

Οι προκλητές δοκιμασίες στην έρευνα για την αιτιοπαθογένεια της διαταραχής πανικού

Β.Γ. Μασδράκης, Ι.Γ. Παπακώστας

Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

την έρευνα για την αιτιοπαθογένεια της διαταραχής πανικού (ΔΠ) σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι προκλητές δοκιμασίες (challenges), με τις οποίες επιχειρείται με τεχνητό τρόπο αύξηση του άγχους, ή και κρίση πανικού, γεγονός που επιτρέπει τη διερεύνησή τους υπό ελεγχόμενες και ασφαλείς συνθήκες. Με τις προκλητές δοκιμασίες αποσκοπούμε: (1) στην καλύτερη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας της ΔΠ, αλλά και του άγχους γενικότερα, και (2) στην πιο αξιόπιστη διαφοροποίηση της ΔΠ από τις άλλες αγχώδεις διαταραχές, πρόοδοι που θα μπορούσαν να συμβάλουν στην καλύτερη αντιμετώπιση της ΔΠ. Στην εργασία αυτή επιχειρείται μια κριτική ανασκόπηση των δοκιμασιών αυτών. Στις κυριότερες βιολογικές προκλητές δοκιμασίες περιλαμβάνονται η χορήγηση γαλακτικού νατρίου, διττανθρακικού νατρίου, καφεΐνης, χολοκυστοκινίνης, χημικών ουσιών που τροποποιούν τη λειτουργία του σεροτονινεργικού και του νοραδρενεργικού συστήματος, χημικών ουσιών που δρουν στους βενζοδιαζεπινικούς υποδοχείς, προκλητές δοκιμασίες που επιφέρουν τροποποιήσεις στην αναπνευστική λειτουργία (χορήγηση διοξειδίου του άνθρακος, δοκιμασία υπέρπνοιας, δοκιμασία εκούσιας άπνοιας), καθώς και ψυχολογικές προκλητές δοκιμασίες (πρόκληση ερμηνειών "καταστροφικού" τύπου από τους ασθενείς με τη χρήση ποικίλων μέσων, π.χ. μέσω λέξεων που εμπεριέχουν την αίσθηση της απειλής ή πληροφοριών που αφορούν σωματικές λειτουργίες). Τα ευρήματα από την εφαρμογή των προκλητών αυτών δοκιμασιών, συζητούνται αναφορικά με τη συμβολή τους στην έρευνα για την αιτιοπαθογένεια και τη διαφοροδιάγνωση της διαταραχής πανικού, πρόοδοι που αναμένεται να μας οδηγήσουν στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της διαταραχής αυτής.

Λέξεις ευρετηρίου: προκλητές δοκιμασίες, διαταραχή πανικού, αγχώδεις διαταραχές, γαλακτικό νάτριο, υπέρπνοια, εκούσια άπνοια, καφεΐνη, διοξείδιο του άνθρακος.

Εισαγωγή

Η διαταραχή πανικού (ΔΠ) αποτελεί αγχώδη διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται από αιφνίδιες και επαναλαμβανόμενες προσβολές έντονου άγχους, δυσφορίας, φόβου και ενίοτε και τρόμου. Τα συμπτώματα με τα οποία εκδηλώνεται μπορούν να διαχωρισθούν σε σωματικά (αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, εφίδρωση κ.λπ.) και ψυχολογικά (αίσθημα αποπροσωποποίησης, αίσθημα επέλευσης τρέλας, φόβος επικείμενου θανάτου κ.λπ.). Η συχνότητα της ΔΠ στον γενικό πληθυσμό είναι 1-2% κατά τη διάρκεια ενός έτους και 3,5% για όλη τη ζωή. Η ΔΠ είναι πιο συχνή στις γυναίκες (2-3:1). Μεμονωμένες προσβολές πανικού (χωρίς ωστόσο να στοιχειοθετούν τη διάγνωση της ΔΠ) παρατηρούνται σε ποσοστό 4% για ένα έτος και 10-15% για όλη τη ζωή στον γενικό πληθυσμό. Ορισμένοι συγγραφείς ανεβάζουν το ποσοστό των μεμονωμένων προσβολών πανικού για όλη τη ζωή, έως και 35%, για τον γενικό πληθυσμό.

Στην έρευνα για τη ΔΠ σημαντική θέση κατέχει η προσπάθεια ανεύρεσης και χρήσης προκλητών δοκιμασιών (challenges), δηλαδή δοκιμασιών με τις οποίες επιχειρείται να προκληθεί, όσο το δυνατόν πιο αξιόπιστα, και κάτω από ασφαλείς και ελεγχόμενες συνθήκες, η συμπτωματολογία της διαταραχής αυτής. Το σκεπτικό, στο οποίο βασίζεται η πρόκληση κρίσης πανικού ή άγχους γενικότερα, μέσω της εφαρμογής μιας προκλητής δοκιμασίας, εστιάζεται βασικά στις ακόλουθες περιοχές επιστημονικού ενδιαφέροντος: [α] στη διερεύνηση της παθοφυσιολογίας της κρίσης πανικού, και γενικότερα του άγχους, [β] στην προσπάθεια ανεύρεσης ενός αξιόπιστου μοντέλου για την αξιολόγηση φαρμακευτικών ή άλλων θεραπειών που θα προλαμβάνουν ή θα θεραπεύουν τα επεισόδια άγχους ή πανικού, [γ] στη χρησιμοποίηση μιας προκλητής δοκιμασίας ως θεραπευτικού εργαλείου, όπως π.χ. έκαναν οι Βονη και συν., οι οποίοι χρησιμοποίησαν το άγχος που προκαλούσε η χορήγηση γαλακτικού νατρίου, ως μέρος ενός προγράμματος απευαισθητοποίησης, [δ] στην ανίχνευση πληθυσμών υψηλού κινδύνου, όπως π.χ. επιχειρήθηκε από τους Wearn και συν.δ χορηγώντας αδρεναλίνη σε

στρατιώτες που είχαν ιστορικό "υπερευαίσθητης καρδιάς" ('irritable heart') και σε υγιείς στρατιώτες κατά τη διάρκεια του Α' Παγκοσμίου Πολέμου, με στόχο να εντοπίσουν με αντικειμενικές μεθόδους τούς επιρρεπείς σε κρίσεις άγχους - και κατά συνέπεια ακατάλληλους για στράτευση - ασθενείς και [ε] στην ανίχνευση υπο-ομάδων ανχωδών ασθενών, όπως π.χ. επιχείρησαν προσφάτως οι Valenca και συν., χορηγώντας 35% CO₂ σε ασθενείς με ΔΠ, με στόχο τη διαφοροποίηση του "αναπνευστικού τύπου" της ΔΠ, από άλλες υποομάδες ασθενών με ΔΠ.

