

# Paniekstoornis: een beknopt overzicht

door R. S. Kahn en H. M. van Praag

## Samenvatting

Paniekstoornis, gekenmerkt door kortdurende aanvallen van hevige angst en begeleidende lichamelijke verschijnselen, komt waarschijnlijk bij meer dan 200.000 Nederlanders voor. De aandoening wordt vaak gecompliceerd door vermijdingsgedrag, agorafobie genoemd. Paniekaanvallen zijn goed te behandelen met antidepressiva, ook in afwezigheid van een depressief toestandbeeld. Vaak blijven deze patiënten echter onbehandeld. De etiologie van de aandoening heeft zowel genetische als psychologische achtergronden. De pathogenese echter, is ondanks intensief onderzoek, nog onduidelijk.

## Inleiding

Paniekstoornis is een ziektebeeld gekenmerkt door plotseling optredende aanvallen van hevige angst, vergezeld van lichamelijke angstverschijnselen, zoals hartkloppingen, kortademigheid, duizeligheid, trillen, transpireren en een licht gevoel in het hoofd. Deze aanvallen duren meestal een tiental minuten, hoewel het voor de patiënt vaak veel langer lijkt. Paniekaanvallen kunnen spontaan optreden (Breier e.a. 1986), en zelfs gedurende (non-REM) slaap (Mellman en Uhde 1989). Het ziektebeeld is eerder onder vele verschillende benamingen eerder beschreven, zoals het 'irritable heart syndrome' (Da Costa 1987), 'effort syndrome' (Lewis 1917), 'neuro-circulatory asthenia' (Cohen e.a. 1951) en 'phobic-anxiety depersonalization syndrome' (Roth 1960). Het 'hyperventilatiesyndroom', in Nederland veel onderzocht, is in veel gevallen identiek aan paniekstoornis (Cowley en Roy-Byrne 1987; Hoes e.a. 1987).

Paniekstoornis komt bij 1,6% van de bevolking voor, en komt twee keer zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen (Regier e.a. 1988). Dit betekent dat waarschijnlijk meer dan 200.000 Nederlanders aan deze aandoening lijden. Patiënten met paniekstoornis maken 13% uit van de patiëntenpopulatie van de huisarts (Katon e.a. 1987) en worden

vaak door medische specialisten gezien, aangezien de patiënt denkt een lichamelijke aandoening te hebben (Ballenger 1988), zoals een hartaandoening (Beitman e.a. 1988).

Panickstoornis begint meestal na het twintigste, maar voor het dertigste levensjaar (Sheehan 1981; Tearnan e.a. 1984; Thyer e.a. 1985) en wordt vaak gecompliceerd door het ontstaan van fobisch vermijdingsgedrag, agorafobie genoemd (Klein 1964; Uhde e.a. 1985; Breier e.a. 1986; Klein en Gorman 1987). Agoraphobia ontstaat wanneer situaties of omstandigheden worden vermeden waar het hebben van een paniekaanval genant is, waar het moeilijk is te 'vluchten', of waar hulp moeilijk te verkrijgen is. Wanneer de patiënt in de eerder genoemde situaties terecht komt krijgt de patiënt vaak een paniekaanval. Zulke aanvallen worden dan situationele paniekaanvallen genoemd om ze te onderscheiden van 'spontane' paniekaanvallen die zonder een stimulus ontstaan (Margraf e.a. 1987). Agorafobie komt bij 2.7-5.8% van de bevolking voor, wederom twee keer zo vaak bij vrouwen als bij mannen (Weissman en Merikangas 1986). Agorafobie met paniekaanvallen heeft een slechtere prognose dan panickstoornis alleen (Buller e.a. 1986; Noyes e.a. 1986).

### Differentiaal diagnose

*Algemene angststoelanden* – In tegenstelling tot panickstoornis, waar de angstverschijnselen periodiek zijn, wordt de algemene angsttoestand gekenmerkt door chronische angst (APA 1988). Hoewel algemene angstverschijnselen vaak tussen de paniekaanvallen door aanwezig is (Breier e.a. 1986), neemt dit meestal de vorm aan van angst voor een volgende paniekaanval of fobische angst (Barlow e.a. 1986). Er zijn aanwijzingen dat de aandoeningen verschillende achtergronden hebben: algemene angststoornis heeft een betere prognose dan panickstoornis (Anderson e.a. 1984) en patiënten met panickstoornis waren ook vaak 'angstige kinderen' (Torgersen 1986). Aan de andere kant is het echter ook mogelijk dat panickstoornis een complicatie is van algemene angststoornis. Dit lijkt waarschijnlijk omdat een syndroom van algemene angstverschijnselen in éénderde van de gevallen voorafgaat aan panickstoornis (Garvey e.a. 1988; Breier e.a. 1986).

*Sociale fobie* – Patiënten met sociaal-fobische verschijnselen lijden aan angst voor en vermindering van situaties waar de patiënt geobserveerd kan worden door anderen. Confrontatie met deze situaties kan bij deze patiënten paniekaanvallen uitlokken. Spontane paniekaanvallen treden bij deze patiënten echter niet op, dit in tegenstelling tot patiënten met panickstoornis (Liebowitz e.a. 1985a; APA 1988). Daarnaast zijn ook agorafobisch en sociaal-fobisch vermijdingsgedrag verschillend (Amies e.a. 1983). Patiënten met sociale fobieën vermijden observatie

en beoordeling door anderen, terwijl het vermijdingsgedrag van de agorafobische patiënt meer algemeen is (Liebowitz e.a. 1985).

