settimane (per le benzodiazepine) o 5 settimane (per quanto riguarda la fluoxetina) prima del test. Dovevano inoltre avere un test delle urine negativo a riguardo delle benzodiazepine.

L'iperventilazione determina una riduzione della CO_2 in maniera maggiore rispetto a quanto questa venga prodotta, ciò va a provocare un calo della pressione parziale arteriosa dell'anidride carbonica (Papp et al., 1997; Gorman et al., 1994).

L'iperventilazione era vista sia come causa, come correlata agli attacchi di panico, e una conseguenza di questi ultimi (Papp et al., 1998). L'iperventilazione determinata dallo stress tendeva a far sì che si provassero determinati sintomi che le persone possono percepire come pericolosi per sé se non sono consapevoli di quali siano le conseguenze della respirazione eccessiva (Papp et al., 1997; Papp et al., 1998). I soggetti che provano tali sintomi potrebbero spaventarsi ulteriormente e così andrebbero ad aumentare ulteriormente la paura andando così ad attivare il sistema nervoso autonomo. Ciò andrebbe ad aumentare ancora di più la frequenza respiratoria così facendo si verificherebbe ancor di più un'eliminazione dell'anidride carbonica e si intensificherebbero i sintomi ipocapnici (Papp et al., 1997; Papp et al., 1998; Bandelow et al., 1996). Le anomalie respiratorie sono associate all'ansia e agli attacchi di panico (Papp et al., 1997; Gorman et al., 1994).

Perna et al., (1995) hanno analizzato 84 pazienti con disturbo di panico, 23 parenti sani di primo grado e 44 soggetti sani senza storia familiare di disturbo di panico, per fare una valutazione sulla possibilità di una vulnerabilità familiare agli

attacchi di panico, i parenti dei soggetti con il disturbo di panico reagivano maggiormente in questo studio sull'iperattività della Co₂ rispetto ai soggetti sani senza storia familiare dei disturbi di panico. Dallo studio si suggerisce un'associazione tra la storia familiare di disturbo di panico e iperattività di inalazione di Co₂ al 35%.

Prima della partecipazione al test sono stati fatti i dovuti esami che assicurassero che i soggetti fossero in grado di affrontarlo senza mettere in pericolo la propria vita (Nardi et al., 2000).

Ai soggetti fu chiesto di compilare la Subjective Units of Disturbance Scale, come punteggio si partiva da 0= nessuna ansia a 10= ansia massima (Bech et al., 1986).

Venne utilizzata anche la Diagnostic Symptom Questionnaire (Bech et al., 1986) dopo essere stata adattata al DSM 4, il punteggio andava da 0 = nessuna ansia a 4= molta ansia.

Ai soggetti che partecipavano al test venivano sottoposti a un periodo di training di iperventilazione, in seguito essi si rilassavano per 10 minuti per poi interrompere l'iperventilazione. Dopo veniva valutato il livello di ansia e di induzione di un attacco di panico (Nardi et al., 2000). A livello di analisi statistica sono stati adoperati il chi-quadrato e l'ANOVA, il test di Fisher; la significatività è stata fissata al 5%. (Nardi et al., 2000). Da quanto emerso in seguito al test il 44% dei soggetti con disturbo di panico ne ha sperimentato uno dopo l'iperventilazione, lo stesso vale per l'16.1% dei loro parenti sani di primo grado e l'11.5% dei soggetti sani appartenenti al gruppo di controllo. (Nardi et al., 2000). Il test eseguito può essere migliorato a livello di sensibilità, non è stata riscontrata nessuna differenza significativa a livello di genere in nessuno dei 3 gruppi. I pazienti che soffrivano di attacchi di panico durante l'iperventilazione volontaria erano in grado di riconoscere in parte i sintomi che provavano durante gli attacchi di panico. (Sanderson et al., 1989; Gorman et al., 1989; Ley, 1985)

Papp et al., (1993) si sono occupati di utilizzare livelli di gas nel sangue arterioso basale scoprendo sulla base del campione seppur minimo a loro disposizione che solo i soggetti che risultavano essere iperventilatori cronici avevano attacchi di panico dopo l'infusione di lattato.

Nardi et al., (1999) hanno eseguito uno studio preliminare che prevedeva l'induzione dell'iperventilazione in dei soggetti affetti da disturbo di panico (DSM-IV), ne sono stati selezionati 13 e anche 11 volontari non affetti dal disturbo. Sono stati sottoposti ad iperventilazione per tre minuti. Prima e dopo il test sono state applicate le scale d'ansia. (Nardi et al., 1999). I risultati affermano che il 69,2% dei soggetti con disturbo di panico e un 9.1% dei soggetti sani hanno avuto un attacco di panico in seguito all'iperventilazione. (Nardi et al., 1999).

Gorman et al., (1984) hanno sviluppato uno studio con un campione di 12 pazienti affetti da disturbo di panico o disturbi di panico in aggiunta ad agorafobia. (DSM III). Queste persone dovevano indursi l'iperventilazione per 15 minuti, dopo di che veniva chiesto loro di compilare l'Acute Panic Inventory, esso ha lo scopo di misurare quanto siano gravi i disturbi di un attacco di panico. Sul campione disponibile di 12 soggetti il 25% si trovava a provare un attacco di panico dopo la procedura attuata. L'iperventilazione acuta è vista come una possibile determinante degli attacchi di panico in una percentuale di soggetti affetti dal disturbo. (Papp et al., 1997; Maddock & Carter, 1991; Zandbergen et al., 1990). Secondo Nardi et al., (2000) i pazienti che sono affetti da disturbo di panico sono più sensibili all'iperventilazione rispetto ai soggetti sani. Questi autori vanno nella direzione dell'ipotesi formulata da Klein (1996) che sostiene esista un segnale non veritiero di soffocamento. Klein (1996) afferma che uno dei meccanismi che segnalano il soffocamento è un aumento della concentrazione della Co₂. Il segnale di soffocamento non reale come l'ipersensibilità alla Co₂ può agire insieme a fattori cognitivi nell'indurre attacchi di panico nei soggetti che sono affetti da disturbo di panico.

Il test di sfida respiratoria deve essere indagato su un campione più elevato di soggetti in modo da comprendere se vi sia un'effettiva vulnerabilità neurobiologica nei pazienti con disturbo di panico. (Nardi et al., 2000).

Da quanto emerso dai dati dello studio di Nardi et al. (2000) l'ipotesi è che non ci sia una associazione tra la storia familiare di disturbi di panico e l'iperattività al test di sfida di iperventilazione acuta.

Meuret e Ritz (2010) hanno fatto uno studio sull'iperventilazione nel disturbo di panico e l'asma, si sono anche occupati dell'ipocapnia nel disturbo di panico, i

sintomi e le teorie della respirazione, per quanto riguarda i sintomi respiratori in alcuni gruppi di pazienti sono stati associati a un disturbo dell'equilibrio della base acida secondo un'ipotesi formulata da Lum nel 1987. La letteratura scientifica dà modo di vedere come in passato i soggetti affetti da iperventilazione venissero descritti come depressi e ansiosi con una respirazione veloce e bassi livelli di PCO₂ (Howell, 1997). La PCO₂ è nota anche come pressione parziale di anidride carbonica.

In seguito a ciò sono state formulate due differenti teorie, quella del falso soffocamento di Klein (1993) e la teoria dell'iperventilazione di Ley (1986)

La teoria di Ley (1986) afferma che gli attacchi di panico sono causati da stati acuti di ipocapnia, inoltre secondo questa teoria, l'iperventilazione può essere presente sia prima dell'attacco di panico, nel mentre in cui ha luogo e dopo. Secondo Ley (1986) la causa degli attacchi di panico spontanei sarebbe dovuta all'iperventilazione che si manifesterebbe frequentemente senza la consapevolezza del soggetto interessato.

Per ciò che riguarda la parte cognitiva i sintomi anche corporei dell'iperventilazione possono portare all'attivazione dell'attacco di panico. È il provare timore per questi sintomi che scatena gli attacchi di panico non il sintomo in sé (Clark, 1986; McNally, 1994).

Clark (1986) afferma che la riduzione dei sintomi non è utile se non vengono diminuite le interpretazioni catastrofiste.

Ai pazienti che seguono una terapia cognitiva viene fatta comprendere la non pericolosità dei sintomi provati. Secondo alcuni studi scientifici, a riguardo di cui c'è un'ampia presenza in letteratura scientifica, Clark (1986), Barlow (2002), Hofmann et al., (2007), Schmidt et al., (1997) e Kroeze et al., (2005), la rilevanza che viene data ai sintomi e alle sensazioni corporee da cui dipende poi l'inizio di un attacco di panico ha un ruolo importante. Focalizzarsi sui sintomi e sulle sensazioni sperimentate porta, infatti, questi soggetti a far sì che si formino delle associazioni psicofisiologiche nell'ambito del disturbo di panico (Meuret & Ritz, 2010).

Diversi studi hanno visto in relazione ai pazienti con panico altre anomalie respiratorie collegate a un'ipocapnia prolungata, come la respirazione a volume

corrente variabile o respiro sospiro sono emersi in condizioni basali. (Wilhelm et al., 2001).

I respiri profondi intermittenti possono essere utili nell'abbassare i livelli di PCO₂ e può essere fondamentale nell'aiutare a sostenere livelli di PCO₂ più bassi nei pazienti con disturbo di panico (Papp et al., 1993).

A riguardo dei livelli basali della PCO₂ sono state citate varie teorie e studi nello studio di Meuret e Ritz (2010) tra cui Abelson et al., (2001) che ipotizzano che il respiro sospiro sia una caratteristica respiratoria stabile che non è influenzata da strategie cognitive ed iperventilazione indotta da Doxapram.

Di recente sono state fatte delle scoperte che hanno messo in dubbio la specificità della variabilità del volume per il panico poiché si è potuta notare anche in pazienti con lesioni da iniezione di sangue secondo quanto ipotizzato da Ritz et al., (2009) e Ayala et al., (2010).

