

Paniek: een biologische of psychologische stoornis?

Een kritische literatuurbespreking

door D. Veltman en R. van Dyck

Samenvatting

Met de komst van de DSM-III in 1980 werd binnen de groep angststoornissen Panic Disorder (PD) als nieuw diagnostisch begrip ingevoerd. De rechtvaardiging hiervoor was ontleend aan biologisch-psychiatrisch onderzoeksmateriaal, met name het werk van D.F. Klein. In dit artikel wordt zijn model kritisch getoetst aan de hand van relevante studies. Besproken worden:

- a. de specifieke werkzaamheid van antidepressiva bij paniekangst,
- b. het mogelijke verband tussen paniekangst, separatieangst en agorafobie,
- c. de speurtocht naar een biologische 'marker' voor PD,
- d. genetische factoren bij PD.

In aanvulling daarop worden twee psychologische verklaring modellen voor het ontstaan van paniekangst besproken. Geconcludeerd wordt dat het biologische model in PD volgens Klein een stimulerende invloed op de research heeft gehad, maar niet voldoende door empirische bindingen wordt ondersteund. Biologische aspecten lijken niettemin van groot belang.

Tevens wordt bepleit om meer aandacht aan psychologische mechanismen te besteden.

Inleiding

Het ziektebeeld Panic Disorder (PD), in 1980 geïntroduceerd met de komst van de DSM-III (APA 1980), heeft zich het afgelopen decennium in een buitengewone aandacht van zowel klinici als onderzoekers mogen verheugen. Blijkens recente publikaties, waaronder ook Nederlandse, bestaan er vooralsnog aanzienlijke meningsverschillen over de etiologie en pathogenese. Waar Kahn e.a. (1989) paniekstoornis beschreven als een aandoening met een primair biologische achtergrond, belichtte Van den Hout (1988) het belang van psychologische factoren bij zowel experimenteel geïnduceerde als 'spontane' paniek. Een vergelijkbare discussie werd de afgelopen jaren gevoerd in de kolommen van de Archives of General Psychiatry: de resultaten van farmacotherapie, respectievelijk gedragstherapie bij deze aandoening werden

daarbij als argumenten aangevoerd (Klein e.a. 1987a, 1988b; Lelliot en Marks 1988; Marks e.a. 1989; Klerman e.a. 1989).

De vraag of Panic Disorder wel of niet in hoofdzaak een biologisch bepaalde aandoening is, heeft echter niet alleen therapeutische consequenties; het bestaansrecht van het syndroom PD is eveneens in het geding. Het voornaamste argument om de oude 'anxiety neurosis' onder te verdelen in een acute en een chronische variant (de Generalized Anxiety Disorder, GAD) volgde uit empirische bevindingen uit de biologische psychiatrie die een kwalitatief verschil suggereerden tussen paniekangst en andere vormen van angst. Dit was niet goed verenigbaar met de psychoanalytische angsttheorie, die in de DSM-II (APA 1968) nog zeer invloedrijk was. Uitgangspunt bij de voorgestelde nieuwe classificatie was dat de onderliggende (biologische) hypothesen experimenteel toetsbaar waren (Spitzer en Williams 1980). De introductie van de DSM-III heeft research op dit terrein zeer sterk gestimuleerd. Als gevolg hiervan neemt in de recente DSM-III-R (APA 1987) de Panic Disorder een nog belangrijker plaats in. Anderzijds zijn de laatste jaren in de Europese literatuur een aantal meer psychologisch georiënteerde verklaringen voor het fenomeen paniekaanval geformuleerd, waarin twijfel wordt uitgesproken over een overwegend biologische etiologie. In dit artikel willen wij de voornaamste theoretische overwegingen waarop het DSM-III-concept PD berust, bespreken en nagaan in hoeverre deze door later onderzoek zijn bevestigd. Ook worden enkele alternatieve hypothesen toegelicht. Gezien de omvang van het beschikbare materiaal is hierbij niet gestreefd naar volledigheid. Ten slotte worden enkele consequenties voor een adequate indeling besproken.

Een biologisch model voor paniekangst

De omschrijving van de 'anxiety reaction', respectievelijk 'anxiety neurosis' in eerdere edities van de DSM was sterk psychoanalytisch georiënteerd. De DSM-I-definitie (APA 1952) sloot nauw aan bij Freuds oorspronkelijke beschrijving (1985); in de DSM-II was alleen de verwijzing naar het verouderde concept van de Aktualneurose komen te vervallen. In deze tweede editie werden nog alle syndromen gekenmerkt door 'anxiety... felt or expressed directly OR controlled subconsciously...' als neurosen geclassificeerd, een begrip dat in de DSM-III op de achtergrond is geraakt (Spitzer e.a. 1980; vgl. Hyler en Spitzer 1978; Klerman e.a. 1979). In de DSM-III werd zoals bekend een aparte groep angststoornissen geformeerd; hierin waren de nieuwe syndromen Panic Disorder, met als kernsymptoom het frequent optreden van paniek, en Generalized Anxiety Disorder opgenomen; agorafobie, die met of zonder paniekaanvallen kan voorkomen, is meer verwant met PD dan met de overige fobieën (vgl. Hallam 1978).