Βεβαίως, οι πειραματικώς προκαλούμενες κρίσεις πανικού μοιράζονται πολλά στοιχεία με τις "φυσικές" κρίσεις πανικού εν τούτοις, η ακριβής μεταξύ τους σχέση παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη. Μια ιδεώδης προκλητή δοκιμασία θα πρέπει, κατά τους Guttmacher και συν., να πληροί τα εξής κριτήρια: [α] να μιμείται το "φυσικό" επεισόδιο άγχους ή πανικού, [β] να πυροδοτεί εκδηλώσεις άγχους, τόσο σε κεντρικό (π.χ. "καταστροφικού" τύπου γνωσίες, υποκειμενικό συναίσθημα άγχους) όσο και σε περιφερικό επίπεδο (π.χ. ταχυκαρδία, εφίδρωση, μυϊκός τρόμος), [γ] να αναπαράγεται εύκολα, [δ] τα φαινόμενα που προκαλεί να είναι βραχείας διάρκειας ή ευκόλως αναστρέψιμα και, κατά συνέπεια, ασφαλή, [ε] να διαφοροποιεί τους φυσιολογικούς από αυτούς που έχουν ψυχοπαθολογία και [στ] η απάντηση στην προκλητή δοκιμασία να δίδεται στην ενεργό φάση της διαταραχής, ώστε αυτοί που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία θα πρέπει να μην ανταποκρίνονται - ή να ανταποκρίνονται πολύ λιγότερο σε αυτήν - συγκριτικά με ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία. Στο παρόν άρθρο θα επιχειρήσουμε να αναφερθούμε στις σημαντικότερες δοκιμασίες πρόκλησης πανικού που έχουν χρησιμοποιηθεί έως σήμερα.

Γαλακτικό νάτριο και διττανθρακικό νάτριο

Οι Pitts και McClure ήταν οι πρώτοι που παρατήρησαν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση γαλακτικού νατρίου προκαλούσε άγχος και κρίσεις πανικού σε ασθενείς με "αγχώδη νεύρωση" (όπως απεκαλείτο τότε η ΔΠ), αλλά όχι σε φυσιολογικούς μάρτυρες. Μετέπειτα έρευνες επιβεβαίωσαν το εύρημα αυτό, δείχνοντας ότι η ενδοφλέβια χορήγηση 0,5-1,0 mmol/L γαλακτικού νατρίου προκαλούσε πανικό στο 70-80% των ασθενών με ΔΠ, αλλά μόνο στο 0-20% των φυσιολογικών μαρτύρων. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η θεραπεία ασθενών με ΔΠ με ιμιπραμίνη, περιόριζε, ή και εξάλειφε τελείως την απάντησή τους στη χορήγηση γαλακτικού νατρίου.

Η αντίδραση που παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΔΠ στο γαλακτικό νάτριο θεωρείται ότι έχει μεγάλη εξειδίκευση, συγκριτικά με την αντίδραση που παρουσιάζουν ασθενείς με άλλες αγχώδεις διαταραχές, όπως π.χ. η κοινωνική φοβία, ή φυσιολογικοί μάρτυρες. Σε ανασκόπηση εργασιών που αφορούσαν τη χορήγηση γαλακτικού νατρίου, οι Cowley και συν. υπολόγισαν ότι η προκλητή αυτή δοκιμασία έχει 67% ευαισθησία και 89% εξειδίκευση, στη διάκριση ασθενών με ΔΠ από μάρτυρες που δεν παρουσίαζαν ψυχική διαταραχή.

Η διαδικασία συνίσταται στη βραδεία ενδοφλέβια χορήγηση 0,5 mmol/L D- ή L-γαλακτικού νατρίου, σε δόση 10 mL/kg σωματικού βάρους, για περίπου 20 λεπτά της ώρας. Η χορήγηση διακόπτεται, εφόσον ο ασθενής παρουσιάσει σοβαρού βαθμού άγχος ή κρίση πανικού και ζητήσει να σταματήσει. Τα πιο συνήθη συμπτώματα που παρατηρούνται είναι ήπια ορθοστατική υπόταση, μυϊκός τρόμος, αίσθημα "δόνησης", αίσθημα παλμών, δυσφορία, κεφαλαλγία, ναυτία. Σε φυσιολογικό επίπεδο, η χορήγηση γαλακτικού νατρίου - με τον τρόπο που περιγράφηκε προκαλεί σημαντική μεταβολική αλκάλωση, διπλασιασμό του κλάσματος εξώθησης, ταχυκαρδία και υπασβεστιαιμία, τόσο σε ασθενείς όσο και σε υγιείς. Οι ασθενείς όμως με ΔΠ, κατά κανόνα, αναφέρουν πιο έντονα σωματικά και ψυχικά συμπτώματα μετά από χορήγηση γαλακτικού νατρίου, συγκριτικά με φυσιολογικούς μάρτυρες, ενώ σε φυσιολογικό επίπεδο οι ασθενείς με ΔΠ που εμφανίζουν κρίση πανικού μετά από χορήγηση γαλακτικού νατρίου παρουσιάζουν μεγαλύτερη ή ταχύτερα εμφανιζόμενη αύξηση του καρδιακού ρυθμού, υψηλότερη διαστολική πίεση και χαμηλότερα επίπεδα διττανθρακικών και p CO₂ (η πίεση του αρτηριακού CO₂), συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν εμφανίζουν κρίση πανικού. Τα συμπτώματα πανικού κατά κανόνα υποχωρούν μέσα σε διάστημα 20-30 λεπτών, μετά από τη προκλητή δοκιμασία.

Ο μηχανισμός, με τον οποίο το γαλακτικό νάτριο προκαλεί πανικό, δεν έχει διευκρινισθεί, παρά τις εντατικές ερευνητικές προσπάθειες και τις διάφορες θεωρίες που έχουν αναπτυχθεί γύρω από αυτό το ζήτημα.

Κατά τους Carr και Sheehan, η μεταβολή του λόγου *γαλακτικό/πυροσταφυλικό* και η συνεπαγόμενη μείωση του ενδοκυττάριου pH, κυρίως στην κοιλιακή περιοχή του προμήκους,

αποτελούν το βασικό μηχανισμό πρόκλησης κρίσης πανικού. Κατά τους ερευνητές αυτούς, οι ασθενείς με ΔΠ παρουσιάζουν δυσλειτουργία σε αυτή την περιοχή του νευρικού συστήματος, με την έννοια της μεγαλύτερης ευαισθησίας σε μεταβολές του pH. Αυτή η θεωρία προβλέπει βέβαια ότι κρίση πανικού μπορεί να πυροδοτηθεί σε οποιοδήποτε άτομο, αν το pH στην κοιλιακή περιοχή του προμήκους μεταβληθεί ανάλογα.