Per quanto riguarda gli schemi respiratori durante gli attacchi di panico che si verificano in maniera naturale, sulla base delle teorie respiratorie del panico gli attacchi di panico che si verificano in tal modo dovrebbero essere preceduti da improvvise diminuzioni della PCO₂ (Ley, 1986) o da improvvisi aumenti (Klein, 1993)

È comunque complesso dare una valutazione in tal senso anche per via della natura improvvisa degli attacchi di panico. (Meuret & Ritz, 2010)

Diventa quindi complesso monitorare gli attacchi di panico a livello biologico nella normale vita quotidiana del paziente (Meuret & Ritz, 2010). Nel loro complesso gli studi presenti in letteratura scientifica suggeriscono l'importanza delle vie respiratorie e negli attacchi di panico, soprattutto per quanto riguarda l'iperventilazione. I risultati a supporto delle teorie respiratorie del panico non sono sempre inequivocabili. (Roth et al., 2005)

Per quanto riguarda l'iperventilazione, sono stati fatti studi scientifici anche per quanto riguarda questa condizione in relazione all'asma, inoltre si è indagato il ruolo delle emozioni e del panico nella riduzione di anidride carbonica nel sangue. (Meuret; Ritz, 2010)

A riguardo degli effetti di iperpnea nell'asma, una ventilazione elevata al minuto o un'elevata pulsione respiratoria è stata collegata a sintomi di asma e di ostruzione delle vie aeree. (Ritz, Dahme et al., 2002)

Secondo quanto ipotizzato da Boiten et al., (1994) e da Wientjes (1992) ci sono vari studi che collegano la riduzione di livelli di PCO₂ o ipocapnia a situazioni di stress opprimente o panico. Secondo quanto ipotizzato da Grossman (1983) ci sono molti pazienti affetti da disturbi psichiatrici quali l'ansia e la nervosi che risultano avere bassi valori di PCO₂, viene ipotizzato che rientrassero nella norma dopo le terapie.

I pazienti descritti da Herxheimer (1946) avevano riportato una storia di attacchi d'asma dopo aver provato episodi di eccitamento elevato protratto nel tempo.

Le prove a livello sperimentali a riguardo dell'asma indotta da emozioni o stress sono limitate. (Meuret; Ritz, 2010)

Clarke e Gibson (1980) hanno notato un aumento della ventilazione nei pazienti con asma durante le scene pertinenti a questo disturbo, ma non ci sono le misurazioni della PCO₂.

Secondo quanto ipotizzato da Meuret & Ritz (2010) ci sono diverse prove che affermano che determinate sintomatologie dell'ipocapnia come la riduzione di livelli di PCO₂ e iperventilazione fossero una situazione complessa per alcuni pazienti asmatici.

L'ipocapnia e l'iperpnea possono avere effetti avversi sull'asma andando a esacerbarne i sintomi. L'evidenza di un'origine emotiva nell'asma per quanto riguarda l'ipocapnia non è conclusiva. (Meuret; Ritz, 2010)

Andrebbero fatti ulteriori studi per quanto riguarda le emozioni e l'iperventilazione nella vita quotidiana dei pazienti asmatici, lo stesso andrebbe fatto quando vi è un aumento dei sintomi. (Meuret; Ritz, 2010).

Nello studio di Meuret e Ritz è stato affrontato il tema della capnoterapia sia nell'ambito dell'asma che del disturbo di panico.

La capnografia è una misurazione di tipo non invasivo che viene eseguita durante l'inspirazione e l'espiazione della pressione parziale di CO₂ nelle vie aeree. Può avere un elevato impiego in ambito clinico e si distingue dalla capnometria in

quanto essa si occupa di fornire una lettura solo numerica della CO₂ che viene inspirata ed espirata. (Harper; 2005)

Nell'ambito della capnografia terapeutica, l'inversione dell'ipocapnia con l'obiettivo di raggiungere i livelli normocapnici è stata considerata per un notevole periodo come benefico. (esempio, Laffey & Kavanagh, 2002)

Nell'ambito della capnografia terapeutica per disturbo di panico e l'allenamento respiratorio tradizionale, Papp's et al., (1993) sostengono che dei respiri profondi intermittenti hanno una funzione utile nei pazienti con disturbo di panico in quanto essi aiutano a diminuire i livelli di PCO₂ nei soggetti affetti da disturbo di panico.

Ci sono studi che ipotizzano un beneficio dovuto all'allenamento respiratorio tradizionale come in quelli di Franklin (1989), Bonn et al., (1984), Hibber & Chan (1989). Alcuni studi ipotizzano invece che non vi siano benefici nell'allenamento respiratorio tradizionale come in quelli di Craske et al., (1997), Schmidt et al., (2000).

Gli studi mirati per testare l'allenamento respiratorio tradizionale come quelli svolti da Craske et al., (1997) Schmidt et al., (2000) hanno preso in considerazione la PCO₂ come indicatore di disregolazione respiratoria. Le indicazioni date per respirare più lentamente e profondamente come negli studi di Craske et al., (1997) Schmidt et al., (2000) hanno dimostrato come queste indicazioni facessero sì che l'iperventilazione continuasse a causa della respirazione più profonda andando ad intensificare i sintomi del panico. Ciò è stato ipotizzato negli studi di Conrad et al., (2007) Meuret et al., (2003)

A riguardo della capnometria, allenamento respiratorio per il panico, metodologia del feedback, il feedback diretto del parametro core, PCO₂, è in grado di garantire ai pazienti con asma o ansia a livello fisiologico in diversi momenti e stati emotivi che si trovano ad affrontare durante il giorno (Meuret; Ritz, 2010)

I pazienti con panico tendono ad essere ipersensibili alle sensazioni corporee e a dar loro un'interpretazione catastrofica. (Clark, 1986)

Per quanto riguarda invece i pazienti affetti da asma la situazione è diametralmente opposta poiché la consapevolezza introspettiva può essere alterata e i pazienti non sono più in grado di rilevare i deterioramenti nel loro stato fisiologico. Un vantaggio della capnometria portatile è la valutazione della

conformità al trattamento. Molti interventi comportamentali tendono a supporre che gli esercizi tra una sessione e l'altra siano basilari per la riuscita del trattamento. (Meuret; Ritz, 2010)

Capitava di frequente che l'attendibilità ed efficacia del trattamento non fossero esaminati una volta lasciato lo studio del terapeuta. (Meuret; Ritz, 2010)

Il periodo di terapia può essere utile per comprendere il trattamento migliore per il paziente. (Meuret; Ritz, 2010).

A riguardo dell'evidenza per l'efficacia e la modalità di mediazione specifica da studi clinici, sono stati attuati due studi randomizzati controllati di 4 settimane e in questo periodo in cui sono stati utilizzati i Cart, da ciò che si è potuto notare si sono aumentati i livelli della Pco₂ e si sono ridotti i sintomi del panico. I risultati ottenuti erano pari a quelli ottenibili con 13 sedute di terapia cognitivo comportamentale (Barlow et al., 2000);

Le analisi di mediazione longitudinali hanno dimostrato come i cambiamenti nella PCO₂ hanno preceduto i cambiamenti nei pazienti per quanto riguarda le sensazioni corporee di paura (Meuret et al., 2009) e la rivalutazione cognitiva. (Meuret et al., in press). Le analisi mediative e temporali hanno ulteriormente dimostrato che da parte dei pazienti che hanno ricevuto il Cart ci sono stati dei cambiamenti nella PCO₂ mediati e preceduti dalle modifiche nella percezione del controllo emotivo. (Meuret et al., in press)

Come si può notare dallo studio di Meuret & Ritz (2010), la capnografia terapeutica era usata per l'asma, oltre che per il disturbo di panico. L'allenamento della respirazione e il biofeedback sono visti come molto utili nel trattamento dell'asma. (Ritz & Roth, 2003; Ritz et al., 2004)

La tecnica della respirazione Buteyko è stata proposta come intervento per migliorare la fisiopatologia della malattia sopraindicata andando a migliorare i sintomi e la qualità della vita dei pazienti. (Stalmatski, 1999)

L'obiettivo era far sì che i pazienti respirassero più lentamente aumentando i livelli di PCO₂, poiché si presuppone che un livello poco alto possa essere la causa di disturbi endocrini e disturbi metabolici che contribuiscono alla fisiopatologia dell'asma.

In tre studi controllati si sono potuti notare miglioramenti nella qualità della vita, e un ridotto uso dei broncodilatatori. (Bowler et al., 1998; Cooper et al., 2003; Opat et al., 2000)

Soltanto uno studio ha utilizzato le misurazioni della PCO₂ ed ha potuto dimostrare solo diminuzioni di un minuto nel gruppo di allenamento Buteyko. (Meuret, Ritz, 2010).

Non vi è ancora nessuna prova che vada a sostenere questa tecnica. Sono stati adattati CART verso i pazienti asmatici. (Meuret et al., 2007; Ritz et al., 2009) Si è svolto uno studio pilota in partecipanti erano affetti da asma di varia gravità (da lieve a moderata a persistente), lo studio è stato presentato come un addestramento aggiuntivo per integrare i trattamenti già seguiti dai pazienti. (Meuret, Ritz, 2010).

Ai pazienti che hanno partecipato a questo studio è stato consigliato di utilizzare in maniera minore i broncodilatatori, a prescindere da questa indicazione è stato detto loro di mantenere però costanti le altre terapie a riguardo dell'asma. (Meuret; Ritz, 2010).

Si tratta di protocolli utilizzati nel caso dei pazienti con attacco di panico ma in contrasto con l'applicazione per il panico. I pazienti hanno utilizzato un capnometro, si sono occupati di effettuare un monitoraggio della funzione polmonare e dei sintomi grazie all'utilizzo di uno spirometro elettronico portatile. Le misurazioni relative alla funzionalità polmonare e dei sintomi sono state programmate in precedenza rispetto all'inizio di ogni esercizio e mentre venivano eseguite le 5 sessioni guidate dal terapeuta. (Meuret; Ritz, 2010).

Dodici pazienti con asma sono stati assegnati in modo casuale a un gruppo di trattamento immediato di 4 settimane o lista d'attesa di controllo. (Meuret & Ritz, 2010)

Dopo il trattamento gli 8 pazienti che facevano parte del gruppo di trattamento hanno avuto un aumento stabile della PCO₂ e una riduzione che riguardava la frequenza respiratoria. (Meuret; Ritz, 2010)

I sintomi sono risultati diminuiti e il controllo dell'asma è parso maggiore e la variabilità media del picco di flusso espiratorio diurno è diminuito significativamente nei pazienti che facevano parte del gruppo di trattamento.

(Meuret; Ritz; 2010) I pazienti alla fine di questo trattamento hanno affermato di essere più in grado rispetto a prima di controllare in maniera volontaria i sintomi dell'asma. Il controllo poteva essere fatto soprattutto sui sintomi dell'asma che riguardavano la tosse. (Ritz et al., 2009)

Dalla sua prima introduzione l'allenamento della respirazione è in continua evoluzione per quanto riguarda il trattamento del panico e dell'asma.