*Depressieve toestandsbeelden* – Ongeveer de helft van patiënten met paniekstoornis zal een depressief toestandsbeeld doormaken (Wetzler en Katz 1989). Dit kan niet verklaard worden door de veronderstelling dat de depressie een 'demoralisatiereactie' is op de paniekstoornis, aangezien in één derde van de gevallen de depressie aan de paniekstoornis voorafgaat (Breier e.a. 1986). Betekent dit dat beide ziektebeelden een gemeenschappelijke (biologische) achtergrond hebben (Kendler e.a. 1987)? De boeken zijn hierover allerminst gesloten (zie overzicht: Stein en Uhde 1988). Wel is duidelijk dat co-morbiditeit van beide ziekten een slechtere prognose heeft dan wanneer ze afzonderlijk voorkomen (Van Valkenburg e.a. 1984; Grunhaus 1988; Coryell e.a. 1988).

*Lichamelijke aandoeningen* – Hyperthyreoidie kan zich voordoen met voornamelijk angstverschijnselen. De schildklierfunctie is echter normaal bij patiënten met paniekstoornis (Fishman e.a. 1985; Lesser e.a. 1987; Yeragani e.a. 1987a; Munjack en Palmer 1988; Stein en Uhde 1988). Patiënten met paniekstoornis denken vaak zelf dat een te laag bloedsuiker de oorzaak van hun paniekaanvallen is. Hypoglycaemie lijdt evenwel niet tot paniekaanvallen (Gorman e.a. 1984; Schweitzer e.a. 1986) en de glucosetolerantietest is normaal bij patiënten met paniekstoornis (Uhde e.a. 1984). Hoewel sommige (lichamelijke) verschijnselen van het feochromocytoom lijken op paniekaanvallen, is er geen relatie met paniekstoornis (Starkman e.a. 1985). Ten slotte is gesuggereerd dat mitralis klep prolaps (MVP) vaker zou voorkomen bij patiënten met paniekstoornis. Dit blijkt echter niet het geval te zijn (zie hiervoor de overzichten: Gottlieb 1988; Margrafe e.a. 1988).

*Caffeïnegebruik* – Caffeïne, in hoeveelheden die gelijk zijn aan een gemiddeld dagelijks gebruik, kan paniekaanvallen opwekken bij patiënten met paniekstoornis. Caffeïne in een dosering van 10 mg/kg p.o. (ongeveer gelijk aan 5-6 koppen koffie) lokte paniekaanvallen uit in tweederde van patiënten met paniekstoornis maar niet in normale vrijwilligers (Charney e.a. 1985). Dit suggereert dat deze patiënten overgevoelig zijn voor caffeïne en derhalve aangeraden dienen te worden het gebruik ervan te staken. De meeste patiënten met paniekstoornis hebben hun overgevoeligheid voor koffie trouwens zelf al opgemerkt en het gebruik ervan gereduceerd of gestaakt (Boulenger e.a. 1984; Lee e.a. 1988).

*Alcoholisme* – Alcoholisme komt bij 17-27% voor bij patiënten met paniekstoornis en/of agorafobie (Breier e.a. 1986; Reich en Chaudry 1987), terwijl agorafobie en paniekstoornis bij 44-50% van de alcoholi-

ci werd gevonden (Mullancy en Trippet 1979; Smail e.a. 1984). Sommigen hebben deze bevinding verklaard door te suggereren dat fobische patiënten zichzelf 'behandelen' met alcohol (Quitkin e.a. 1972). Inderdaad heeft alcohol anxiolytische effecten bij deze patiënten (Smail e.a. 1984). Daarnaast bestaat er mogelijk een gemeenschappelijke, genetische achtergrond voor beide aandoeningen, aangezien de meeste studies vonden dat het risico voor alcoholisme vergroot is in eerste-grads familieleden van patiënten met paniekstoornis (Munjack en Moss 1981; Leckman e.a. 1983; Noyes e.a. 1986; maar zie ook Crowe e.a. 1983).

Paniekstoornis en agorafobie moet worden uitgesloten bij alcoholici, aangezien behandeling van paniekaanvallen ertoe kan leiden dat deze patiënten het alcoholgebruik staken (Quitkin e.a. 1972). Daarnaast moet bij patiënten, lijdende aan paniekstoornis of agorafobie, altijd gevraagd worden naar alcoholgebruik, en dient tegen het gebruik ervan te worden gewaarschuwd.

*Hyperventilatiesyndroom* – Het hyperventilatiesyndroom wordt gekenmerkt door hyperventilatie leidend tot respiratoire alkalose en symptomen als duizeligheid, dyspneu, paraesthesien, hartkloppingen en tremores. Het hyperventilatiesyndroom en paniekstoornis hebben derhalve veel overeenkomstige symptomen. Daarnaast vertoont ongeveer de helft van de patiënten met paniekstoornis verschijnselen van chronische hyperventilatie (voor overzicht zie: Cowley en Roy-Byrne 1987). Paniekstoornis is echter een duidelijker en beter omschreven syndroom dat betrouwbaarder te diagnostiseren is dan het hyperventilatiesyndroom (Cowley en Roy-Byrne 1987); de tussenbeoordelaars betrouwbaarheid voor paniekstoornis is hoog, die voor het hyperventilatiesyndroom laag. Angst en/of paniek is de belangrijkste onderscheidende factor tussen de twee toestandsbeelden: aanwezigheid ervan maakt paniekstoornis de meest waarschijnlijke diagnose.

## Behandeling

*Antidepressiva* – Antidepressiva zijn effectief in de behandeling van paniekaanvallen (tabel 1). Tricyclische antidepressiva, zoals imipramine (voor overzicht zie: Liebowitz e.a. 1988), clomipramine (Kahn e.a. 1987; Cassano e.a. 1988; Johnston e.a. 1989); de monoamineoxidaseremmer (MAOR) phenelzine (Sheehan e.a. 1980); en de selectieve serotonine (5hydroxytryptamine, 5HT) opnameremmer fluvoxamine (Den Boer e.a. 1987) zijn alle effectief gebleken, ook zonder aanvullende (gedrags)therapie (Kahn e.a. 1987; Johnston e.a. 1988; Mavissakalian en Perel 1989). Deze antidepressiva reduceren de frequentie en hevigheid van de aanvallen in meer dan 70% der gevallen.