Μια δεύτερη άποψη για τον μηχανισμό, με τον οποίο το γαλακτικό νάτριο προκαλεί πανικό, έχει εκφρασθεί από τον D.Klein και την επιστημονική του ομάδα, στο Πανεπιστήμιο της Columbia.». Το γαλακτικό νάτριο μεταβολίζεται σε διττανθρακικό νάτριο, το οποίο να μεν διαπερνά ελάχιστα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, αυξάνει όμως ταχέως το περιφερικό pH, προκαλώντας μεταβολική αλκάλωση. Το διττανθρακικό νάτριο στη συνέχεια υδρολύεται σε ανθρακικό οξύ και το τελευταίο διασπάται σε διοξείδιο του άνθρακα (CO_2) και νερό. Με βάση τα πορίσματα των μελετών τους,», οι ερευνητές αυτοί θεωρούν ότι ο βασικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός πρόκλησης πανικού από το γαλακτικό νάτριο είναι η διέγερση των αναπνευστικών κέντρων λόγω της συνάθροισης CO_2 και όχι η μεταβολική αλκάλωση. Μια εναλλακτική άποψη έχει διατυπωθεί από τους George και συν., σύμφωνα με την οποία η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, που προκαλεί η χορήγηση γαλακτικού νατρίου, πιθανώς δεν πραγματοποιείται άμεσα, αλλά έμμεσα μέσω της μείωσης της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Προκλητές δοκιμασίες που μεταβάλλουν άμεσα την αναπνευστική φυσιολογία

Εκούσια υπέρπνοια

Στην προκλητή δοκιμασία της εκούσιας υπέρπνοιας, ο ασθενής καλείται να αναπνέει με μεγαλύτερη συχνότητα και κατά κανόνα με μεγαλύτερο βάθος εισπνοής. Ο σκοπός της προκλητής αυτής δοκιμασίας είναι να μιμηθεί όσο το δυνατόν πιο αξιόπιστα την υπέρπνοια που συχνά παρουσιάζουν οι ασθενείς με ΔΠ, κατά τη διάρκεια κρίσεων πανικού.

Η υπέρπνοια ορίζεται ως αύξηση της ποσότητας του αέρα που εισπνέεται και εκπνέεται ανά λεπτό, η οποία (ποσότητα αέρα) είναι μεγαλύτερη από αυτήν που απαιτείται για τον ομαλό κυτταρικό μεταβολισμό. Σε αυτή την περίπτωση, αποβάλλεται περισσότερο διοξείδιο του άνθρακα (CO_2) σε σχέση με αυτό που παράγεται, με αποτέλεσμα την πτώση της πίεσης του CO_2 στο αίμα ($p\text{CO}_2$). Η κατάσταση, όπου το $p\text{CO}_2$ είναι χαμηλότερο των 35 mmHg, ορίζεται ως υποκαπνία. Η κατάσταση της υποκαπνίας ευθύνεται για συμπτώματα όπως η ναυτία, η ζάλη, η αποπροσωποποίηση και η αναπνευστική δυσχέρεια. Η απώλεια CO_2 μέσω της υπέρπνοιας έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των ελεύθερων ιόντων υδρογόνου και, όταν το pH υπερβεί την τιμή η κατάσταση ορίζεται ως αλκάλωση.

Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, η αιτία των φαινομενικά αναπάντεχων κρίσεων πανικού είναι πολύ συχνά η χρόνια ή η επεισοδιακή υπέρπνοια, την ύπαρξη της οποίας ο ασθενής συνήθως δεν συνειδητοποιεί π.χ., οι Clark & Hemsley έδειξαν ότι εκούσιες βαθιές εισπνοές, σε ρυθμό ανάλογο με αυτόν της υπέρπνοιας, προκάλεσαν σε ασθενείς με ΔΠ πολλά από τα συμπτώματα που εμφανίζονται σε κρίσεις πανικού.

Οι ερευνητές που ασπάζονται τη θεωρία αυτή ανάγουν την υπέρπνοια στον βασικό υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό της ΔΠ. Συγκεκριμένα, θεωρούν ότι οι ασθενείς με ΔΠ παρουσιάζουν υπέρπνοια σε χρόνια βάση και έτσι, όταν βρίσκονται σε κατάσταση stress, γρήγορα εμφανίζουν αναπνευστική αλκάλωση μέσω της οξείας υπέρπνοιας που λαμβάνει χώραν τη στιγμή εκείνη, γεγονός που οδηγεί σε εκδήλωση κρίσης πανικού.

Χορήγηση διοξειδίου του άνθρακος

Στην προκλητή δοκιμασία της χορήγησης CO_2 , χορηγείται στον ασθενή με ειδική συσκευή CO_2 σε συγκεντρώσεις συνήθως από 5% έως 35%. Η εισπνοή 5% CO_2 για μερικά λεπτά της ώρας προκαλεί συμπτωματολογία άγχους ή και κρίση πανικού σε ασθενείς με ΔΠ, σε πολύ μεγαλύτερη συχνότητα συγκριτικά με φυσιολογικούς μάρτυρες. Παρόμοια αποτελέσματα επιτυγχάνονται με μόνο 1-2 εισπνοές CO_2 πυκνότητας 35%.

Αναφερθήκαμε προηγουμένως στη θεωρία που προσδίδει στην υπέρπνοια κυρίαρχο ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΔΠ. Στη θεωρία αυτή αντιτίθενται αρκετοί ερευνητές, οι οποίοι θεωρούν ότι η υπέρπνοια δεν είναι ούτε αναγκαία ούτε ικανή να οδηγήσει έναν ασθενή σε κρίση πανικού. Οι Gorman και συν., σε έρευνα που δημοσίευσαν το 1984, ανέφεραν ότι μόνον 25% των ασθενών με ΔΠ παρουσίασαν κρίση πανικού κατά τη διάρκεια δοκιμασίας εκούσιας υπέρπνοιας. Η συγκεκριμένη έρευνα υπήρξε ιδιαίτερα σημαντική, διότι σε αυτήν οι ερευνητές αυτοί διαπίστωσαν, χωρίς να το περιμένουν, ότι το διοξείδιο του άνθρακος (CO_2)

αποτελεί ένα μέσο πρόκλησης πανικού, το οποίο είναι πιο αποτελεσματικό από αυτό της υπέρπνωσης και σχεδόν τόσο αξιόπιστο όσο και η χορήγηση γαλακτικού νατρίου. Με βάση τα ευρήματα αυτά, οι συγκεκριμένοι ερευνητές διατύπωσαν την άποψη ότι η πρόκληση αναπνευστικής αλκάλωσης δεν είναι αναγκαία για την εμφάνιση κρίσης πανικού και συνεπώς "κλασσικοί" τρόποι αντιμετώπισης μιας κρίσης πανικού, όπως το να αναπνέει ο ασθενής σε μια σακούλα, μπορεί απλώς να λειτουργούν ως μια τεχνική απόσπασης της προσοχής, ενώ η κρίση εξελίσσεται και υφίσταται σύμφωνα με τη φυσική βραχυχρόνια πορεία της. Οι Zandbergen και συν. διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με ΔΠ παρουσίασαν πολύ υψηλότερα επίπεδα άγχους κατά τη διάρκεια χορήγησης 35% CO₂, παρά κατά τη διάρκεια δοκιμασίας εκούσιας υπέρπνωσης. Πιο πρόσφατα, οι Goetz και συν. ανέφεραν ότι η χορήγηση 7% CO₂ σε ασθενείς με ΔΠ ήταν ισχυρότερη πανικογόνος δοκιμασία, συγκριτικά με τη χορήγηση 5% CO₂, και η τελευταία ισχυρότερη από τη δοκιμασία εκούσιας υπέρπνωσης.