La capnometria terapeutica per l'asma e il panico ha il pregio di permettere una motivazione psicofisiologica plausibile e verificabile a riguardo gli effetti attesi del trattamento. (Meuret; Ritz, 2010).

Questo può quindi essere un vantaggio che può avere la capnografia terapeutica per il trattamento del panico se paragonata alla terapia cognitivo comportamentale (Roth et al., 2005)

Dei risultati iniziali su pazienti con disturbo di panico ipotizzano un aumento dei livelli di CO₂ in seguito alla capnometria terapeutica. (Meuret; Ritz, 2010).

Per quanto riguarda il disturbo d'asma essendo essa eterogenea la ricerca che verrà attuata in futuro necessita di comprendere se il Cart possa essere utile come trattamento che i pazienti affetti dal disturbo dovrebbero seguire insieme al trattamento già da loro seguito e che dovrà ovviamente essere mantenuto. Deve anche essere poi valutato se sia il caso di consigliare il Cart solo ai pazienti con asma o a sottogruppi di soggetti. (Meuret; Ritz, 2010).

La PCO₂ ha mediato e preceduto le modifiche della paura riferita alle sensazioni corporee (Meuret et al., 2009) rivalutazione cognitiva e controllo emotivo percepito. (Meuret et al., in press)

La capnometria terapeutica consente di comprendere nuovi approcci al trattamento comportamentale del panico e dell'asma e di prestare attenzione ai parametri relativi alla respirazione come la PCO₂ il che può garantire un miglior successo nel trattamento di questi disturbi. (Meuret; Ritz, 2010).

1.6 Discussione e conclusione

In questa tesi è stato affrontato il disturbo di panico ed è stato messo in relazione a vari ambiti, il disturbo di panico così come altri disturbi può vedere vari limiti nella propria cura per quanto riguarda la cura, entrano in gioco infatti vari fattori, come ad esempio lo stigma come trattato nello studio di Sirey et al., (2001).

Il disturbo di panico è un disturbo invalidante per chi ne è affetto, sia con agorafobia o meno in quanto il soggetto in questione teme che l'attacco possa verificarsi in maniera inaspettata.

Come spiegato nell'American Psychiatric Association, (2013) è proprio l'essere inaspettato, a far sì che un attacco di panico diventi disturbo di panico, un attacco di panico non prescinde che si instauri un disturbo di panico, anzi, molte persone sperimentano un attacco di panico in maniera isolata e lo superano senza che esso si trasformi nel disturbo di panico.

Questo disturbo, infatti, si basa essenzialmente sulla paura di un nuovo attacco e sull'evitamento che viene messo in atto dal soggetto in questione, evitando tutte le situazioni e luoghi in cui esso possa scatenarsi, infatti molto spesso cercano qualcuno per non trovarsi ad uscire da soli, oppure, per vergogna possono rinunciare ad uscire.

Deve esserci almeno un attacco di panico inaspettato per far sì che si possa fare la diagnosi di disturbo di panico come affermato nell'American Psychiatric Association, 2013.

Sono stati fatti diversi studi, sul ruolo del disturbo di panico e la salute fisica, uno di questi è quello di Chou et al., (2012), sul rischio di ictus e disturbo di panico, gli autori, hanno affermato che non essendo chiara la relazione tra ictus e disturbo di panico si consiglia di lavorare sulla gravità dei sintomi determinati da quest'ultimo.

Chen et al., (2010) hanno svolto un ulteriore studio sul tema del disturbo di panico e dell'ictus, viene detto che il disturbo di panico è un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di ictus e gli autori consigliano quindi di andare ad agire sui sintomi del disturbo sopracitato per abbassare il rischio di ictus.

Sono stati fatti degli studi anche sul disturbo di panico e l'ambito cardiaco, Walters et al., (2008) hanno indagato il ruolo del disturbo di panico nella malattia coronarica, infarto del miocardio e mortalità in relazione alla malattia coronarica nei soggetti affetti da attacchi di panico e disturbo di panico.

Feldman et al., (2005) Perna et al., (1997) sono solo alcuni degli studi che hanno posto attenzione sull'asma e il disturbo di panico, lo studio di Feldman et al., (2005) ha potuto notare che i pazienti che soffrivano di ambedue i disturbi si erano recati più spesso dal medico.

Dagli studi fatti sia sull'ictus, che sull'asma e nell'ambito cardiaco emerge quindi un disturbo che deve essere curato non soltanto per il peggioramento della vita di chi ne è affetto ma anche per dei potenziali rischi a livello di salute fisica.

Per trattare il disturbo di panico sono presenti varie terapie come quella cognitivo comportamentale che risulta essere tra le più valide anche e a distanza di tempo può verificarsi un peggioramento dopo la terapia, come mostrato nel follow up nello studio di Brown e colleghi (1995), questa terapia sembra avere un buon successo anche se utilizzata in gruppo come mostrato nello studio di Mastrocinque.

La teoria cognitivo comportamentale è stata trattata anche da Andrews (2003) e si focalizzava sulla gestione dei sintomi utilizzando tecniche per la respirazione e sui pensieri disfunzionali che i pazienti presentavano.

Come già descritto nella tesi il biofeedback è una tecnica di trattamento psicofisiologico non invasivo con un sistema che si occupa di dare delle informazioni al soggetto che comprende così come modificare le attività fisiologiche per ottenere un miglioramento. Ottawa (ON): Ontario Centre of Excellence for Child and Youth Mental Health; 2015 Apr; Schoenberg; David, 2014)

Nell'ambito di tale tecnica innovativa esiste il biofeedback con training di respirazione che è molto adatto ai pazienti con disturbo di panico come affermato da McGinnis et al., (2022)

Esiste poi anche il neurofeedback, si tratta di un'altra tipologia di biofeedback, si focalizza sul sistema nervoso centrale e il cervello per migliorare la neuro regolazione e la stabilizzazione. (Marzbani et al., 2016; van der Kolk et al., 2016) Da quanto emerso da vari studi, come ad esempio, quello di Banerjee e Argàez (2017) il fatto che l'utilizzo del dispositivo non può essere utilizzato solamente in ambiente domestico, ma, per essere efficiente necessita del supporto del terapeuta all'interno di uno studio può essere visto come un limite.

Come specificato da Banerjee e Argàez (2017) ci sono delle speculazioni sull'utilizzo a livello domestico dei dispositivi di biofeedback, molti pazienti infatti possono vedere come una limitazione il dover recarsi presso lo studio di un professionista con una frequenza regolare per la tecnica di biofeedback.

A livello di terapie per la cura del disturbo di panico vi è anche la tecnica dell'esposizione, a segnali interni o esterni come riportato nello studio da Ito et al., (2001), il soggetto si trova ad esporsi a segnali interni o esterni che lo spaventano, lo scopo di questa tecnica è far sì che la paura che il soggetto prova verso certi segnali diminuisca dopo l'esposizione ripetuta e inizialmente supportata dalla presenza del terapeuta.

Dallo studio di Ito et al., (2001) si è potuto notare un miglioramento fino ad un anno dalla fine dello studio nei soggetti verso i segnali interni ed esterni che reputavano prima dello studio, spaventosi.

Le tecniche dell'esposizione interocettiva sono considerate una componente efficace della terapia cognitivo comportamentale, nel disturbo di panico. (Lee et al., 2006)

Pensando alla ricerca in futuro credo che sia importante che quanti più pazienti ed ex pazienti siano monitorati nel post terapia, a prescindere da quale abbiano seguito (ad esempio cognitivo comportamentale) per far sì che essi non siano soli nel caso di una eventuale ricaduta, come viene infatti riportato nell' American Psychiatric Association, nell'ultima versione, 2013, c'è un alto tasso di ricidiva se il disturbo non è curato adeguatamente.

Penso che possa essere decisivo per la cura dei pazienti affetti da disturbo di panico con agorafobia che la ricerca futura vada verso un'implementazione dell'utilizzo dei dispositivi per il biofeedback a livello domestico, per lo meno nella fase più acuta del disturbo in cui questi pazienti hanno delle reali difficoltà nell'abbandonare la propria abitazione.

Come spiegato nel capitolo 2, sottocapitolo 1.1 della tesi è importante un corretto trattamento farmacologico, che spesso vede il supporto degli SSRI, le benzodiazepine, che possono essere comunemente prescritte anche dal medico di base non devono essere assunte per un periodo maggiore a 2 settimane per evitare che si sviluppi una dipendenza.

BIBLIOGRAFIA

Abelson JL, Weg JG, Nesse RM, Curtis GC. Persistent respiratory irregularity in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 2001 Apr 01;49(7):588-595. [doi: 10.1016/s0006-3223(00)01078-7] [Medline: 11297716]

Ahwazi HH, Abdijadid S. Chlordiazepoxide. [Updated 2022 Apr 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547659/>

Akhtar M, Jazayeri M, Sra J. Cardiovascular causes of syncope: identifying and controlling trigger mechanisms. *Postgrad Med* 1991; 90: 87-94

Akpan, B. (2020). Classical and Operant Conditioning—Ivan Pavlov; Burrhus Skinner. In: Akpan, B., Kennedy, T.J. (eds) *Science Education in Theory and Practice*. Springer Texts in Education. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-43620-9_6

Alboni P, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Del Rosso A, Dinelli M, Solano A, Bottoni N. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1921-1928.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Fifth Edition*. Arlington, VA, American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. *Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais*. Trad. Dayse Batista, 4ª edição revista, DSM-IV. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995.

American Psychiatric Association (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn) (DSM-IV)*. Washington, DC: APA. [Google Scholar](#)

Andrews G, Creamer M (2003). *Trattamento dei disturbi d'ansia. Guide per il clinico e manuali per chi soffre del disturbo*. Centro Scientifico Editore, Torino.

Andrighetto, A.G; John, A. B; Barbisan, J.N; Taborda, J,G,V. (1999). Medically Unexplained Syncope and its Relationship to Panic Disorders. *Arq Bras Cardiol* volume 72, (n°6).

Angus-Leppan H. Diagnosing epilepsy in neurology clinics: A prospective study. *Seizure* 2008;17(5):431–6.

Anthony JC, Tien AY, Petronis KR. Epidemiologic evidence on cocaine use and panic attacks. *Am J Epidemiol.* 1989 Mar;129(3):543-9. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115166. PMID: 2916547.