Imipramine is van alle antidepressiva het best onderzocht. Het thera-

Tabel 1: Placebogecontroleerde studies met antidepressiva bij agorafobie en paniekstoornis

Auteurs	Diagnose (n)	Stof	Dosis (max) (mg/dag)	Duur (weken)	Therapeutisch effect
Klein (1964)	PS (13)	IMI PLA	300	5	IMI>PLA
Klein (1967)	PS (19)	IMI PLA	300	6	IMI>PLA
Sheehan e.a. (1980)	PS (57)	IMI FE	150 45	12	FE>IMI>PLA
Zitrin e.a. (1980)	PS (76)	IMI PLA	300	26	IMI>PLA
Marks e.a. (1983)	A (45)	IMI PLA	200	28	IMI=PLA
Zitrin e.a. (1983)	PS (218)	IMI PLA PLA	300	26	IMI>PLA
Telch e.a. (1985)	PS (37)	IMI PLA	300	26	IMI>PLA
Mavissakalian & Michelson (1986)	PS (62)	IMI PLA	200	12	IMI>PLA
Evans e.a. (1986)	PS (13)	IMI PLA	150	6	IMI=PLA
Kahn e.a. (1987)	PS+AA (PS=35) (AA=7)	5HTP CMI PLA	150 150	8	CMI>5HTP>PLA
Johnston e.a. (1988)	A (108)	CMI PLA	300	8	CMI>PLA
Mavissakalian & Perel (1989)	PS (43)	IMI PLA	37.5-192.5 (gemm)	8	IMI>PLA

IMI = imipramine

CLP = chloorpromazine

PLA = placebo

FE = fenelzine

5HTP = 5hydroxytryptofaan

CMI = clomipramine

A = agorafobie met of zonder paniekaanvallen

PS = paniekstoornis met of zonder agorafobie

AA = algemene angststoornis

peutisch effect ervan treedt op na ongeveer 2-3 weken (Licbowitz 1988) en is onafhankelijk van het antidepressieve effect (Zitrin e.a. 1980; Sheehan e.a. 1980; Mavissakalian 1987). Dat wil dus zeggen dat het effectief is ook in patiënten die *niet* depressief zijn. Doseringen van ongeveer 100 mg/dag kunnen voldoende zijn (Aronson 1987; Mavissakalian en Perel 1989), hoewel hogere doseringen in individuele ge-

vallen nodig zijn (Aronson 1987). Er treedt geen gewenning aan het therapeutisch effect op, althans niet het eerste halve jaar (Zitrin e.a. 1983).

Een belangrijke minderheidervaart een verergering van de paniekverschijnselen in het begin van de behandeling met antidepressiva (Aronson 1987; Kahn en Westenberg 1985; Kahn e.a. 1987; Den Boere e.a. 1987; Den Boeren Westenberg 1988; Gorman e.a. 1987) (Voor een biologische verklaring voor dit effect zie onder 'het serotonerge systeem'). Deze initiële verergering kan vermeden worden door met lage doses (10-25 mg/dag) te starten en zeer langzaam te stijgen (25 mg/3 dagen).

Imipramine en clomipramine zijn ook effectief in het verminderen van fobische verschijnselen. De combinatie van imipramine met in vivo exposure is effectiever dan exposure alleen in de behandeling van agorafobie (Telch e.a. 1985; Klein e.a. 1987; Mavissakalian en Michelson 1986) terwijl imipramine ook zonder exposure agorafobische vermijding reduceert (Mavissakalian en Perel 1989). Clomipramine, in doses van 300 mg/dag, verminderde agorafobie eveneens zonder aanvullende (gedrags)therapie (Johnston e.a. 1988).

Behandeling dient ongeveer een half jaar te worden voortgezet. Een terugkeer van de symptomen treedt in ongeveer 15-30% op na staken van de behandeling (overzicht: Ballenger 1986).

*Benzodiazepines* - Hoewel men aanvankelijk veronderstelde dat benzodiazepines niet effectief waren in de behandeling van paniekaanvallen, blijkt het tegendeel waar te zijn. Alprazolam (in doseringen van 2 tot 10 mg/dag) (Chouinard e.a. 1982; Charney 1986; Dunner e.a. 1986; Swinson e.a. 1987; Ballenger e.a. 1988; Munjack e.a. 1989; Uhlenhuth e.a. 1989); diazepam (doseringen van 30-40 mg/dag) (Noyes e.a. 1984; Dunner e.a. 1986); en clonazepam (in een dosering van 2.5 mg/dag) (Tesar e.a. 1987) zijn alle effectief in het reduceren van paniekaanvallen (tabel 2). De doseringen van deze geneesmiddelen zijn aanzienlijk hoger dan gebruikelijk is voor de behandeling van algemene angstverschijnselen en dit verklaart mogelijk hun werkzaamheid in paniekstoornis.

Alprazolam (in Nederland niet verkrijgbaar) is het beste onderzocht van alle benzodiazepines. Hoewel het binnen enkele dagen werkzaam is (Ballenger e.a. 1988), hetgeen aanzienlijk vlugger is dan antidepressiva, is het niet effectiever dan imipramine na vier to acht weken behandeling (Rizley e.a. 1986; Charney e.a. 1986). Het therapeutisch effect van alprazolam, als dat van imipramine, onafhankelijk van het al dan niet tegelijkertijd aanwezig zijn van een depressief toestandsbeeld (Lesser e.a. 1988).