Αυτές αλλά και άλλες εργασίες που αφορούσαν την πανικογόνο επίδραση του CO₂ σε ασθενείς με ΔΠ μετατόπισαν το ενδιαφέρον των ερευνητών από τον ρόλο της υποκαπνίας σε αυτόν της υπερκαπνίας στην παθογένεια της ΔΠ. Τα πειραματικά ευρήματα που έδειχναν ιδιαίτερη ευαισθησία των ασθενών με ΔΠ στη χορήγηση CO₂ οδήγησαν στην υπόθεση ότι οι ασθενείς αυτοί, ή τουλάχιστον μια υποομάδα αυτών, πιθανώς έχουν ένα υπερευαίσθητο κέντρο ανίχνευσης CO₂, το οποίο ενεργοποιείται πριν από την έναρξη της κρίσης πανικού.

Τη θεωρητική υπόθεση για την ύπαρξη ενός υπερευαίσθητου κέντρου ανίχνευσης του CO₂ σε ασθενείς με ΔΠ επεξέτεινε ο D. Klein στη "θεωρία ψευδούς συναγερμού ασφυξίας" ("suffocation false-alarm theory"), ένα μοντέλο αιτιοπαθογένειας της ΔΠ που επιχειρεί να απαρτιώσει μεγάλο αριθμό πειραματικών ευρημάτων και θεωρητικών υποθέσεων. Κατά τη θεωρία του Klein, στο Κ.Ν.Σ. εδράζεται ένας "ανιχνευτής ασφυξίας" (suffocation monitor), βασική λειτουργία του οποίου είναι να παρακολουθεί την επάρκεια ωφέλιμου αέρα στον οργανισμό και να εντοπίζει σήματα πιθανής έλλειψής του, τα οποία μπορεί να αφορούν τόσο τη φυσιολογία του οργανισμού (π.χ. αύξηση της συγκέντρωσης CO₂) όσο και το περιβάλλον του ασθενούς (π.χ. η θέα ενός ανθρώπου με μεγάλη δυσχέρεια αναπνοής σε κλειστό χώρο με πολλά άτομα που δύσκολα μπορούν να κινηθούν). Η βασική υπόθεση, πάνω στην οποία στηρίζεται το μοντέλο αιτιοπαθογένειας της ΔΠ που προτείνει ο Klein, είναι ότι αυτός ο ανιχνευτής ασφυξίας παρουσιάζει υπερευαίσθησία στους ασθενείς με ΔΠ, με αποτέλεσμα συχνά να σηματοδοτεί λανθασμένα την έλλειψη ωφέλιμου αέρα. Αυτή η λανθασμένη σηματοδότηση οδηγεί με τη σειρά της σε λανθασμένη ενεργοποίηση του "συστήματος συναγερμού ασφυξίας" (suffocation alarm system), με αποτέλεσμα την ξαφνική αίσθηση αναπνευστικής δυσχέρειας, που σύντομα ακολουθείται από υπέρπνωση, πανικό και την ανάγκη που νιώθει ο ασθενής να διαφύγει. Η έννοια του "ανιχνευτή ασφυξίας" είναι ευρύτερη από την υπόθεση της ευαισθησίας στο CO₂ και συνεπώς την περιλαμβάνει ως ένα από τα ποικίλα ερεθίσματα που μπορούν να πυροδοτήσουν το "σύστημα συναγερμού ασφυξίας".

Με τη θεωρία του, ο Klein ανατρέπει την άποψη ότι η χρόνια υπέρπνωση αποτελεί την αιτία πρόκλησης πανικού. Κατά τον Klein, στους ασθενείς με ΔΠ η χρόνια υπέρπνωση αποτελεί αντισταθμιστικό - και άρα προστατευτικό - μηχανισμό, με την έννοια ότι κρατάει σε χαμηλά επίπεδα τις τιμές του pCO₂, εμποδίζοντας με αυτό τον τρόπο την ενεργοποίηση του υπερευαίσθητου (διότι ενεργοποιείται σε χαμηλότερες τιμές CO₂ συγκριτικά με αυτές στους φυσιολογικούς μάρτυρες) "ανιχνευτή ασφυξίας".

Εκούσια άπνοια

Η θεωρία του Klein αποτέλεσε το θεωρητικό υπόβαθρο για μια άλλη προκλητή δοκιμασία, αυτή της εκούσιας άπνοιας (EA).

Στην προκλητή δοκιμασία της εκούσιας άπνοιας, ο ασθενής καλείται, μετά από βαθιά εισπνοή συνήθως (και σπανιότερα μετά από κανονική εισπνοή ή από βαθιά εκπνοή), να μην αναπνέει για όσο το δυνατόν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Η προκλητή αυτή δοκιμασία ουσιαστικά βασίζεται στο ίδιο θεωρητικό υπόβαθρο με αυτήν της χορήγησης CO₂, καθώς με την άπνοια αυξάνεται η συγκέντρωση CO₂ στον εγκέφαλο.

Οι Zandbergen και συν. πρώτοι επινόησαν τη δοκιμασία αυτή, ως μια απλή μέθοδο αύξησης του ενδογενούς CO₂. Στη μελέτη τους αυτή, διαπίστωσαν ότι οι χρόνοι άπνοιας των ασθενών με ΔΠ ήταν σημαντικά μικρότεροι από αυτούς των φυσιολογικών μαρτύρων. Ωστόσο, στη μελέτη αυτή και οι ασθενείς με άλλες αγχώδεις διαταραχές (ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, διαταραχή γενικευμένου άγχους και διαταραχή κοινωνικής φοβίας) παρουσίαζαν μικρότερους

χρόνους ΕΑ και δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στους χρόνους ΕΑ των ασθενών με ΔΠ και των ασθενών με άλλες αγχώδεις διαταραχές. Σε αντίθεση με τους προηγούμενους ερευνητές, οι Asmundson και Stein σε αντίστοιχη μελέτη διαπίστωσαν ότι οι χρόνοι ΕΑ των ασθενών με ΔΠ ήταν μικρότεροι, σε στατιστικώς σημαντικό βαθμό, όχι μόνον από τους χρόνους ΕΑ των φυσιολογικών μαρτύρων, αλλά και από αυτούς των ασθενών με διαταραχή γενικευμένου άγχους. Οι δύο μελέτες ωστόσο διέφεραν στην τεχνική της ΕΑ που χρησιμοποίησαν: ενώ στη μελέτη των Zandbergen και συν. οι ασθενείς εκτελούσαν τη δοκιμασία ΕΑ μετά από βαθιά εισπνοή, στη μελέτη των Asmundson και Stein η δοκιμασία ΕΑ εκτελείτο μετά από κανονική εκπνοή.