APA. DSM-IV-TR mental disorders: diagnosis, etiology and treatment. Chichester: Wiley: American Psychological Association; 2004.

APA Dictionary of psychology. Inhibitory conditioning. Available on: <https://dictionary.apa.org/inhibitory-conditioning>

APA. Dictionary of psychology. Paroxetine. Available on:

<https://dictionary.apa.org/paroxetine>

APA. Dictionary of psychology. Hyperventilation. Available on:

<https://dictionary.apa.org/hyperventilation>

APA. Dictionary of psychology. Hypoxia. Available on:

<https://dictionary.apa.org/hypoxia>

APA Dictionary of psychology. Imipramine. Available on:

<https://dictionary.apa.org/imipramine>

APA. Dictionary of psychology. Fenfluramine. Available on :

<https://dictionary.apa.org/fenfluramine>

Apgar, B. Fluoxetine for treatment of panic disorder. *Am Fam Physician.* 1999;59(7):1924-1926

Arntz A: Cognitive therapy versus interoceptive exposure as treatment of panic disorder without agoraphobia. *Behav Res Ther.* 2002, 40: 325-341. 10.1016/S0005-7967(01)00014-6.

Aronson, T. A., & Craig, T. J. (1986). Cocaine precipitation of panic disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 143(5), 643–645. <https://doi.org/10.1176/ajp.143.5.643>

Asnaani, A., Gutner, C. A., Hinton, D. E., & Hofmann, S. G. (2009). Panic disorder, panic attacks and panic attack symptoms across race-ethnic groups: results of the collaborative psychiatric epidemiology studies. *CNS neuroscience & therapeutics*, 15(3), 249–254. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2009.00092.x>

Ator NA, Griffiths RR. Selectivity in the generalization profile in baboons trained to discriminate lorazepam: benzodiazepines, barbiturates and other sedative/anxiolytics. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 Sep;282(3):1442-57. PMID: 9316858.

Ayala ES, Meuret AE, Ritz T. Confrontation with blood and disgust stimuli precipitates respiratory dysregulation in blood-injection-injury phobia. *Biological Psychology* 2010;84:88–97.

Bandelow B, Amering M, Benkert O, Marks I, Nardi AE, Osterheider M, Tannock C, Tremper J & Versiani M (1996). Cardio-respiratory and other symptom clusters in panic disorder. *Anxiety*, 2: 99-101.

Banerjee S, Argáez C. Neurofeedback and Biofeedback for Mood and Anxiety Disorders: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Nov 13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531603/>

Barlow, D. H. (Ed.). (2002). *Anxiety and its disorders. The nature and treatment of anxiety and panic.* New York: Guilford Press

Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2000;283:2573–2574. [PubMed: 10815122]

Bass C. Hyperventilation syndrome: a chimera? *J Psychosom Res* 1997;42:421-426.

Bataglia M & Perna G (1995). The 35% CO₂ challenge in panic disorder: optimization by receiver operating characteristic (roc) analysis. *Journal of Psychiatry Research*, 29: 111-119.

Bech P, Kastrup M & Rafaelsen OJ (1986). Mini-compendium of rating scales for states of anxiety, depression, mania, schizophrenia with corresponding DSM III syndromes. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 73 (Suppl 326): 1-37.

Beck JG, Shipherd JC, Zebb BJ: How does interoceptive exposure for panic disorder work? An uncontrolled case study. *J Anxiety Disord.* 1997, 11: 541-556. 10.1016/S0887-6185(97)00030-3.

Beidel DC, Turner SM: At risk for anxiety, I: psychopathology in the offspring of anxious parents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36:918–924 [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

Bell CJ, Nutt DJ (1998). Serotonin and panic. *Br J Psychiatry* 172: 465–471

Benditt DG, van Dijk JG, Sutton R, Wieling W, Lin JC, Sakaguchi S, Lu F. Syncope. *Curr Probl Cardiol.* 2004 Apr;29(4):152-229. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2003.12.002. PMID: 15107784.

Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW. Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Curr Opin Pharmacol.* 2009 Feb;9(1):65-73. doi: 10.1016/j.coph.2008.12.014. Epub 2009 Jan 21. PMID: 19162544; PMCID: PMC2756052.

Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D, Elger CE, Reuber M. Anxiety in patients with epilepsy: Systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav* 2005;7(2):161–71.

Biederman J, Faraone SV, Hirshfeld-Becker DR, Friedman D, Robin JA, Rosenbaum JF. Patterns of psychopathology and dysfunction in high-risk children of parents with panic disorder and major depression. *Am J Psychiatry*. 2001 Jan;158(1):49-57. doi: 10.1176/appi.ajp.158.1.49. PMID: 11136633.

Biederman J, Rosenbaum JF, Bolduc EA, Faraone SV, Hirshfeld DR: A high risk study of young children of parents with panic disorder and agoraphobia with and without comorbid major depression. *Psychiatry Res* 1991; 37:333–348 [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

Biofeedback and anxiety. *Psychiatric Times*. 1999. URL: <https://www.psychiatristimes.com/view/biofeedback-and-anxiety> [accessed 2021-12-18]

Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ*. 2003 May 27;168(11):1439-42. PMID: 12771076; PMCID: PMC155963.

Blechert, J., Michael, T., Williams, L. S., Purkis, H. M., & Wilhelm, F. H. (in press). When two paradigms meet: Does evaluative learning extinguish in differential fear conditioning? *Learning and Motivation*

Bodner RA, Lynch T, Lewis L, Kahn D. Serotonin syndrome. *Neurology*. 1995 Feb;45(2):219-23. doi: 10.1212/wnl.45.2.219. PMID: 7854515.

Boiten FA, Frijda NH, Wientjes CJ. Emotions and respiratory patterns: Review and critical analysis. *International Journal of Psychophysiology* 1994;17:103–128. [PubMed: 7995774]

Boneski. A, Naumovska, A. (2019). Panic attack and panic disorder. Submitted: February 15th, 2019, Reviewed: May 17th, 2019, Published: August 28th, 2019

Bonn, J. A., Readhead, C.P.A., & Timmons, B. H. (1984). Enhanced behavioral response in agoraphobic patients pretreated with breathing retraining. *Lancet*, 2, 665-669

Bouton, M. E., Mineka, S., & Barlow, D. H. (2001). A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder. *Psychological Review*, 108(1), 4-32.

Bowler SD, Green AG, Mitchell CA. Buteyko breathing techniques in asthma: A blinded randomised controlled trial. *The Medical Journal of Australia* 1998;169:575–578. [PubMed: 9887897]

Bowman ES. Why conversion seizures should be classified as a dissociative disorder. *Psychiatric Clin North Am* 2006;29(March (1)):185–211.

Boyer, E.W. Traub. S.J. Ganetsky. M. (2022) Serotonin Syndrome (Serotonin Toxicity). Available at: <https://www.uptodate.com/contents/serotonin-syndrome-serotonin-toxicity>

Boyer, E.W. and Shannon, M. (2005) The Serotonin Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 352, 1112-1120. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra041867>

Braga DT, Cordioli AV, Niederauer K, Manfro GG. Cognitivebehavioral group therapy for obsessive-compulsive disorder: a 1-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 180-6.

Brainsigns. Università di Roma Sapienza. Risposta galvanica della pelle. Available on: <https://www.brainsigns.com>

Breilmann J, Girlanda F, Guaiana G, Barbui C, Cipriani A, Castellazzi M, Bighelli I, Davies SJ, Furukawa TA, Koesters M. Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 28;3(3):CD010677. doi: 10.1002/14651858.CD010677.pub2. PMID: 30921478; PMCID: PMC6438660.

Breslau, N., & Klein, D. F. (1999). Smoking and panic attacks: An epidemiologic investigation. *Archives of General Psychiatry*, 56(12), 1141-1147. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.12.1141>

Breslau N, Peterson EL, Schultz LR, Chilcoat HD, Andreski P. Major depression and stages of smoking. A longitudinal investigation. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Feb;55(2):161-6. doi: 10.1001/archpsyc.55.2.161. PMID: 9477930.

Breslau N, Kilbey M, Andreski P. Nicotine dependence, major depression, and anxiety in young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Dec;48(12):1069-74. doi: 10.1001/archpsyc.1991.01810360033005. PMID: 1845224.

Bressa GM, Marini S, Gregori S (1987). Serotonin S2 receptors blockage and generalized anxiety disorders. A double-blind study on ritanserin and lorazepam. *Int J Clin Pharmacol Res* 7: 111–119.

Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Rumack BH, Dart RC. 2011 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012 Dec;50(10):911-1164. doi: 10.3109/15563650.2012.746424. Erratum in: *Clin Toxicol (Phila)*. 2014 Dec;52(10):1286-7. PMID: 23272763.

Brown TA, Antony MM, Barlow DH. Diagnostic comorbidity in panic disorder: effect on treatment outcome and course of comorbid diagnoses following treatment. *J Consult Clin Psychol*. 1995 Jun;63(3):408-18. doi: 10.1037//0022-006x.63.3.408. PMID: 7608353.

Bui, E., Mauro, C., Robinaugh, D. J., Skritskaya, N. A., Wang, Y., Gribbin, C., Ghesquiere, A., Horenstein, A., Duan, N., Reynolds, C., Zisook, S., Simon, N. M., & Shear, M. K. (2015). The structured clinical interview for complicated grief: Reliability, validity, and exploratory factor analysis. *Depression and Anxiety*, 32(7), 485–492. <https://doi.org/10.1002/da.22385>

Busnello ED, Pereira MO, Knapp WP, et al. Morbidade psiquiátrica na população urbana de Porto Alegre. *J Bras Psiq* 1992; 41: 507-12

Capps L, Sigman M, Sena R, Henker B, Whalen C: Fear, anxiety and perceived control in children of agoraphobic parents. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37:445–452 [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

Chambless, D. L., Caputo, C., Bright, P., *et al* (1984) Assessment of fear of fear in agoraphobics: the body sensations questionnaire and the agoraphobic cognitions questionnaire. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 52, 1090–1097. [CrossRef](#)[Google Scholar](#)[PubMed](#)

Charney DS, Heninger GR, Jatlow PI. Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorders. *Archives of General Psychiatry*. 1985;42:233–243. [PubMed](#) [Google Scholar](#)

Chen Y-H, Hu C-J, Lee H-C, Lin H-C. An Increased Risk of Stroke among Panic Disorder Patients: A 3-Year Follow-up Study. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2010;55(1):43-49. doi:[10.1177/0706743710055001](#)

Chiew AL, Buckley NA. The serotonin toxidrome: shortfalls of current diagnostic criteria for related syndromes. *Clin Toxicol (Phila)*. 2022 Feb;60(2):143-158. doi: 10.1080/15563650.2021.1993242. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34806513.