Het is algemeen bekend dat staken van benzodiazepines een onthoudingssyndroom kan opwekken (zie bij voorbeeld Fontaine e.a. 1984). Dit is ook bij de behandeling van paniekaanvallen met benzodiazepi-

Tabel 2: Gecontroleerde studies met benzodiazepines in panickstoornis

Auteurs	Diagnose (n)	Stof	Dosis (gemm) (mg/dag)	Duur (weken)	Therapeutisch effect
Chouinard e.a. (1982)	PS (20)	ALP PLA	2.25	8	ALP>PLA
Noyes e.a. (1984)*	PS (20)	DIA PRO	30 (mediaan) 240 (mediaan)	2	DIA>PRO
Charney e.a. (1986)	PS (74)	ALP IMI TRZ	3.1 141 250	8	ALP=IMI>TRZ
Dunner e.a. (1986)	PS (48)	ALP DIA PLA	4 (max) 44 (max)	6	ALP=DIA>PLA
Rizley e.a. (1986)	PS (44)	ALP IMI	2.8 132.5	12	ALP=IMI
Swinson e.a. (1987)	PS (118)	ALP PLA	10 (max)	8	ALP>PLA
Tesar e.a. (1987)	PS (44)	ALP CLN PLA	5.2 2.4	6	ALP=CLN>PLA
Ballenger e.a. (1988)	PS (526)	ALP PLA	5.7	8	ALP>PLA
Munjack e.a. (1989)	PS (55)	ALP PRO PLA	3.6 184.6	5	ALP>PRO=PLA
Pyke e.a. (1989)*	PS (14)	ALP ADN	3.2 95.5	4	ALP=ADN>PLA
Uhlenhuth e.a. (1989)	PS (81)	ALP ALP IMI PLA	2 6 225	8	ALP <sub>6</sub> =IMI>ALP <sub>2</sub> >PLA

ALP = alprazolam

IMI = imipramine

\* = cross-over

ADN = adinazolam

PLA = placebo

PS = panickstoornis

CLN = clonazepam

PRO = propranolol

DIA = diazepam

TRZ = trazodon

nen een ernstig probleem. Zelfs een langzame vermindering van alprazolam veroorzaakt nog altijd een onthoudingssyndroom in 35% van de patiënten (Pecknold e.a. 1988). Sommigen komen er in het geheel niet vanaf (Fyer e.a. 1987a). Dus, hoewel het snelle effect van alprazolam (of de andere benzodiazepines) een evident voordeel is, lijkt de bruikbaarheid beperkt te worden door het optreden van onthoudingsverschijnselen na staken van het gebruik ervan.

*Andere geneesmiddelen* – De  $\beta$ -adrenerge antagonist, propranolol, is niet effectief in de behandeling van paniekstoornis (Noyes 1984; Munjack e.a. 1989). Carbamazepine bleek evenmin effectief in één placebogecontroleerde studie (Uhde e.a. 1988).

*Niet-farmacologische interventies* – Het is overtuigend aangetoond dat agorafobie behandeld kan worden middels in vivo exposure-technieken (zie b.v. Matthews e.a. 1976; Marks e.a. 1983), waarbij geleidelijk toenemende in vivo exposure effectiever is dan 'flooding' (Emmelkamp 1974; Hafner 1976). Maar, zoals eerder opgemerkt, de combinatie van antidepressiva met in vivo exposure is effectiever dan exposure alléén.

Niet-farmacologische behandeling voor paniekaanvallen is niet goed onderzocht en de resultaten zijn tegenstrijdig. Eén behandelingsstudie vond dat paniekaanvallen verminderen als de agorafobie ook afnam (Marks e.a. 1983), terwijl anderen vonden dat gedragstechnieken alléén niet effectief waren in het reduceren van paniekaanvallen (Klein e.a. 1987). Een open studie vermeldde dat ademhalingstraining een effectieve behandeling was voor paniekaanvallen (Clark e.a. 1985), maar een daaropvolgende gecontroleerde studie kon dit niet bevestigen: de patiënten vonden dat ze bij de behandeling geen baat hadden (Hibbert en Chan 1989).

## **Etiologie en pathogenese**

*Inleiding* – Ondanks de effectiviteit van farmacotherapie ontstaat paniekstoornis niet in een psychologisch vacuüm. Vaak gaan aan het ontstaan van de aandoening belangrijke (negatieve) gebeurtenissen vooraf, zoals het verlies van een 'belangrijke ander' of ziekte (Raskin e.a. 1982; Breier e.a. 1986; Roy-Byrne e.a. 1986; Faravelli e.a. 1985). De etiologie van paniekstoornis lijkt evenwel ook bepaald door genetische factoren. De concordantie voor monozygotische tweelingen is 31% en 0% voor dizygotische tweelingen. Daarnaast komt paniekstoornis vijf keer zo vaak voor bij monozygotische tweelingen als bij dizygotische tweelingen (Torgerson 1983). Paniekstoornis komt ook vaker voor bij familieleden van een patiënt dan bij familieleden van controlepersonen (Crowe e.a. 1983; Noyes e.a. 1986). Eerstegraads familieleden van een patiënt hebben een vijf keer groter risico om paniekstoornis te ontwikkelen dan eerstegraads familieleden van gezonde controlepersonen (Hopper e.a. 1987).