Μια τρίτη μελέτη, στην οποία επιχειρήθηκε να εξηγηθεί η ασυμφωνία των δύο αυτών ερευνών και στην οποία χρησιμοποιήθηκαν και οι δύο παραπάνω τεχνικές ΕΑ, ανέδειξε τον ρόλο των γνωσιακών παραγόντων και του κινήτρου του ασθενούς (με σκοπό τη διερεύνησή του, είχαν συμπεριληφθεί στη μελέτη και ασθενείς με κατάθλιψη). Μάλιστα, το κύριο συμπέρασμα στο οποίο κατέληξε ο συγγραφέας της μελέτης αυτής ήταν ότι η δοκιμασία ΕΑ δεν αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στην έρευνα των βιολογικών συνιστωσών της ΔΠ, γιατί η δοκιμασία αυτή επηρεάζεται από γνωσιακούς παράγοντες, καθώς και από το κίνητρο του υποκειμένου, το οποίο υποβάλλεται σε αυτήν.

Συμπερασματικά, η δοκιμασία ΕΑ μοιάζει να διαφοροποιεί σε ικανοποιητικό βαθμό τους ασθενείς με ΔΠ από φυσιολογικούς μάρτυρες. Ωστόσο, η ικανότητα της δοκιμασίας αυτής να διαφοροποιεί τους ασθενείς με ΔΠ από ασθενείς με άλλες αγχώδεις διαταραχές ή και άλλες ψυχικές διαταραχές (π.χ. συναισθηματικές διαταραχές) αποτελεί προς το παρόν αντικείμενο διχογνωμίας.

3. Χορήγηση καφεΐνης

Η καφεΐνη (1,3,7-τριμεθυλοξανθίνη) είναι το αλκαλοειδές των φυτών *Coffea arabica* και *Camelia thea* και ανήκει, μαζί με τη θεοφυλλίνη και τη θεοβρωμίνη, στις μεθυλοξανθίνες. Είναι, από τα πουρινικά παράγωγα, το πιο ισχυρό διεγερτικό του Κ.Ν.Σ.

Οι Boulenger και συν., μετά από χορήγηση ερωτηματολογίων κατανάλωσης καφεΐνης, διαπίστωσαν - μεταξύ άλλων - ότι οι ασθενείς με ΔΠ παρουσιάζουν αγχώδεις εκδηλώσεις, σε επίπεδα που συσχετίζονται θετικά με τα επίπεδα κατανάλωσης καφεΐνης, εύρημα που δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με συναισθηματικές διαταραχές ή σε φυσιολογικούς μάρτυρες. Η μελέτη αυτή άνοιξε το δρόμο για τη χρησιμοποίηση της καφεΐνης ως προκλητής δοκιμασίας σε ασθενείς με ΔΠ. Πράγματι, η χορήγηση καφεΐνης προκαλεί μεγαλύτερο άγχος, ανησυχία, φόβο, ναυτία, αίσθημα παλμών, ακαθισία και τρόμο σε ασθενείς με ΔΠ, συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες. Όλες αυτές οι μελέτες συντείνουν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ΔΠ παρουσιάζουν ιδιαίτερη ευαισθησία στην καφεΐνη και ως πιθανότερος αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός της ευαισθησίας αυτής έχει προταθεί ότι είναι η δυσλειτουργία νευρωνικών κυκλωμάτων, στα οποία εμπλέκεται η αδενοσίνη.

Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ότι ευαισθησία στην καφεΐνη παρουσιάζουν και ασθενείς με άλλες ψυχικές διαταραχές, όπως η διαταραχή γενικευμένου άγχους και η κατάθλιψη.

Από τις έως τώρα έρευνες, συνεπώς, διαφαίνεται ότι η προκλητή δοκιμασία χορήγησης καφεΐνης πιθανώς μπορεί να διαφοροποιήσει σε κάποιο βαθμό τους ασθενείς με ΔΠ από φυσιολογικούς μάρτυρες, αλλ' όχι από ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από άλλες ψυχικές - ιδίως αγχώδεις - διαταραχές.

Προκλητές δοκιμασίες που δρουν στο νοραδρενεργικό σύστημα

Πολλά από τα συμπτώματα που εμφανίζονται σε μια κρίση πανικού, όπως η ταχυκαρδία, το αίσθημα παλμών, το αίσθημα έλλειψης αέρα, η εφίδρωση, η ταχύπνοια και το προκάρδιο άλγος, αποτελούν ενδείξεις ενεργοποίησης των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Μια σειρά προκλητών δοκιμασιών με χημικές ουσίες με εκλεκτική δράση έχει αναδείξει το ρόλο που διαδραματίζει το νοραδρενεργικό σύστημα στη ΔΠ. Στις χημικές αυτές ουσίες περιλαμβάνονται η νοχυμβίνη, η κλονιδίνη, η νοραδρεναλίνη και η ισοπρεναλίνη.

Η νοχυμβίνη είναι ανταγωνιστής των α2-αδρενεργικών υποδοχέων, τόσο σε προσυναπτικό όσο και σε μετασυναπτικό επίπεδο, στους νοραδρενεργικούς νευρώνες. Ο αποκλεισμός των προσυναπτικών α2αδρενεργικών υποδοχέων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών. Η βασική δράση της νοχυμβίνης έγκειται στην ενεργοποίηση των νοραδρενεργικών νευρώνων του Κ.Ν.Σ., και στην πυροδότηση της λειτουργίας

του υπομέλανα τόπου. Οι Charney και συν. ανέφεραν ότι η χορήγηση υοχυμβίνης προκάλεσε κατά πολύ μεγαλύτερη αύξηση στα επίπεδα άγχους, τη νευρική δραστηριότητα, το αίσθημα παλμών, την ανησυχία, τον τρόμο, την ανόρθωση τριχών και τη συστολική αρτηριακή πίεση, σε ασθενείς με ΔΠ συγκριτικά με τους φυσιολογικούς μάρτυρες.

Αγχώδεις εκδηλώσεις προκαλεί και η άμεση ενεργοποίηση της νοραδρενεργικής λειτουργίας με τη χορήγηση αδρεναλίνης, νοραδρεναλίνης ή του εκλεκτικού β-αγωνιστή ισοπρεναλίνης. Η πρόκληση άγχους ή κρίσης πανικού σε ασθενείς με ΔΠ μέσω της χορήγησης των ουσιών αυτών θεωρείται ότι οφείλεται, σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, σε υπερευσαισθησία των μετασυναπτικών β-αδρενεργικών υποδοχέων των ασθενών αυτών, ενώ κατ' άλλους ερευνητές στη μείωση των μετασυναπτικών β-αδρενεργικών υποδοχέων, πιθανώς ως αποτέλεσμα της παροξυσμικής νοραδρενεργικής δραστηριότητας που παρατηρείται στη διαταραχή αυτή.