Chou PH, Lin CH, Loh el-W, Chan CH, Lan TH. Panic disorder and risk of stroke: a population-based study. *Psychosomatics*. 2012 Sep-Oct;53(5):463-9. doi: 10.1016/j.psym.2012.03.007. Epub 2012 Aug 14. PMID: 22902086.

Clark, D. M., Salkovskis, P. M., Hackman, A., *et al* (1994) A comparison of cognitive therapy, applied relaxation and imipramine in the treatment of panic disorder. *British Journal of Psychiatry*, 164, 759–769. [CrossRef](#)[Google Scholar](#)
[PubMed](#)

Clark, D. M. (1986). A cognitive approach to panic. *Behaviour Research & Therapy*, 24(4), 461- 470.

Clarke PS, Gibson JR. Asthma hyperventilation and emotion. *Australian Family Physician* 1980;9:715– 719. [PubMed: 7425962](#)

Conrad A, Müller A, Doberenz S, Kim S, Meuret AE, Wollburg E, Roth WT. Psychophysiological effects of breathing instructions for stress management. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 2007;32:89–98. [PubMed: 17520360]

Cooper S, Osborne J, Newton S, et al. Effects of two breathing exercises (Buteyko and Pranayama) in asthma: A randomized controlled trial. *Thorax* 2003;58:674–679. [PubMed: 12885982]

Coplan JD, Gorman JM, Klein DF (1992). Serotonin related functions in panic-anxiety: a critical overview. *Neuropsychopharmacology* 6: 189–200.

Costa, P.T., Jr., & McCrae, R.R. (1985). *The NEO Personality Inventory manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

Craske, M. G., Rowe, M., Lewin, M., et al (1997) Interoceptive exposure versus breathing retraining within cognitive-behavioural therapy for panic disorder with agoraphobia. *British Journal of Clinical Psychology*, 36, 85–99. [CrossRefGoogle ScholarPubMed](#)

Crowe RR, Noyes R, Pauls DL & Slymen D (1983). A family study of panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 40: 1065-1069.

Dannon PN, Lowengrub K, Amiaz R, Grunhaus L, Kotler M. Comorbid cannabis use and panic disorder: short term and long term follow-up study. *Hum Psychopharmacol.* 2004 Mar;19(2):97-101. doi: 10.1002/hup.560. PMID: 14994319.

David, J,E; Yale, S,H; Vidaillet, H,J(2003). Hyperventilation-Induce Syncope: No Need To Panic. *Clinical & Medicine Research*. Vol.1, N 2:137-139

Davis, M., Falls, W. A., & Gewirtz, J. (2000). Neural systems involved in fear inhibition: Extinction and conditioned inhibition. In M. Myslobodsky & I. Weiner (Eds.), *Contemporary issues in modeling psychopathology* (pp. 113–141). Boston

Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982; 73:15-23.

den Boer JA, Westenberg HG (1990a). Behavioral, neuroendocrine, and biochemical effects of 5-hydroxytryptophan administration in panic disorder. *Psychiatry Res* 31: 267–278.

Den Boer JA, Westenberg HG (1990b). Serotonin function in panic disorder: a double blind placebo controlled study with fluvoxamine and ritanserin. *Psychopharmacologia* 102: 85–94.

Deakin JFW, Graeff F (1991). 5-HT and mechanisms of defence. *J Psychopharmacol* 5: 305–315.

Dong, W and Bao, F. Effects of biofeedback therapy on the intervention of examination-caused anxiety. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*. 9 (2005) 17-19.

Eagle KA, Pruitt AA. Síncope. In: *Cardiologia - The Medical and Surgical Cardiac Units at the Massachusetts General Hospital*. 2nd ed.. Rio de Janeiro: Medsi, 1993: 41-57.

Eagle KA, Black HR, Cook EF, Goldman L. Evaluation of prognostic classifications for patients with syncope. *Am J Med* 1985; 79: 455-60

Eifert GH. Cardiophobia: A paradigmatic behavioural model of heart-focused anxiety and non-anginal chest pain. *Behav Res Ther* 1992; 30: 329– 345.
[CrossrefCASPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

Erickson DH, Janeck AS, Tallman K. A cognitive-behavioral group for patients with various anxiety disorders. *Psychiatr Serv* 2007; 58: 1205-11.

Evidence in-sight: neurofeedback. Ottawa (ON): Ontario Centre of Excellence for Child and Youth Mental Health; 2015 Apr.

Feldman, J.M. Lehrer, P.M, Borson, S. Hallstrand, T.S, Siddique, M.I. Health Care Use and Quality of Life Among Patients with Asthma and Panic Disorder. May 2005. Journal of Asthma 42(3):179-84 DOI: [10.1081/JAS-200054633](https://doi.org/10.1081/JAS-200054633)

Fovet T, Jardri R, Linden D. Current issues in the use of fMRI-based neurofeedback to relieve psychiatric symptoms. *Curr Pharm Des.* 2015;21(23):3384-94

Franklin JA. A 6-year follow-up of the effectiveness of respiratory retraining, in-situ isometric relaxation, and cognitive modification in the treatment of agoraphobia. *Behavior Modification* 1989;13:139– 167. [PubMed: 2653306]

Forsyth, J. P., & Eifert, G. H. (1998). Response intensity in contentspecific fear conditioning comparing 20% versus 13% CO₂-enriched air as unconditioned stimuli. *Journal of Abnormal Psychology*, 107, 291– 304.

Galimberti CA, Ratti MT, Murelli R, Marchioni E, Manni R, Tartara A. Patients with psychogenic nonepileptic seizures, alone or epilepsy-associated, share a psychological profile distinct from that of epilepsy patients. *J Neurol* 2003;250(3):338–46

Garssen B, Buikhuisen M & Dick R (1996). Hyperventilation and panic attacks. *American Journal of Psychiatry*, 153: 513-518.

Gelder, M. G. & Marks, I. M. (1966) Severe agoraphobia: a controlled prospective trial of behaviour therapy. *British Journal of Psychiatry*, 112, 309–319. [CrossRefGoogle ScholarPubMe](#)

Gershon, M. D., and Tack, J. (2007). The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 132, 397–414. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.002

Glassman AH. Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. *Am J Psychiatry.* 1993 Apr;150(4):546-53. doi: 10.1176/ajp.150.4.546. PMID: 8465868.

Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, Cottler LB, Stetner F, Tipp JE, Johnson J. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA*. 1990 Sep 26;264(12):1546-9. PMID: 2395194.

Goldstein LH, Mellers JDC. Ictal symptoms of anxiety, avoidance behaviour, and dissociation in patients with dissociative seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(5):616–21

Goodwin, R. D., Fergusson, D. M., & Horwood, L. J. (2005). Childhood abuse and familial violence and the risk of panic attacks and panic disorder in young adulthood. *Psychological Medicine*, 35(6), 881–890. <https://doi.org/10.1017/S0033291704003265>

Gomez-Caminero, A. Blumentals, W, A. Russo, L, J. Regina, R. Brown, M, S. Castilla-Puentas, R. (2005). Does Panic Disorder Increase the Risk of Coronary Heart Disease? A Cohort Study of a National Managed Care Database. *Psychosomatic medicine* 67:688-691

Gorman JM, Papp LA, Coplan JD, Martinez JM, Lennon S, Goetz RR, Ross D & Klein DF (1994). Anxiogenic effects of CO₂ and hyperventilation in patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 151: 547-553.

Gorman JM, Askanazi J, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J, Kinney JM & Klein DF (1984). Response to hyperventilation in a group of patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 141: 857-861

Gracie J, Baker C, Freeston MH, Newton JL. The role of psychological factors in the aetiology and treatment of vasovagal syncope. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2004;4(2):79.

Grillon, C., & Morgan, C. A. (1999). Fear-potentiated startle conditioning to explicit and contextual cues in Gulf War veterans with posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 134–142.

Grossman P. Respiration, stress, and cardiovascular function. *Psychophysiology* 1983;20:284–300. [PubMed: 6408680]

Gunatilake SB, DeSilva HJ, Ranasinghe G. Twenty-seven venous cutdowns to treat pseudostatus epilepticus. *Seizure: Eur J Epilepsy* 1997;6(1):71–2.

Guy, W. (1976) ECDEU – Assessment Manual for Psychopharmacology (revised), pp. 218–222. DHEW Publication No. ADM 76-388. Washington, DC: US Government Printing Office. [Google Scholar](#)

Hachul D, Scanavacca M. Síncope. *Rev Soc Cardiol Est SP* 1998; 8: 27-37. 3. Day SC, Cook EF, Funkenstein H, Goldman L. Evaluation and outcome of emergency room patients with transient loss of consciousness. *Am J Med* 1982; 73:15-23

Hackel A, Linzer M, Anderson N, Williams R. Cardiovascular and catecholamine responses to head-up tilt in the diagnosis of recurrent unexplained syncope in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 663-9.

Hamilton, M. (1959) The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32, 50–55. [CrossRef](#) [Google Scholar](#) [PubMed](#)

Harper C. M. (2005). Capnography: Clinical Aspects. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 98(4), 184–185.

Harris EL, Noyes R, Crowe RR, Chaudhry DR: A family study of agoraphobia: report of a pilot study. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:1061–1064 [Google Scholar](#)

Hendrickson R, Popescu A, Dixit R, Ghearing G, Bagic A. Panic attack symptoms differentiate patients with epilepsy from those with psychogenic nonepileptic spells (PNES). *Epilepsy Behav* 2014;37:210–4.

Hermans, D., Vansteenwegen, D., Crombez, G., Baeyens, F., & Eelen, P. (2002). Expectancy-learning and evaluative learning in human classical conditioning: Affective priming as an indirect and unobtrusive measure of conditioned stimulus valence. *Behaviour Research and Therapy*, 40, 217–234

Herxheimer H. Hyperventilation asthma. *Lancet* 1946;1:83–87. [PubMed: 4163061]

Hibbert, G. A., & Chan, M. (1989). Respiratory control: Its contribution to the treatment of panic attacks: A controlled study. *British Journal of Psychiatry*, 154, 232-236.