Onderzoek naar de mogelijke pathogenese (het cerebrale substraat dat aan paniekaanvallen ten grondslag ligt (Van Praag en Leijnse 1963)) van paniekstoornis heeft tot vele studies geleid. Twee paradigma's zijn hierbij gehanteerd. In de eerste plaats is het mechanisme onderzocht waarmee bepaalde stoffen paniek induceren bij patiënten. Voorbeel-



Tabel 3: Lactaatstudies in paniekstoornis

Auteurs	Provocatie stof/controlé (dosering)	Diagnose (n)	% Paniekaanvallen		Paniekreactie
			stof	PLA	
Pitts & McClure (1967)	LAC/PLA (0.5 M iv)	PS (14) NP (10)	93 20	0 0	PS>NP
Kelly e.a. (1971)	PLA-LAC (0.5 M iv)	PS (20) MD (10)	80 25	0 0	PS>NP
Rifkin e.a. (1981)	PLA-LAC (0.5 M iv)	PS (9) NP (7)	100 0	0 0	PS>NP
Lapierre e.a. (1984)	LAC/PLA (1.0 M iv)	PS (23) AA (16)	26 13	0 0	PS=AA
Liebowitz e.a. (1984)	PLA-LAC (0.5 M iv)	PS (43) NP (20)	72 0	7 0	PS>NP
Rainey e.a. (1984)	LAC/PLA (1 M iv)	PS (11) NP (10)	91 0	36 30	PS>NP
Ehlers e.a. (1986)	PLA-LAC (1.0 M iv)	PS (10) NP (10)	80 40	10 0	PS=NP
Liebowitz e.a. (1985b)	PLA-LAC (0.5 M iv)	PS (29) SF (15)	48 7	0 0	PS>SF
Cowley e.a. (1986)	PLA-LAC (0.5 M iv)	PS (26) MDP (7)	55 60	4 28	PS=MDP
Cowley e.a. (1987a)	PLA-LAC (0.5 M iv)	PS (20) MD (9) NP (10)	55 11 0	0 0 0	PS>MD=NP
Cowley e.a. (1988)	PLA-LAC (0.5 M iv)	PS (23) AA (10) NP (10)	40 10 10	4 10 0	paniek: PS>AA=NP angst: PS=AA>NP
Gaffney e.a. (1988)	PLA-LAC (0.5 M iv)	PS (10) NP (10)	80 0	0 0	PS>NP
Gorman e.a. (1988)	PLA-LAC (0.5 M iv)	PS (31) NP (7) SF (9)	58 15 44	0 0 0	PS=OA>NP meest patiënten SF
McGrath e.a. (1988)	PLA-LAC (0.5 M iv)	MDP (29) MD (18)	52 6	0 0	MDP>MD

LAC/PLA: lactaatzuur en placebo (dextrose 5%) op verschillende dagen

PLA-LAC: placebo (dextrose 5%) onmiddellijk voorafgaand aan lactaat

PS: paniekstoornis

NP: normale proefpersonen

AA: algemene angststoornis

MD: 'major depression'

MDP: 'major depression' met paniekaanvallen

SF: sociale fobie

den van zulke stoffen zijn lactaatzuur en kooldioxide ( $\text{CO}_2$ ). Ten tweede zijn stoffen gebruikt, selectief voor één bepaald neurotransmitter-systeem. Indien deze stoffen dan gedragseffecten hebben kunnen deze toegeschreven worden aan stimulatie of remming van dat bepaalde neurotransmittersysteem. Voorbeelden zijn selectieve  $\alpha$ -2 adrenerge en serotonerge stoffen.

*Lactaatzuurstudies* – Infusie van 0,5-1 M natrium lactaatzuur induceert paniekaanvallen in 26-100% van de patiënten met paniekstoornis maar slechts in 0-30% van de normale proefpersonen (tabel 3). Deze overgevoeligheid voor lactaat is echter niet specifiek voor patiënten met paniekstoornis. Patiënten met 'major depression' met secundaire paniekaanvallen hebben eenzelfde overgevoeligheid als patiënten met paniekstoornis alléén (Cowley e.a. 1986; McGrath e.a. 1988), terwijl patiënten met 'major depression' zonder paniekaanvallen niet verschillen van normale proefpersonen (Cowley e.a. 1987a; McGrath e.a. 1988). Patiënten met algemene angstverschijnselen, maar zonder paniekaanvallen, zijn eveneens overgevoelig voor de anxiogene effecten van lactaatzuur (Lapierre e.a. 1984; Cowley e.a. 1988). Waarschijnlijk is het angstniveau voorafgaande aan de provocatie de beste predictor voor het krijgen van een paniekaanval en niet de diagnose van de patiënt (Cowley e.a. 1987b; Yeragani e.a. 1987).

Het mechanisme waarmee lactaatzuur een paniekaanval uitlokt is echter niet opgelost. Noradrenerge mechanismen lijken niet waarschijnlijk (Carret e.a. 1986; Liebowitz e.a. 1986) en met metabole alkalose is evenmin een oorzakelijk verband aangetoond (Gorman e.a. 1986; Liebowitz e.a. 1986; Gorman e.a. 1989). De meest recente hypothese stelt dat lactaatzuur paniekaanvallen opwekt doordat het, via omvorming tot  $\text{CO}_2$ , overgevoelige  $\text{CO}_2$ -receptoren stimuleert (Gorman e.a. 1989). Patiënten met paniekstoornis zouden chronisch hyperventileren om hun  $\text{CO}_2$ -bloedspiegels laag te houden (Gorman e.a. 1986). Deze hypothese wordt ondersteund door bevindingen dat  $\text{CO}_2$  paniekaanvallen opwekt bij patiënten met paniekstoornis maar niet bij normale vrijwilligers.