Εξάλλου, σοβαρές ενδείξεις παθολογικής υπερευσαισθησίας των κεντρικών νοραδρενεργικών υποδοχέων στη ΔΠ προκύπτουν από έρευνες, οι οποίες μελετούν τη δράση της κλονιδίνης, ενός προσυναπτικού α₂-αδρενεργικού αγωνιστή, ο οποίος μειώνει την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών στους νοραδρενεργικούς νευρώνες

Συμπερασματικά, από τις έως τώρα έρευνες προκύπτει ότι οι ασθενείς με ΔΠ παρουσιάζουν διαταραχές στη λειτουργία του νοραδρενεργικού συστήματος, οι οποίες εκδηλώνονται με αυξημένη ευαισθησία τόσο στις προκλητές δοκιμασίες που ευοδώνουν έμμεσα (π.χ. υοχυμβίνη) ή άμεσα (π.χ. αδρεναλίνη) τη νοραδρενεργική λειτουργία όσο και στις προκλητές δοκιμασίες που την καταστέλλουν (π.χ. κλονιδίνη). Το ποια είναι ακριβώς η διαταραχή σε επίπεδο σύναψης αποτελεί αντικείμενο διχογνωμίας, με άλλους ερευνητές να υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με ΔΠ παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία των μετασυναπτικών α₂-αδρενεργικών υποδοχέων άλλους να θεωρούν ότι η υπερευσαισθησία των προσυναπτικών α₂-αδρενεργικών υποδοχέων αποτελεί τη βασική διαταραχή και άλλους ότι ταυτόχρονα υπάρχει και υπερευσαισθησία των προσυναπτικών και μειωμένη ευαισθησία των μετασυναπτικών α₂-αδρενεργικών υποδοχέων.

Προκλητές δοκιμασίες που δρουν στο σεροτονινεργικό σύστημα

Ο ρόλος που διαδραματίζει η σεροτονινεργική λειτουργία στην αιτιοπαθογένεια της ΔΠ έχει διαφανεί σε μια σειρά μελετών, στις οποίες η χορήγηση m-χλωροφαινολοπιπεραζίνης (meta-chlorophenyl-piperazine, m-CPP), ενός μη εκλεκτικού αγωνιστή των 5-HT_{2c} υποδοχέων, προκαλεί συμπτωματολογία άγχους ή και κρίσης πανικού σε ασθενείς με ΔΠ. Ωστόσο, συμπτωματολογία άγχους μετά τη χορήγηση m-CPP έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (ΙΔΨΔ) και σε φυσιολογικούς μάρτυρες.

Εκτός των 5-HT_{2c} υποδοχέων, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ασθενείς με ΔΠ παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία και των 5-HT_{1A} υποδοχέων, όπως φάνηκε σε μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε, ως προκλητή δοκιμασία, η ιψσαπιρόνη (iprapiroline), ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων αυτών.

Τέλος, οι Meyer και συν., σε μελέτη με τομογραφίες PET ασθενών με ΔΠ και φυσιολογικών μαρτύρων, πριν και μετά τη χορήγηση (D-fenfluramine), μιας ουσίας που αυξάνει την έκλυση σεροτονίνης από τους νευρώνες, διαπίστωσαν διαταραχή στη λειτουργία της αριστερής βρεγματικής άνω κροταφικής περιοχής του εγκεφαλικού φλοιού σε ασθενείς με ΔΠ, διαταραχή που πιθανότατα - κατά τους ερευνητές - σχετίζεται με τη διαταραχή στη ρύθμιση της σεροτονίνης που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς.

Προκλητές δοκιμασίες που αφορούν στους βενζοδιαζεπινικούς υποδοχείς

Η συμβολή των βενζοδιαζεπινών στη θεραπεία των αγχώδων διαταραχών και ειδικότερα της ΔΠ είναι γνωστή. Η χορήγηση φλουμαζενίλης (flumazenil), ενός ανταγωνιστή των βενζοδιαζεπινικών υποδοχέων, που στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση υπερβολικής λήψης βενζοδιαζεπινών, έχει διαπιστωθεί ότι προκαλεί σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων άγχους σε ασθενείς με ΔΠ, συγκριτικά με φυσιολογικούς μάρτυρες. Ανάλογη δράση έχει διαπιστωθεί ότι έχει και μια β-καρβολίνη, η FG7142, η χορήγηση της οποίας διαπιστώθηκε ότι μπορεί να προκαλέσει κρίση πανικού ακόμη και σε φυσιολογικούς ανθρώπους.

Προκλητές δοκιμασίες που αφορούν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος

Έχει διατυπωθεί η άποψη⁴ ότι η γλυκοπενία σε κεντρικό επίπεδο πιθανώς διαδραματίζει αιτιολογικό ρόλο στην πρόκληση κρίσεων πανικού. Πολλά από τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας, όπως ο τρόμος, η εφίδρωση, το άγχος, η ευερεθιστότητα, η ναυτία και η ταχυκαρδία, μοιάζουν με τα συμπτώματα που εμφανίζονται σε κρίσεις πανικού.

Ωστόσο, οι ασθενείς με ΔΠ που παρουσιάζουν κρίση πανικού μετά από χορήγηση γαλακτικού νατρίου, δεν εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος και - το κυριότερο - η χορήγηση ινσουλίνης ενδοφλεβίως σε ασθενείς με ΔΠ δεν προκάλεσε κρίση πανικού σε κανέναν από αυτούς, όπως φάνηκε σε αντίστοιχη μελέτη.

Προκλητές δοκιμασίες με χολοκυστοκίνη

Η χολοκυστοκίνη (CCK) είναι ένα οκταπεπτίδιο, το οποίο αρχικά ανακαλύφθηκε στον γαστρεντερικό σωλήνα και έχει διαπιστωθεί ότι βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η CCK μπορεί να εμπλέκεται στην αιτιοπαθογένεια της ΔΠ. Αναφέρουμε π.χ. την πρόσφατη έρευνα των Binkley και συν.,⁶⁴ οι οποίοι διαπίστωσαν ότι η ΔΠ και η ιδιοπαθής περιβαλλοντική δυσανεξία (idiopathic environmental intolerance) - μια ανοσολογικού τύπου διαταραχή, στην οποία ο ασθενής παρουσιάζει δυσανεξία σε ποικίλες χημικές ουσίες του περιβάλλοντος και επιπλέον σημαντικού βαθμού άγχος, κρίσεις πανικού και συμπτώματα σωματοποίησης - παρουσιάζουν σημαντική ομοιότητα, όσον αφορά στην παρουσία περιοχών του γονιδίου 7 που ρυθμίζει τη λειτουργία των υποδοχέων CCK-B.