Hinton DE, Pich V, Safren SA, Pollack MH, McNally RJ. Anxiety sensitivity among Cambodian refugees with panic disorder: A factor analytic investigation. *J Anxiety Disord* 2006; 20: 281– 295. [CrossrefPubMedWeb of Science@Google Scholar](#)

Hinton DE, Lewis-Fernández R. Anxiety disorders and idioms of distress: A model of generation and its treatment implications. In: HB Simpson, Y Neria, R Lewis-Fernández, F Schneier, editors. *Understanding anxiety: Clinical and research perspectives from the Columbia University Department of Psychiatry*, Cambridge : Cambridge University Press, in press. [Google Scholar](#)

Hobgood CD, Clayton AH. Sertraline in the treatment of panic disorder. *Drugs Today (Barc)*. 2009 May;45(5):351-61. doi: 10.1358/dot.2009.45.5.1362066. PMID: 19584964.

Hofmann SG, Meuret AE, Rosenfield D, Suvak MK, Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Preliminary evidence for cognitive mediation during cognitive-behavioral therapy of panic disorder. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2007;75:374–379. [PubMed: 17563154]

Howell JBL. The hyperventilation syndrome: a syndrome under threat? *Thorax* 1997;52(Suppl 3):S30– 34. [PubMed: 9381424]

Ito, L, M. De Araju, L, A. Tess, V, L, C. De Barros-Neto, T.P. (2001). Self-exposure therapy for panic disorder with agoraphobia. *British Journal of psychiatry*; 178, 331-336

Ito LM, Noshirvani H, Başoğlu M, Marks IM. Does exposure to internal cues enhance exposure to external cues in agoraphobia with panic? A pilot controlled study of self-exposure. *Psychother Psychosom*. 1996;65(1):24-28. doi: 10.1159/000289027. PMID: 8838693.

Iversen SD (1984). 5-HT and anxiety. *Neuropharmacology* 23: 1553–1560.

Kahn RS, Asnis GM, Wetzler S, van Praag HM (1988a). Neuroendocrine evidence for serotonin receptor hypersensitivity in panic disorder. *Psychopharmacologia* 96: 360–364.

Kahn R, Wetzler S, van Praag HM, Asnis GM, Strauman T (1988b). Behavioral indications for serotonin receptor hypersensitivity in panic disorder. *Psychiatry Res* 25: 101–104.

Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med* 2000;343:1856-1862

Kapoor WN. Syncope and hypotension. In: Braunwald E - Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 5th ed.. Philadelphia: WB Saunders, 1996; cap. 28: 863-75

Kapoor WN, Fortunato M, Hanusa BH, Schulberg HC. Psychiatric illnesses in patients with syncope. *Am J Med* 1995; 99: 505-12.

Kapoor WN. Diagnostic evaluation of syncope. *Am J Med* 1991; 90: 91-106.

Kapoor WN, Karpf M, Wieand S, Peterson JR, Levey GS. A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. *N Engl J Med* 1983; 30

Kent JM, Coplan JD, Gorman JM (1998). Clinical utility of the selective serotonin reuptake inhibitors in the spectrum of anxiety. *Biol Psychiatry* 44: 812–824

Kessler RC, Berglund P, Chiu WT, Demler O, Heeringa S, Hiripi E, Jin R, Pennell BE, Walters EE, Zaslavsky A, Zheng H. The US National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): design and field procedures. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2004;13(2):69-92. doi: 10.1002/mpr.167. PMID: 15297905; PMCID: PMC6878537.

Kjernisted K, McIntosh D. Venlafaxine extended release (XR) in the treatment of panic disorder. *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Mar;3(1):59-69. doi: 10.2147/tcrm.2007.3.1.59. PMID: 18360616; PMCID: PMC1936289.

Klein DF (1996). Panic disorder and agoraphobia: hypothesis hothouse. *Journal of Clinical Psychiatry*, 57 (Suppl 6): 21-27.

Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Archives of General Psychiatry* 1993;50:306–317. [PubMed: 8466392]

Koenig D, Linzer M, Pontinen M, Divine GW. Syncope in young adults: evidence for a combined medical and psychiatric approach. *J Intern Med* 1992; 232: 169-76.

Kroeze S, Van der Does AJ, Spinhoven P, Schot R, Sterk PJ, Van den Aardweg JG. Automatic negative evaluation of suffocation sensations in individuals with suffocation fear. *Journal of Abnormal Psychology* 2005;114:466–470. [PubMed: 16117583]

Lafrance W, Baker G, Duncan R, Goldstein LH, Reuber M. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: A staged approach A report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia* 2013;54(11):2005–18.

Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. *New England Journal of Medicine* 2002;347:43–53. [PubMed: 12097540]

Lee, K., Noda, Y., Nakano, Y. *et al.* Interoceptive hypersensitivity and interoceptive exposure in patients with panic disorder: specificity and effectiveness. *BMC Psychiatry* 6, 32 (2006). <https://doi.org/10.1186/1471-244X-6-32>

Legrenzi. P. Storia della psicologia. 2019. Il Mulino.

Leveni D, Mazzoleni D, Piacentini D. Trattamento cognitivocomportamentale di gruppo del disturbo da attacchi di panico: descrizione dei risultati ottenuti in un servizio pubblico di salute mentale. *Epidemiol Psichiatr Soc* 1999; 8: 270-5

Ley, R. (1988). Panic attacks during relaxation and relaxation-induced anxiety: A hyperventilation interpretation. *Journal of Behavior Therapy & Experimental Psychiatry*, 19(4), 253- 259

Ley R. Blood, breath and fears: A hyperventilation theory of panic attacks and agoraphobia. *Clinical Psychology Review* 1986;5:271–285

Ley, R. (1985). Agoraphobia, the panic attack, and the hyperventilation syndrome. *Behaviour Research and Therapy*, 23: 79-81.

Leyro TM, Zvolensky MJ. The interaction of nicotine withdrawal and panic disorder in the prediction of panic-relevant responding to a biological challenge. *Psychol Addict Behav*. 2013 Mar;27(1):90-101. doi: 10.1037/a0029423. Epub 2012 Aug 6. PMID: 22867297; PMCID: PMC3663295.

Li Y., Zhong W., Wang D., Feng Q., Liu Z., Zhou J., et al.. (2016). Serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus encode reward signals. *Nat. Commun.* 7:10503. 10.1038/ncomms10503 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Lin SH, Lee LT, Yang YK. Serotonin and mental disorders: a concise review on molecular neuroimaging evidence. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2014 Dec;12(3):196-202. doi: 10.9758/cpn.2014.12.3.196. Epub 2014 Dec 26. PMID: 25598822; PMCID: PMC4293164.

Linzer M, Felder A, Hackel A, et al. Psychiatric syncope: a new look at an old disease. *Psychosomatics* 1990; 31: 181-8.

Linzer M, Pontinen M, Divine GW, Estes NAM. Medically unexplained syncope: relationship to psychiatric illness. *Am J Med* 1992; 92(suppl 1A): 1A–18S

Lissek, S., Powers, A. S., McClure, E. B., Phelps, E. A., Woldehawariat, G., Grillon, C., et al. (2005). Classical fear conditioning in the anxiety disorders: A meta-analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 43,1391– 1424.

Liu Z., Zhou J., Li Y., Hu F., Lu Y., Ma M., et al.. (2014). Dorsal raphe neurons signal reward through 5-HT and glutamate. *Neuron* 81, 1360–1374.

10.1016/j.neuron.2014.02.010 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

Louie AK, Lannon RA, Ketter TA. Treatment of cocaine-induced panic disorder. *Am J Psychiatry*. 1989 Jan;146(1):40-4. doi: 10.1176/ajp.146.1.40. PMID: 2912249.

Lum, L. C. (1987). Hyperventilation syndromes in medicine and psychiatry: A review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 80(4), 229-231.

Lv J, Liu F. The Role of Serotonin beyond the Central Nervous System during Embryogenesis. *Front Cell Neurosci*. 2017 Mar 13;11:74. doi: 10.3389/fncel.2017.00074. PMID: 28348520; PMCID: PMC5346549.

Lydiard, R. Bruce PHD, MD; Laraia, Michele T. RN, MSN; Howell, Elizabeth F. MD; Fossey, Mark D. MD; Reynolds, Robert D. PHD; Ballanger, James C. M.D.. Phenelzine Treatment of Panic Disorder: Lack of Effect on Pyridoxal Phosphate Levels. *Journal of Clinical Psychopharmacology*: December 1989 - Volume 9 - Issue 6 - p 428-430

Maddock RJ & Carter CS (1991). Hyperventilation-induced panic attacks in panic disorder with agoraphobia. *Biological Psychiatry*, 29: 843-854.

Malmgren K, Reuber M, Appleton R. Differential diagnosis of epilepsy. In: Shorvon S, Cook M, Guerrini Lhatoo RS, editors. *Oxford textbook of epilepsy and epileptic seizures*. Oxford University Press; 2012. p. 81–94.

Mantua, V. Pani, L. (2019). *Guida all'uso dei farmaci in psichiatria*.

Marazziti, D. (2020). *Psicoterapia clinica*.

Marek GJ, McDougale CJ, Price LH, Seiden LS (1992). A comparison of trazodone and fluoxetine: implications for a serotonergic mechanism of antidepressant action. *Psychopharmacologia* 109: 2–11.

Maron, E. Shlik, J. (2006). The Serotonin function in Panic Disorder: Important, But, Why? *Neuropsychopharmacology* 31, 1–11

Marks, I. M. (1975) *Psychiatric Nurse Therapists in Primary Care*. London: Royal College of Nursing.[Google Scholar](#)

Marks, I. M. & Mathews, A. M. (1979) Brief standard self-rating for phobic patients. *Behaviour Research and Therapy*, 17, 263–267.[CrossRef](#)[Google Scholar](#)[PubMed](#)

Marks, I. M., Swinson, R. P., Basoglu, M., *et al* (1993) Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia. A controlled study in London and Toronto. *British Journal of Psychiatry*, 162, 776–787.[CrossRef](#)[Google Scholar](#)[PubMed](#)

Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2000 Jul;79(4):201-9. doi: 10.1097/00005792-200007000-00001. PMID: 10941349.

Mastrocinque, C. De Wet, D. Fagiolini, A. (2013). Psicoterapia cognitivo comportamentale di gruppo per il disturbo di panico con e senza agorafobia: uno studio di efficacia. *Riv psichiatr* 48(3);240-251.