*Kooldioxidestudies* – Lucht waaraan 4-7,5% of  $\text{CO}_2$  is toegevoegd, wekt paniekaanvallen op in patiënten met paniekstoornis maar niet in normale vrijwilligers (voor overzicht zie: Sanderson en Wetzler 1989). Eén enkele ademhaling van 35%  $\text{CO}_2$  heeft hetzelfde effect (Griez e.a. 1985; Fyer e.a. 1987b). Hoewel de percentages in de verschillende studies sterk uiteenlopen, wijzen deze resultaten op een overgevoeligheid voor  $\text{CO}_2$  bij patiënten met paniekstoornis. Maar, evenals bij de lactaatzuurtest, blijft deze overgevoeligheid niet beperkt tot patiënten met paniekstoornis: tweederde van de patiënten met premenstruele stemmingsstoornissen kreeg een paniekaanval na inhalatie van 35%

CO<sub>2</sub> (Harrison e.a. 1989). Mogelijk dat ook psychologische factoren een rol spelen bij (CO<sub>2</sub>-geïnduceerde) paniek. Sanderson e.a. (1989) vonden dat wanneer patiënten de 'illusie' hadden het niveau de CO<sub>2</sub>-concentratie te kunnen bepalen, zij minder vaak met paniek reageerden dan wanneer deze illusie niet aanwezig was.

Hoewel geopperd is dat CO<sub>2</sub> (en lactaatzuur nadat het gemetaboliseerd is tot CO<sub>2</sub>) paniekaanvallen opwekt door stimulatie van overgevoelige CO<sub>2</sub>-centra (Gorman e.a. 1989; Klein en Gorman 1987), is het vooralsnog onduidelijk hoe deze angst dan tot stand komt. Klein en Gorman (1987) hebben voorgesteld dat CO<sub>2</sub> de locus ceruleus (LC), de centrale nucleus van NA-neuronen in de medulla oblongata, stimuleert en zodoende paniekaanvallen opwekt. Deze theorie is aantrekkelijk aangezien hij aansluit op de NA-theorie van paniekaanvallen (zie verder). Aangezien CO<sub>2</sub>-geïnduceerde paniekaanvallen niet leiden tot een stijging in bloedspiegels van de metaboliet van NA, 3 methoxy-4 hydroxy-fenyglycol (MHFG) (Woods e.a. 1988), lijkt deze veronderstelling echter niet waarschijnlijk.

*Het noradrenerge systeem* (tabel 4) – Redmond en Huang (1979) opperden als eersten dat overactiviteit van de LC angst veroorzaakt. Zij baseerden dit op de bevinding dat prikkeling van deze kern angst opwekte in apen (Redmond e.a. 1976). Dit effect werd gezien na elektrische prikkeling en na toediening van yohimbine, een  $\alpha$ -adrenerge antagonist, die doordat het de presynaptische (remmende) receptor inhibeert, noradrenerge functie verhoogt (Redmond en Huang 1979). Deze hypothese leek ondersteund te worden door de bevinding dat yohimbine angst en paniek opwekte bij patiënten met paniekstoornis, maar niet bij normale proefpersonen (Charney e.a. 1987a). Daarnaast stegen MHFG-bloedspiegels meer bij patiënten die met angst en paniek reageren op yohimbine dan bij patiënten en normalen waarbij yohimbine geen angst opwekt (Charney e.a. 1987a). In tegenstelling tot de lactaat-test lijkt deze angstinductie door yohimbine specifiek voor paniekstoornis, aangezien angst en MHFG-spiegels niet stijgen bij patiënten met algemene angststoornissen (Charney e.a. 1989), dwangpatiënten (Rasmussen e.a. 1987) en patiënten met depressieve toestandsbeelden (Heninger e.a. 1988). Clonidine, dat NA-activiteit reduceert door stimulatie van presynaptische  $\alpha$ -2-receptoren, vermindert angst in patiënten met paniekstoornis (Uhc e.a. 1989) en doet MHFG-spiegels meer dalen in dergelijke patiënten dan in normale vrijwilligers (Charney en Heninger 1986a; Nutt 1989). Hoewel deze gegevens suggereren dat de presynaptische  $\alpha$ -2-adrenerge receptorgevoeligheid verhoogd is in paniekstoornis, is dit in strijd met de hypothese dat paniekaanvallen veroorzaakt worden door toegenomen NA-activiteit. Indien paniek veroorzaakt zou worden door verhoogde NA-activiteit zou men namelijk verwachten dat de  $\alpha$ -autoreceptorgevoeligheid ver-

Tabel 4: Noradrenerge functie in paniekstoornis

Auteur	Belasting stof/controlé (dosering)	Diagnose (n)	Paniekaanvallen stof PLA (%) (%)		Andere effecten
Pohl e.a. (1987)	ISO/PLA (20 µg iv)	PS (10) NP (9)	70 22	40 0	MHFG= MHFG=
Charney e.a. (1987)	YOH/PLA (20 mg po)	PS (68) NP (20)	54 5	0 0	MHFG++, BD++ MHFG+, BD+
Charney & He- ninger (1986b)	CLON/PLA (0.15 mg iv)	PS (26) NP (21)	sufheid-		MHFG--, GH=, BD-- MHFG-, GH+, BD-
Nutt (1989)	CLON (1.5 µg/kg iv)	PS (16) NP (16)	angst-		GH+, MHFG--, BD-- GH++, MHFG-, BD-
Uhde e.a. (1989)	CLON/PLA (2 µg/kg iv)	PS (12) NP (10)	angst-		BD- BD-
Woods e.a. (1987)	NAT PA	PS (18) NP (13)	83 0		MHFG=, C=, BD= MHFG=, C=, BD=
Carr e.a. (1986)	Lactate (0.5 M iv)	PS (41) NP (10)	61 0		MHFG- MHFG-
Pohl e.a. (1987)	Lactate/PLA (1 M iv)	PS (10) NP (9)	90 33	40 0	MHFG= MHFG=
Charney e.a. (1985)	Caffeine/PLA (10 mg/kg po)	PS (21) NP (17)	71 0		MHFG=, C+ MHFG=, C+
Woods e.a. (1988)	CO <sub>2</sub> /Lucht (5% 15 min.)	PS (14) NP (11)	57 0	0 0	MHFG=, C=, GH= MHFG=, C=, GH=
PLA:	placebo				GH: groeihormoon
ISO:	isoproterenol				C: cortisol
YOH:	yohimbine				+ stijging
CLON:	clonidine				++ extra grote stijging
NAT PA:	natuurlijke paniekaanval				- daling
MHFG:	3-methoxy-4-hydroxyfenylglycol				-- extra grote daling
BD:	bloeddruk				= geen verandering
					nvt niet van toepassing

laagd is (als primair mechanisme, leidend tot verhoogde beschikbaarheid van NA, of als gevolg van compensatoire verlaagde gevoeligheid, als gevolg van verhoogde aanwezigheid van NA).