Το τετραπεπτίδιο της χολοκυστοκίνης (CCK-4) έχει διαπιστωθεί ότι μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση των επιπέδων άγχους και κρίσεις πανικού σε φυσιολογικούς μάρτυρες.

Ωστόσο, ο ρόλος της CCK τίθεται ακόμα υπό αμφισβήτηση, καθώς είναι ασαφές το γιατί ανταγωνιστές των CCK-B υποδοχέων, όπως π.χ. η χημική ουσία CI-988,66 δεν είναι πιο αποτελεσματικοί από το placebo στη μείωση των κρίσεων πανικού σε ασθενείς με ΔΠ.

Ψυχολογικές προκλητές δοκιμασίες

Έως τώρα αναφερθήκαμε σε μια σειρά προκλητών δοκιμασιών, που η εφαρμογή τους στις διάφορες έρευνες βασίζεται στη συλλογιστική ότι η ΔΠ έχει ως παθογενετικό υπόστρωμα μια βιοχημική διαταραχή ή έναν συνδυασμό βιοχημικών διαταραχών. Με τη χρήση, είτε χημικών μέσων είτε χειρισμών που τροποποιούν τη φυσιολογία του σώματος, οι ερευνητές με βιολογικό προσανατολισμό επιχειρούν να καταστήσουν τις διαταραχές αυτές εμφανείς.

Στη συλλογιστική αυτή αντιπαράθενται ερευνητές που προέρχονται, κατά κύριο λόγο, από τη σχολή της συμπεριφορολογίας και τη γνωσιακή σχολή. Κατ' αρχήν, η ίδια η μεθοδολογία των ερευνών αυτών έχει αμφισβητηθεί. Ασκείται π.χ. κριτική για το γεγονός ότι στις μελέτες αυτές συχνά δεν λαμβάνονται υπόψη τα βασικά επίπεδα άγχους (baseline anxiety).

Η βασική ωστόσο αντιπαράθεση των δύο αυτών ψυχολογικών σχολών, στα προτεινόμενα βιολογικά μοντέλα αιτιοπαθογένειας της ΔΠ, έγκειται στη μονοδιάστατη ερμηνεία ενός τόσο πολύπλοκου φαινομένου, όπως είναι η κρίση πανικού και η διαταραχή πανικού, με όρους αποκλειστικά βιολογίας, χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι ψυχολογικές παράμετροι. Επιπλέον, οι ερευνητές των σχολών αυτών θεωρούν ότι είναι τέτοια η ποικιλία των βιολογικών ευρημάτων και από τόσο διαφορετικά βιολογικά συστήματα, που είναι πολύ δύσκολο, αν όχι αδύνατον, να απαρτιωθούν σε ένα μοντέλο αιτιοπαθογένειας της ΔΠ, στο οποίο οι ψυχολογικοί παράγοντες δεν θα παίζουν βασικό ρόλο. Στην προσπάθειά τους να θεμελιώσουν ερευνητικά τις απόψεις τους, οι ερευνητές αυτοί έχουν χρησιμοποιήσει τόσο ψυχολογικές προκλητές δοκιμασίες όσο και τις βιολογικές προκλητές δοκιμασίες, στις οποίες αναφερθήκαμε παραπάνω, στις οποίες ωστόσο διερευνώνται συστηματικά και οι ψυχολογικές παράμετροι των ατόμων που υποβάλλονται σε αυτές.

Κατά τη σχολή της συμπεριφορολογίας, η κρίση πανικού αποτελεί λανθασμένη αντίδραση συναγερμού (false alarm). Σύμφωνα με τους Wolpe και Rowan, η πρώτη κρίση πανικού αποτελεί απάντηση σε μη εξαρτημένο ερέθισμα, με κυριότερο, κατά τους συγγραφείς, την υπέρπνοια. Το μη εξαρτημένο ερέθισμα μετατρέπεται, στη συνέχεια, σε εξαρτημένο - μέσω κλασσικής-παυλοβιανής οροεξάρτησης και η μείωση του άγχους από την επακόλουθη αποφυγή του ερεθίσματος αυτού, στην οποία προβαίνει το άτομο, συμβάλλει στη διατήρηση της λανθασμένης αυτής αντίδρασης συναγερμού και στην εγκατάσταση της αγοραφοβίας.

Σύμφωνα με το γνωσιακό μοντέλο για την αιτιοπαθογένεια της ΔΠ, που πρώτος διατύπωσε ο Clark, στην πρόκληση κρίσεων πανικού, κεντρικό ρόλο διαδραματίζει η "καταστροφική" παρερμηνεία συγκεκριμένων αισθητηριακών - σωματικών ερεθισμάτων, κυρίως αυτών που εμφανίζονται σε φυσιολογικές αγχώδεις αντιδράσεις (π.χ. αίσθημα παλμών, αίσθημα έλλειψης αέρα, ζάλη κ.λπ.). Η καταστροφική παρερμηνεία έγκειται στο ότι τα ερεθίσματα αυτά εκλαμβάνονται από το άτομο ως πολύ πιο επικίνδυνα, από ό,τι στην πραγματικότητα είναι π.χ., μια καλοήγησ αύξηση των καρδιακών παλμών ερμηνεύεται ως ένδειξη επικείμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Αυτό μπορεί να έχει ως συνέπεια το άτομο να εστιάζει συχνότερα την προσοχή του σε ενδο-αισθητηριακά ερεθίσματα, να εντοπίζει και στη συνέχεια να παρερμηνεύει κατά καταστροφικό τρόπο πιο συχνά τέτοιου είδους ερεθίσματα, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση του άγχους ή σε κρίση πανικού. Κατά τη γνωσιακή θεωρία, οι ασθενείς με ΔΠ έχουν την τάση να παρερμηνεύουν τα ενδοδεκτικά, κατά κύριο λόγο, ερεθίσματα αυτό οφείλεται, σε μεγάλο βαθμό, στην παρουσία μονιμότερων και επιδιάρκστερων νοητικών κατασκευών, των σχημάτων [οι κεντρικότερες και συνήθως ασυνείδητες γνωσιακές δομές, που αποτελούν τις οργανωμένες αναπαραστάσεις της παρελθούσης εμπειρίας του ατόμου]. Κυριότερο από τα σχήματα αυτά θεωρείται αυτό της "ευαισθησίας στο άγχος" (anxiety sensitivity), στο οποίο θα αναφερθούμε παρακάτω.