Marzbani H, Marateb HR, Mansourian M. Neurofeedback: a comprehensive review on system design, methodology and clinical applications. *Basic Clin Neurosci* [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 Oct 31];7(2):143-58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4892319>

McGinnis E, O'Leary A, Gurchiek R, Copeland WE, McGinnis R. A Digital Therapeutic Intervention Delivering Biofeedback for Panic Attacks (PanicMechanic): Feasibility and Usability Study. *JMIR Form Res*. 2022 Feb 3;6(2):e32982. doi: 10.2196/32982. PMID: 35113031; PMCID: PMC8855306.

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), 127-131.

McNally, RJ. Panic Disorder: A Critical Analysis. Guilford Press; New York: 1994.

Meuret, AE.; Rosenfield, D.; Zhou, E.; Conrad, A.; Wilhelm, FH.; Roth, WT. Cardio- respiratory instabilities precede the onset of naturally-occurring panic attacks; Poster presented at the 30th Annual Conference of the Anxiety Disorders Association of America. Baltimore, MA. March 4-7-15; 2010

Meuret AE, Rosenfield D, Seidel A, Bhaskara L, Hofmann SG. Respiratory and cognitive mediators of treatment change in panic disorder: evidence for intervention specificity. *J Consult Clin Psychol* 2010 Oct;78(5):691-704 [FREE Full text] [doi: 10.1037/a0019552] [Medline: 20873904]

Meuret, A,E; Ritz, T. (2010). Hyperventilation in Panic Disorder and Asthma : Empirical Evidance and Clinical Strategies. *Int J Psychophysiol*; 76 (1): 68-79. Doi:10.1016/j.ijpsycho.2010.05.006.

Meuret AE, Rosenfield D, Hofmann SG, Suvak MK, Roth WT. Changes in respiration mediate changes in fear of bodily sensations in panic disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2009;43:634–641. [PubMed: 18835608]

Meuret AE, Ritz T, Wilhelm FH, Roth WT. Targeting pCO(2) in asthma: pilot evaluation of a capnometry-assisted breathing training. *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 2007;32:99– 109. [PubMed: 17564826]

Meuret AE, Wilhelm FH, Ritz T, Roth WT. Breathing training for treating panic disorder. Useful intervention or impediment? *Behavior Modification* 2003;27:731–754. [PubMed: 14531164]

Meuret AE, Wilhelm FH, Roth WT. Respiratory biofeedback-assisted therapy in panic disorder. *Behavior Modification* 2001;25:584–605. [PubMed: 11530717]

Meuret AE, Rosenfield D, Seidel A, Bhaskara L, Hofmann SG. Respiratory and cognitive mediators of treatment change in panic disorder: Evidence for intervention specificity. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. in press.

Michael, T. Blechert, J. Vriends, N. Margraf, J. Wilhelm, F. H. Fear. (2007). Conditioning in Panic Disorder: Enhanced Resistance to Extinction. *Journal of abnormal psychology*. Vol 116. 612-617.

Mula. M, Trimble M.R, Monaco, F; (2003). Psicopatologia in epilessia: i fenomeni peri-ictali *Psychopathology of epilepsy: the peri-ictal state* Available on: [https://www.jpsychopathol.it/article/psicopatologia-in-epilessia-i-fenomeni-peri-ictali/#:~:text=La%20paura%20ictale%2C%20una%20sensazione,extended%20Damigdala%20\(5\).](https://www.jpsychopathol.it/article/psicopatologia-in-epilessia-i-fenomeni-peri-ictali/#:~:text=La%20paura%20ictale%2C%20una%20sensazione,extended%20Damigdala%20(5).)

Nardi AE, Lopes FL, Freire RC, Veras AB, Nascimento I, Valença AM, de-Melo-Neto VL, Soares-Filho GL, King AL, Araújo DM, Mezzasalma MA, Rassi A, Zin WA. Panic disorder and social anxiety disorder subtypes in a caffeine challenge test. *Psychiatry Research*. 2009;169:149–153. [PubMed] [Google Scholar]

Nardi AE, Lopes FL, Valença AM, Freire RC, Veras AB, de-Melo-Neto VL, Nascimento I, King AL, Mezzasalma MA, Soares-Filho GL, Zin WA. Caffeine challenge test in panic disorder and depression with panic attacks. *Compr Psychiatry*. 2007 May-Jun;48(3):257-63. doi: 10.1016/j.comppsy.2006.12.001. Epub 2007 Jan 30. PMID: 17445520.

Nardi, A. E., Valença, A. M., Nascimento, I., Mezzasalma, M. A., Lopes, F. L., & Zin, W. A. (2000). Hyperventilation in panic disorder patients and healthy first-degree relatives. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33(11), 1317–1323. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2000001100009>

Nardi AE, Valença AM, Nascimento I, Mezzasalma MA & Zin WA (1999). Panic disorder and hyperventilation. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 57: 932-936.

Newman, M. G., Consoli, A. J., & Taylor, C. B. (1999). A palmtop computer program for the treatment of generalized anxiety disorder. *Behavior Modification*, 23(4), 597-619

Nishizawa S., Benkelfat C., Young S. N., Leyton M., Mzengeza S., de Montigny C., et al.. (1997). Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 94, 5308–5313.

10.1073/pnas.94.10.5308 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]

Noyes R, Crowe R, Harris E, Hamra B, McChesney C, Chaudhry D: Relationship between panic disorder and agoraphobia: a family study. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:227–232 [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

Nutt DJ (1998). Antidepressants in panic disorder: clinical and preclinical mechanisms. *J Clin Psychiatry* 59: 24–28.

Oei TP, Dingle G. The effectiveness of group cognitive behaviour therapy for unipolar depressive disorders. *J Affect Disord* 2008; 107: 5-21.

Opat AJ, Cohen MM, Bailey MJ, Abramson MJ. A clinical trial of the buteyko breathing technique in asthma as taught by video. *The Journal of Asthma* 2000;37:557–564. [PubMed: 11059522]

Orr, S. P., Metzger, L. J., Lasko, N. B., Macklin, M. L., Peri, T., & Pitman, R. K. (2000). De novo conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 290–298.

Pae CU, Patkar AA. Paroxetine: current status in psychiatry. *Expert Rev Neurother*. 2007 Feb;7(2):107-20. doi: 10.1586/14737175.7.2.107. Erratum in: *Expert Rev Neurother*. 2007 Mar;7(3):313-4. PMID: 17286545.

Papola, D., Ostuzzi, G., Gastaldon, C., Purgato, M., Del Giovane, C., Pompoli, A., Karyotaki, E., Sijbrandij, M., Furukawa, T. A., Cuijpers, P., & Barbui, C. (2020). Which psychotherapy is effective in panic disorder? And which delivery formats are supported by the evidence? Study protocol for two systematic reviews and network meta-analyses. *BMJ open*, 10(12), e038909. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038909>

Papp LA, Klein DF & Gorman JM (1993). Carbon dioxide hypersensitivity, hyperventilation and panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150: 1149-1157.

Papp LA, Martinez JM, Klein DF, Coplan JD, Norman RG, Cole R, de Jesus MJ, Ross D, Goetz R & Gorman JM (1997). Respiratory psychophysiology of panic disorder: three respiratory challenges in 98 subjects. *American Journal of Psychiatry*, 154: 1557-1565.

Papp LA, Klein DF & Gorman JM (1998). Carbon dioxide hypersensitivity, hyperventilation, and panic disorder. In: Bellodi L & Perna G (Editors), *The Panic Respiration Connection*. Medical Media, Milano.

Paterson LM, Kornum BR, Nutt DJ, Pike VW, Knudsen GM. 5-HT radioligands for human brain imaging with PET and SPECT. *Med Res Rev*. 2013 Jan;33(1):54-111. doi: 10.1002/med.20245. Epub 2011 Jun 14. PMID: 21674551; PMCID: PMC4188513.

Peri, T., Ben-Shakhar, G., Orr, S. P., & Shalev, A. Y. (2000). Psychophysiological assessment of aversive conditioning in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 47, 512–519.

Perna, G; Bertani, A; Politi, E; Colombo, B; Bellodi, L; (1997) Asthma and panic attacks. [Biological Psychiatry](#) 42(7):625-30 DOI: [10.1016/S0006-3223\(96\)00436-2](#) [PubMed](#)

Perna G, Cocchi S, Bertani A, Arancio C & Bellodi L (1995). Sensitivity to 35% CO₂ in healthy first-degree relatives of patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152: 623-625.

Pius, K,M,J. Kuate, L. Mba,M,F. Komba, D. Tchougene, A. F. Bege, M,P. Tchinda, C. T. Awa, H,D,M. (2022) Why Diazepam More than Other Benzodiazepines is Unsuitable for Neonates.

Pocock, S. (1990) *Clinical Trials*. Chichester: John Wiley & Sons.[Google ScholarPubMed](#)

Ponnusamy A, Marques J, Reuber M. Comparison of heart rate variability parameters during complex partial seizures and psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2012;53(8):1314–21

Rawlings GH, Jamnadas-Khoda J, Broadhurst M, Grünewald RA, Howell SJ, Koeppe M, Parry SW, Sisodiya SM, Walker MC, Reuber M. Panic symptoms in transient loss of consciousness: Frequency and diagnostic value in psychogenic nonepileptic seizures, epilepsy and syncope. *Seizure*. 2017 May;48:22-27. doi: 10.1016/j.seizure.2017.03.015. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28371670.

Rescorla, R. A., & Wagner, A. W. (1972). *A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement*. New York: Appleton-Century-Crofts.

Reuber AM, et al. Value of patient- reported symptoms in the diagnosis of transient loss of consciousness. *Neurology* 2016;87(6):625–33

Reuber M. The etiology of psychogenic non-epileptic seizures: toward a biopsychosocial model. *Neurol Clin* 2009;27(4):909–24.

Reuber M, Mitchell AJ, Howlett S, Elger CE. Measuring outcome in psychogenic nonepileptic seizures: How relevant is seizure remission? *Epilepsia* 2005;46(11):1788–95

Reuber M, Pukrop R, Bauer J, Derfuss R, Elger CE. Multidimensional assessment of personality in patients with psychogenic non- epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(5):743–8

Reuber M, Elger CE. Psychogenic nonepileptic seizures: Review and update. *Epilepsy Behav* 2003;4(3):205–16.

Reuber M, Pukrop R, Bauer J, Helmstaedter C, Tessendorf N, Elger CE. Outcome in psychogenic nonepileptic seizures: 1 to 10- year follow- up in 164 patients. *Ann Neurol* 2003;53(3):305–11

Reuber M, Fernández G, Bauer J, Helmstaedter C, Elger CE. Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 2002;58(3):493–5.