Er is echter nog een aantal andere problemen met de NA-paniektheorie. Als paniekaanvallen inderdaad veroorzaakt zouden worden door verhoogde NA-activiteit dan zouden zij gepaard dienen te gaan met stijging van MHFG-bloedspiegels (zoals gevonden is door Charney e.a. 1987a). Dit is echter niet het geval. Isoproterenol, lactaatzuur, cafeïne and CO<sub>2</sub> wekken alle angst en paniek op, zonder een stijging in de MHFG-bloedspiegel te veroorzaken (tabel 4). Spontane paniek-

aanvallen (d.w.z. niet in het laboratorium uitgelokt), leiden evenmin tot hogere MHFG-spiegels (Woods e.a. 1987).

Ten slotte zijn stoffen die NA-activiteit verminderen, zoals clonidine, niet effectief in de behandeling van paniekaanvallen (Hoehn-Saric e.a. 1981; Uhde e.a. 1989). De selectieve NA-opnameremmer, maprotiline, is evenmin effectief in het reduceren van paniekaanvallen (Den Boer en Westenberg 1988).

*Het serotonerge systeem* – Het is bij dieren overtuigend aangetoond dat serotonine (5hydroxytryptamine, 5HT) betrokken is bij angst: vermindering van 5HT-functie reduceert angst in dieren, verhogen ervan veroorzaakt het (voor overzicht zie Kahn e.a. 1988a). Alle drie 5HT-

Tabel 5: Serotonerge behandlingsstudies in paniekstoornis

Auteur	Diagnose (n)	Stoffen	Dosering (mg/dag)	Duur (weken)	Therapeutisch effect
Charney e.a. (1986)	PS (74)	TRZ IMI ALP	250 141 3.1	8	IMI=ALP>TRZ
Evans e.a. (1986)	PS (25)	ZIM IMI PLA	150 150	6	ZIM>IMI=PLA
Kahn e.a. (1987)*	PS (35) AA (7)	5HTP CMI PLA	150(max) 150(max)	8	CMI>5HTP>PLA
Den Boer e.a. (1987)	PS (50)	CMI FLU	150(max) 100(max)	8	CMI=FLU
Den Boer & Westenberg (1988)	PS (44)	FLU MAP	150(max) 150(max)	6	FLU>MAP
Cassano e.a. (1987)	PS (59)	CMI IMI	128 144	10	CMI=IMI**
Johnston e.a. (1988)	A (108)	CMI PLA	83	8	CMI>PLA

\* Bifasisch effect

\*\* CMI eerder effect dan imipramine

5HTP: 5hydroxytryptofaan

IMI: imipramine

TRA: trazodon

FLX: fluoxetine

CMI: clomipramine

FLU: fluvoxamine

ZIM: zimeldine

MAP: maprotiline

PS: paniekstoornis

A: agorafobie met paniekaanvallen

AA: algemene angststoornis

Tabel 6: Serotonerge belastingstudies

Auteur	Belasting stof (dosering)	Diagnose (n)	Panickaantallen stof (%)	PLA (%)	Hormonale effecten
Charney & Heninger (1986a)	TRY (7 gr iv)	PS (23) NP (21)	nvt nvt	nvt nvt	P+ P+
Charney e.a. (1987)	MCFP/PLA (0.1 mg/kg iv)	PS (23) NP (19)	52 32	0 5	C+, P+ C+, P+
Kahn e.a. (1988c)	MCFP/PLA (0.25 mg/kg po)	PS (13) NP (15) MD (17)	45 5 10	0 0 0	C++ C= C=
Tagrum & Marshall (1989)	FEN/PLA (60 mg po)	PS (9) MD (9) NP (9)	66 0 22	0 0 0	C++, P++ C=, P+ C=, P+
Westenberg & Den Boer (1989)	5HTP/PLA (60 mg iv)	PS (7) NP (7)	0 0	0 0	C++ C++

MCFP: m-chlorofenylpiperazine

TRY: tryptofaan

FEN: fenfluramine

5HTP: 5-hydroxytryptofaan

P: prolactin

C: cortisol

PS: paniekstoornis

NP: normale proefpersonen

MD: major depression

=: geen verandering

+: stijging

++: extra grote stijging

receptor subtypes, 5HT<sub>1</sub>, 5HT<sub>2</sub> en 5HT<sub>3</sub>, lijken een rol bij angst te spelen (Kahn e.a. 1989). Recent humaan onderzoek levert aanwijzingen op dat 5HT ook bij de mens betrokken is bij angstregulatie (tabel 5, 6).