Πειραματικά ευρήματα που υποστηρίζουν τη γνωσιακή άποψη έχουν προκύψει από μελέτες, στις οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί ψυχολογικές προκλητές δοκιμασίες. Αναφέρουμε ενδεικτικά τη μελέτη των Ehlers και συν., στην οποία διαπιστώθηκε ότι, όταν δόθηκε, εσκεμμένως, λανθασμένη ακουστική ανατροφοδότηση που φάνερωνε αύξηση των καρδιακών παλμών, οι ασθενείς με ΔΠ παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων άγχους, του καρδιακού ρυθμού, της δερματικής αγωγιμότητας και της αρτηριακής πίεσης, συγκριτικά με τους φυσιολογικούς μάρτυρες. Οι Clark και συν. διαπίστωσαν ότι η ανάγνωση ζευγών λέξεων που δήλωναν σωματικές αισθήσεις και καταστροφικά γεγονότα, όπως π.χ. αίσθημα παλμών-θάνατος, αίσθημα έλλειψης αέρα-ασφυξία, αίσθημα μη πραγματικού-τρέλα κ.λπ., προκάλεσε κρίση πανικού σε 83% των ασθενών με ΔΠ που δεν είχαν υποβληθεί σε καμία θεραπεία, ενώ κανένας από την ομάδα των ασθενών με ΔΠ που είχαν υποβληθεί σε γνωσιακή ψυχοθεραπεία και από την ομάδα των φυσιολογικών μαρτύρων δεν παρουσίασε κρίση πανικού.

Εξάλλου, ενδείξεις για την ορθότητα της γνωσιακής άποψης παρέχει σειρά μελετών, οι οποίες χρησιμοποιούν ψυχομετρικές δοκιμασίες, με τις οποίες διερευνώνται συστηματικά οι γνωσιακές ερμηνείες που δίνουν οι ασθενείς με ΔΠ σε μια σειρά αναφερομένων, από τις δοκιμασίες αυτές, ερεθισμάτων. Οι μελέτες αυτές έχουν δείξει, ότι οι ασθενείς με ΔΠ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να ερμηνεύσουν ορισμένα ερεθίσματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ενδοδεκτικά ερεθίσματα) ως ενδείξεις επικείμενου καταστροφικού γεγονότος από τη σωματική ή/και ψυχική σφαίρα, συγκριτικά με ασθενείς με κοινωνική φοβία, διαταραχή γενικευμένου άγχους, και φυσιολογικούς μάρτυρες. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΔΠ, με σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα από τα άτομα των άλλων ομάδων, πιστεύουν στην ορθότητα των ερμηνειών που δίνουν.

Επιπλέον, μια σειρά μελετών έχει δείξει, μεταξύ άλλων, ότι αν ένας ασθενής (ή και φυσιολογικό άτομο) θεωρεί ότι τα συμπτώματα άγχους μπορεί να έχουν πιο βλαβερές συνέπειες, σε σωματικό, ψυχολογικό ή/και κοινωνικό επίπεδο, πέρα από την προσωρινή ενόχληση που προκαλούν - πεπιοιθήσεις, το σύνολο των οποίων συγκροτεί το σχήμα "ευαισθησία στο άγχος" (anxiety sensitivity), τότε έχει μεγαλύτερη πιθανότητα να απαντήσει θετικά σε μια βιολογική προκλητή δοκιμασία.

Βεβαίως, η γνωσιακή θεωρία του πανικού δεν απορρίπτει την υπόθεση της ύπαρξης μιας βιολογικής προδιάθεσης. Προτείνει ωστόσο τη δημιουργία ενός πιο σύνθετου ψυχοφυσιολογικού μοντέλου αιτιοπαθογένειας της ΔΠ, το οποίο θα λαμβάνει υπόψη την αλληλεπίδραση μεταξύ: (1) των μεταβολών στις διάφορες φυσιολογικές λειτουργίες, (2) των περιβαλλοντικών σημάτων και (3) της εκτίμησης της κατάστασης αυτής ως επικίνδυνης από το άτομο - εκτίμηση που σχετίζεται με τις προηγούμενες εμπειρίες του ατόμου και τις αντίστοιχες διαδικασίες μάθησης που έχουν εγκατασταθεί.

Συμπεράσματα

Πριν από τη δεκαετία του 1960, οι ασθενείς που σήμερα διαγιγνώσκουμε ως πάσχοντες από ΔΠ και αγοραφοβία πολύ συχνά ελάμβαναν τη διάγνωση της σχιζοφρένειας, εξαιτίας της σοβαρής συμπτωματολογίας και της κοινωνικής έκπτωσης που παρουσίαζαν, και υποβάλλονταν σε θεραπεία με χλωροπρωμαζίνη. Πρώτος ο Klein παρατήρησε ότι η ιμι-

πραμίνη βελτίωνε θεαματικά την κλινική εικόνα τους και συνεπέρανε ότι οι ασθενείς αυτοί έπασχαν από διαφορετικού τύπου διαταραχή. Οι εργασίες οι δικές του, αλλά και πολλών άλλων ερευνητών, συνέβαλαν στην καθιέρωση της ΔΠ ως ξεχωριστής κλινικής οντότητας.

Στη διαφοροποίηση της ΔΠ, αρχικά από άλλες ψυχικές διαταραχές και στη συνέχεια από άλλες αγχώδεις διαταραχές, σημαντικότερο ρόλο έχει διαδραματίσει η εφαρμογή των προκλητών δοκιμασιών. Χωρίς αυτές, είναι αυτονόητο ότι θα ήταν πρακτικά δύσκολο - αν όχι αδύνατον - να μελετήσουμε μια κρίση πανικού την ώρα που λαμβάνει χώρα και υπό ελεγχόμενες συνθήκες.

Επιπλέον, το γεγονός ότι αύξηση του άγχους ή και κρίση πανικού προκαλείται σε ασθενείς με ΔΠ, από διάφορες προκλητές δοκιμασίες (χημικές, φυσιολογικές, ψυχολογικές) με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, φανέρωσε ότι απλουστευμένα γραμμικά μοντέλα τύπου "*αίτιο-αποτέλεσμα*" δεν μπορούν να ερμηνεύσουν ένα πολύπλοκο φαινόμενο, όπως η κρίση πανικού, και οδήγησε τους ερευνητές στη δημιουργία σύμπλοκων μοντέλων αιτιοπαθογένειας της ΔΠ, τα οποία επιχειρούν να απαρτιώσουν τόσο τις βιολογικές όσο και τις ψυχολογικές παραμέτρους του πανικού σε ένα ενιαίο σύνολο.

Εξάλλου, η χρησιμοποίηση των προκλητών δοκιμασιών στην έρευνα για τη ΔΠ συνέβαλε σε σημαντικό βαθμό στην ανακάλυψη και εφαρμογή στην κλινική πράξη νέων θεραπευτικών μεθόδων, που βελτίωσαν σημαντικά την πρόγνωση της διαταραχής αυτής.

Συμπερασματικά, είναι φανερό η σημαντική συμβολή των προκλητών δοκιμασιών:

- (1) στην έρευνα για την αιτιοπαθογένεια της ΔΠ,
- (2) στην προσπάθεια διαφοροποίησής της από άλλες ψυχικές διαταραχές και
- (3) στην ανεύρεση και εφαρμογή στην κλινική πράξη, νέων θεραπευτικών μεθόδων, το οποίο αποτελεί και τον απώτατο στόχο κάθε ερευνητικής προσπάθειας στην Ιατρική.