Ritz T, Meuret AE, Roth WT. Weekly Changes in pCO₂ and lung function of asthma patients by paced breathing and capnometry-assisted breathing training in asthma. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2009

Ritz T, Dahme B, Roth WT. Behavioral interventions in asthma. Biofeedback techniques. *Journal of Psychosomatic Research* 2004;56:711–720. [PubMed: 15193969]

Ritz T, Roth WT. Behavioral interventions in asthma. Breathing training Behavior Modification 2003;27:710–730.

Ritz T, Dahme B, Dubois AB, Folgering H, Fritz GK, Harver A, Kotses H, Lehrer PM, Ring C, Steptoe A, Van de Woestijne KP. Guidelines for mechanical lung function measurements in psychophysiology. *Psychophysiology* 2002;39:546–67. [PubMed: 12236321]

Ritz, T., & Steptoe, A. (2000). Emotion and pulmonary function in asthma: Reactivity in the field and relationship with laboratory induction of emotion. *Psychosomatic Medicine*, 62(6), 808- 815.

Robinson, J; Sareen, J; Cox, B.J; Bolton, J; Self-medication of anxiety disorders with alcohol and drugs: Results from a nationally representative sample, *Journal of Anxiety Disorders*, Volume 23, Issue 1, 2009, Pages 38-45, ISSN 0887-6185, <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2008.03.013>. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887618508000856>

Roth WT, Wilhelm FH, Pettit D. Are current theories of panic falsifiable? *Psychological Bulletin* 2005;131:171–192. [PubMed: 15740414]

Rusconi, A.C. Valeriani, G. Carluccio, GM. Majorana, M. Carlone, C. Raimondo, P. Ripà, S. Marino, P. Coccanari De Fornari, M.A. Biondi, M. (2014) Consumo di caffè nei disturbi depressivi: una dose giusta, non per tutti. *Riv Psichiatr* 2014;49(4):164-171. Doi [10.1708/1600.17452](https://doi.org/10.1708/1600.17452)

Sanderson WC, Rapee RM & Barlow DH (1989). The influence of an illusion of control on panic attacks induced via inhalation of 5.5% carbon dioxide-enriched air. *Archives of General Psychiatry*, 46: 157-162.

Sasson Y, Iancu I, Fux M, Taub M, Dannon PN, Zohar J. A double-blind crossover comparison of clomipramine and desipramine in the treatment of panic disorder.

Eur Neuropsychopharmacol. 1999 Mar;9(3):191-6. doi: 10.1016/s0924-977x(98)00024-8. PMID: 10208287.

Savage DD, Corwin L, McGee DL, Kannel WB, Wolf PA. Epidemiologic features of isolated syncope: The Framingham Study. Stroke 1985; 16: 626-9.

Schoenberg PL, David AS. Biofeedback for psychiatric disorders: a systematic review. Appl Psychophysiol Biofeed. 2014 Jun;39(2):109-35.

Schmidt, N. B., Woolaway-Bickel, K., Trakowski, J., Santiago, H., Storey, J., Koselka, M., & Cook, J. (2000). Dismantling cognitive-behavioral treatment for panic disorder: Questioning the utility of breathing retraining. Journal of Consulting & Clinical Psychology, 68(3), 417-424.

Schmidt NB, Trakowski JH, Staab JP. Extinction of panicogenic effects of a 35% CO2 challenge in patients with panic disorder. Journal of Abnormal Psychology 1997;106:630–638. [PubMed: 9358693]

Shaffer C, Jackson L, Jarecki S. Characteristics, perceived stressors, and coping strategies of patients who experience neurally mediated syncope. Heart LEung 2001;30:244-249.

Shear, M. K., Brown, T. A., Barlow, D. H., Money, R., Sholomskas, D. E., Woods, S. W., Gorman, J. M., & Papp, L. A. (1997). Multicenter collaborative Panic Disorder Severity Scale. American Journal of Psychiatry, 154(11), 1571-1575

Shear, M. K., Pilkonis, P. A., Cloitre, M., *et al* (1994) Cognitive behavioral treatment compared with nonprescriptive treatment of panic disorder. Archives of General Psychiatry, 51, 395–401. [CrossRefGoogle ScholarPubMed](#)

Sheikh JI, Leskin GA, Klein DF. Gender differences in panic disorder: findings from the National Comorbidity Survey. Am J Psychiatry. 2002 Jan;159(1):55-8. doi: 10.1176/appi.ajp.159.1.55. PMID: 11772690.

Sheldon R, et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. J Am College Cardiol 2002;40(1):142–8.

Silverstein MD, Singer DE, Mulley AG, Thibault GE, Barnett GO. Patients with syncope admitted to medical intensive care units. *JAMA* 1982; 248: 1185-9.

Sirey, J.A, Phd; Bruce, M.L Phd, Mph; Alexopoulos, G.S, M.D; Perlick, D.A, Ph.D; Friedman, S,J, M.S; Meyers, B.S, M.D; (2001) Perceived Stigma and Patient-Rated Severity of Illness as Predictors of Antidepressant Drug Adherence. *Psychiatric Services* Vol. 52 No. 12

Solyom L (1994). Controlling panic attacks with fenfluramine. *Am J Psychiatry* 151: 621–622.

Stalmatski, A. Buteyko's revolutionary treatment. London: Kyle Cathie; 1999. Freedom from asthma.

Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2003 Nov;64(11):1322-7. doi: 10.4088/jcp.v64n1107. PMID: 14658946.

Stanley M, Mann JJ. Increased serotonin-2 binding sites in frontal cortex of suicide victims. *Lancet*. 1983;1:214–216. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry*. 1991 Jun;148(6):705-13. doi: 10.1176/ajp.148.6.705. PMID: 2035713.

Strieper MJ. Distinguishing benign syncope from life-threatening cardiac causes of syncope. *Semin Pediatr Neurol*. 2005 Mar;12(1):32-8. doi: 10.1016/j.spen.2005.01.001. PMID: 15929463.

Syed T, et al. A self-administered screening instrument for psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 2009;72(19):1646–52.

Sylvester CE, Hyde TS, Reichler RJ: Clinical psychopathology among children of adults with panic disorder, in *Relatives at Risk for Mental Disorders*. Edited by Dunner DL, Gershon ES, Barrett JE. New York, Raven Press, 1988, pp 87–102 [Google Scholar](#)

Szabò. M.K. (2014). The Psychosocial Background of Asthma and Panic Disorder. Procedia - Social and Behavioral Sciences 140:609-613. DOI: 10.1016/j.sbspro.2014.04.479

Taborda JGV. O paciente queixoso crônico: contribuição ao diagnóstico multiaxial (Dissertação de Mestrado). Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1996

Thomas MS, Parolia A, Kundabala M, Vikram M. Asthma and oral health: a review. *Aust Dent J.* 2010 Jun;55(2):128-33. doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01226.x. PMID: 20604752.

Tomba, E. Rafanelli, C. Baleise, C. Bernardi, M. Ottolini, F. Fava, G, A. (2008). Effetti della graduale sospensione di farmaci inibitori della ricaptazione della serotonina in pazienti con disturbo di panico con agorafobia. *Riv Psichiatr* 2008;43(3):145-150 doi 10.1708/361.4204

Tucker M, Oei TPS. Is group more cost effective than individual cognitive behaviour therapy? The evidence is not solid yet. *Behav Cogn Psychother* 2007; 35: 77-9

Turner SM, Beidel DC, Costello A: Psychopathology in the offspring of anxiety disorders patients. *J Consult Clin Psychol* 1987; 55:229–235 Crossref, Medline, Google Scholar

Tyrer P, Shawcross C (1988). Monoamine oxidase inhibitors in anxiety disorders. *J Psychiatry Res* 22: 87–98.

van der Kolk BA, Hodgdon H, Gapen M, Musicaro R, Suvak MK, Hamlin E, et al. A randomized controlled study of neurofeedback for chronic PTSD. *PLoS ONE* [Internet]. 2016 [cited 2017 Oct 17];11(12):e0166752. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5161315/pdf/pone.0166752.pdf>

Vein AM, Djukova GM, Vorobieva OV. Is panic attack a mask of psychogenic seizures? A comparative analysis of phenomenology of psychogenic seizures and panic attacks. *Funct Neurol* 1994;9(3):153–9.

Wade AG, Lepola U, Koponen HJ, Pedersen V, Pedersen T. The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry*. 1997 Jun;170:549-53. doi: 10.1192/bjp.170.6.549. PMID: 9330022.

Walters, K. Rait, G Peterson, I Williams, R. Nazareth, I. (2008). Panic disorder and risk of new onset coronary heart disease, acute myocardial infarction, and cardiac mortality: cohort study using the general practice research database. *European Heart Journal*, Volume 29, Issue 24, December 2008, Pages 2981–2988.

Weissman MM, Leckman JF, Merikangas KR, Gammon GD, Prusoff BA: Depression and anxiety disorders in parents and children: results from the Yale Family Study. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:845–852 [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)

Wientjes CJ. Respiration in psychophysiology: Methods and applications. *Biological Psychology* 1992;34:179–203. [PubMed: 1467393]

Wilhelm FH, Trabert W, Roth WT. Characteristics of sighing in panic disorder. *Biological Psychiatry* 2001;49:606–614. [PubMed: 11297718]

Wilhelm, F. H., Gevirtz, R., & Roth, W. T. (2001). Respiratory dysregulation in anxiety, functional cardiac, and pain disorders: Assessment, phenomenology, and treatment. *Behavior Modification*, 25, 513-545.

World Health Organization - Classificação dos Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10 (Classificação Internacional de Doenças). *Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas* – Coord. Organização Mundial de Saúde. Tradução Dorgival Caetano. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993

Zandbergen J, Lousberg HA, Pols H, Loof C & Griez E (1990). Hypercarbia versus hypocarbia in panic disorder. *Journal of Affective Disorders*, 18: 75-81.

Zvolensky, M. J., Coughle, J. R., Johnson, K. A., Bonn-Miller, M. O., & Bernstein, A. (2010). Marijuana use and panic psychopathology among a representative

sample of adults. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 18(2), 129–134. <https://doi.org/10.1037/a0019022>

Zipursky RB, Meyer JH, Verhoeff NP. PET and SPECT imaging in psychiatric disorders. *Can J Psychiatry*. 2007 Mar;52(3):146-57. doi: 10.1177/070674370705200303. PMID: 17479522.