m-Chlorofenylpiperazine (MCFP), een metabool van het antidepressivum trazodon, is een 5HT<sub>1</sub>/5HT<sub>2</sub> agonist en vergroot derhalve 5HT-functie. MCFP wekt angst en paniek bij mensen op. Bij intraveneuze toediening (in een dosering van 0.1 mg/kg) wekte het paniek op zowel bij patiënten met paniekstoornis als bij normale vrijwilligers (Charney e.a. 1987b), terwijl wanneer lagere bloedspiegels worden bereikt paniek alléén bij patiënten met paniekstoornis optreedt (Kahn e.a. 1988b). Dit wijst erop dat patiënten met paniekstoornis overgevoelig zijn voor de (gedragseffecten van) MCFP en derhalve overgevoelige 5HT-receptoren hebben (Kahn en Van Praag 1988). Neuro-endocriene gegevens lijken dit te bevestigen: ACTH en cortisol stijgen meer bij patiënten met paniekstoornis dan bij normale vrijwilligers na orale toediening van MCFP in een dosering van 0.25 mg/kg (Kahn e.a. 1988c). Dit in tegenstelling tot depressieve patiënten die een normale neuroendocriene response vertonen (Kahn e.a. 1988c). Orale toediening van 60 mg fenfluramine (een 5HT-agonist), lijkt de 5HT-receptor hypersensitiviteitshypotheses te bevestigen. Fenfluramine induceerde angst en een stijging in cortisol en prolactinespiegels bij (vrou-

welijke) patiënten met paniekstoornis, maar niet bij normale proefpersonen of bij depressieve patiënten (Targum en Marshall 1989). Westenberg en Den Boer (1989) vonden echter, gebruikmakend van 5HTP als belasting voor 5HT-receptoren, geen verschil in hormonale responsiviteit tussen vrouwen met paniekstoornis en normale proefpersonen. 5HTP induceerde geen paniekaanvallen; in tegendeel: patiënten leken minder gevoelig voor de gedragseffecten van 5HTP dan controlepersonen. Aangezien 5HTP postsynaptische 5HT-receptoren stimuleert via presynaptische omzetting tot 5HT (i.t.t. MCFP en fenfluramine, die voor de stimulatie van 5HT-receptoren onafhankelijk zijn van presynaptische metaboleprocessen), zijn de resultaten van Westenberg en Den Boer (1989) moeilijk te vergelijken met de MCFP en fenfluraminestudies.

Indien verhoging van 5HT-activiteit angstverhogend werkt dan zou men verwachten dat behandeling met 5HT-agonisten een verergering van de angst bij patiënten met paniekstoornis veroorzaakt. Dit is inderdaad het geval. Behandelingsstudies met indirecte 5HT-agonisten zoals 5hydroxytryptofaan (5HTP) en clomipramine, vonden een zogenaamd 'bifasisch effect' in patiënten met paniekstoornis, waarbij verbetering volgde op een initiële periode van verergering (Kahn en Westenberg 1985; Kahn e.a. 1987). Eenzelfde bifasisch effect is ook geobserveerd met de selectieve 5HT-opnameremmers, fluvoxamine (Den Boer e.a. 1987) en fluoxetine (Gorman e.a. 1987). De effectiviteit van deze stoffen is verondersteld het gevolg te zijn van geleidelijke vermindering van 5HT-receptorgevoeligheid. Dit zou een aanpassingsmechanisme zijn voor verhoogde beschikbaarheid van 5HT in de synapspleet (Kahn en Van Praag 1988; Kahn e.a. 1988a).

## Conclusie

Meer dan 200.000 Nederlanders lijden waarschijnlijk aan paniekstoornis, een ziekte die door complicaties als agorafobie zeer invaliderend kan zijn. Patiënten met paniekstoornis worden veel vaker door huisartsen en internisten/cardiologen dan door psychiaters gezien en veelal niet als zodanig herkend (Ballenger 1987).

Paniekaanvallen zijn goed te behandelen met antidepressiva, ook al is de patiënt niet depressief. Benzodiazepinen zijn ook effectief, maar het risico op onthoudingsverschijnselen na staken van het gebruik maakt deze middelen tot tweede keus. In vivo exposure, in combinatie met antidepressiva, lijkt de beste behandeling voor agorafobie.

Het is nog onduidelijk hoe de huidige geneesmiddelen werkzaam zijn. De huidige biologische theorieën over paniekstoornis bieden mogelijk een oplossing tot dit vraagstuk, maar ze zijn nog weinig gepolijst. De CO<sub>2</sub>-theorie is niet verbonden met een abnormaliteit in een neurotransmitter systeem; de  $\alpha$ -2-adrenergic disregulatietheorie is niet

bewezen; en de 5HT-theorie is nog onvolledig en voorlopig. Andere systemen zijn in het geheel nog niet onderzocht bij panickstoornis. De rol van gamma-aminoboterzuur bij de pathogenese van panickstoornis is niet bestudeerd, ondanks duidelijke aanwijzingen dat het betrokken is bij angstregulatie (Insel e.a. 1984).

Concluderend, panickstoornis is een veel voorkomende aandoening, die door iedere psychiater en huisarts herkend dient te worden. Hoewel nog slechts weinig over de pathogenese van de aandoening bekend is, een effectieve behandeling is er al wel.

De auteurs danken Philip S. Kahn voor zijn hulp.

### Literatuur

De referentielijst is op aanvraag bij de corresponderende auteur te verkrijgen.

### Summary: Panic disorder: a compendious review

Probably more than 200.000 Dutchmen suffer from panic disorder, characterized by short attacks of severe anxiety and accompanying somatic symptoms. The affection often is complicated by avoiding behaviour called agoraphobia. Panic attacks can be treated very well with antidepressive drugs, whether there is a depressive state or not. However, often these patients remain untreated. The etiology of the affection has a genetic as well as a psychologic background. The pathogenesis, however, is still unclear, despite intensive research.

---

*R.S. Kahn* is als zenuwarts verbonden aan het Department of Psychiatry, Mount Sinai Medical Center/School of Medicine, New York, NY, U.S.A. en *prof. dr. H.M. van Praag* als psychiater aan het Department of Psychiatry, Montefiore Medical Center/Albert Einstein College of Medicine, New York, NY, U.S.A. Correspondentie te richten aan: René S. Kahn, Dept. of Psychiatry, box 1230, Mount Sinai Hospital, 1 Gustave L. Levy Place, New York, NY 10029, U.S.A.

Het artikel werd geaccepteerd voor publikatie op 19-12-'89.