De gedachte dat paniekangst principieel verschilt van anticipatie- en chronische angst werd in de jaren zestig uitgewerkt door D.F. Klein (1962, 1964, 1987b). Hij baseerde zijn theorie op de waarneming dat angst als psychiatrisch symptoom wisselend op medicatie reageerde. Benzodiazepines, zeer effectief bij neurotische angst, hadden bij psychotici nauwelijks resultaat, in tegenstelling tot fenothiazines. Bij fobische patiënten beschreef Klein dat paniekangst goed reageerde op behandeling met tricyclische antidepressiva die op chronische angstklachten nauwelijks invloed hadden. Deze resultaten waren noch vanuit het psychoanalytische, noch vanuit het leerpsychologische 'angstmodel' goed verklaarbaar, wat Klein ertoe bracht zijn theorie van de 'pharmacological dissection' te formuleren: paniekangst werd op farmacotherapeutische gronden onderscheiden van anticipatie-angst en chronische spanningsklachten. Dit criterium werd niet in de DSM-III opgenomen, maar speelde wel een belangrijke rol bij het tot stand komen ervan (Spitzer e.a. 1980). Een tweede aanwijzing dat paniekangst biologisch te onderscheiden is, vond Klein in de resultaten van klinische provocatiestudies, met name die waarin lactaat was gebruikt. Intraveneuze toediening van lactaat leidt bij personen met klachten van spontane paniek in de anamnese vaak tot paniekaanvallen; bij normalen is dit zelden het geval (Klein 1987b). Klein stelde eveneens een hypothese op over de oorzaken van de veronderstelde biologische disfunctie die bij PD-patiënten 'spontane' paniekaanvallen kan veroorzaken. Hij onderscheidde bij agorafobici zowel 'vermijgend' als 'hulpzoekend' gedrag, en vergeleek dit laatste met het 'aanklampen' van kinderen met (overmatige) separatieangst. Dergelijk gedrag is volgens Klein niet aangeleerd maar aangeboren en heeft een beschermende functie (nl. tegen de gevolgen van een dreigende verlating door de ouder(s)); bij kinderen met pathologische verlatingsangst (Separation Anxiety Disorder, vgl. DSM-III) en bij PD-patiënten postuleert Klein een overgevoeligheid van dit mechanisme. In overeenstemming hiermee wordt in de DSM-III een voorgeschiedenis van Separation Anxiety Disorder (SAD) als voornaamste predisponerende factor voor het ontstaan van PD genoemd, naast een 'sudden object loss'.

Agorafobie beschouwt Klein als secundair aan Panic Disorder: wie een aantal spontane paniekaanvallen heeft doorgemaakt zal ertoe neigen situaties waarin geen snelle hulp beschikbaar is, zoals warenhuizen, tunnels en dergelijke, te vermijden. Ook de DSM-III beschrijft agorafobie als voornaamste complicatie van PD, naast alcoholabusus en depressies. Analooq hieraan beschouwt Klein anticipatie- en chronische angst eveneens als secundair aan het optreden van paniekaanvallen (Zitrin e.a. 1981). Men kan het model van Klein niet ontzeggen dat het op interessante samenhangen en observaties is gebaseerd. Het vormde het uitgangspunt voor talrijke studies, waarvan we de belangrijkste nu zullen bespreken.

We behandelen achtereenvolgens:

1. de specificiteit van de farmacotherapie voor angst en paniek;
2. agorafobie als complicatie van paniek;
3. de relatie tussen separatieangst of paniekstoornis;
4. de provocatiestudies met lactaat en andere stoffen.

Specificiteit van de farmacotherapie voor angst en paniek

De bevinding dat de paniekangst bij fobische stoornissen goed reageert op behandeling met tricyclische antidepressiva, met name imipramine, is sinds het oorspronkelijke onderzoek van Klein (1962, 1964) meermalen bevestigd (overzicht bij Lydiard en Ballenger 1987). Omgekeerd kan bij depressieve patiënten paniekangst optreden na abrupt staken van antidepressieve medicatie (Gawin en Markoff 1981). De laatste jaren is echter duidelijk geworden dat paniekangst ook behandeld kan worden met tranquillizers, zowel het betrekkelijk nieuwe (in Nederland nog niet geregistreerde) triazolobenzodiazepine alprazolam (b.v. Liebowitz e.a. 1986b) als de oudere preparaten lorazepam (Schweizer e.a. 1988) en diazepam (Noyes e.a. 1984). Ook een placebo kan effectief zijn (Coryell en Noyes 1988). Daarnaast is gebleken dat serotonerge antidepressiva minstens zo doeltreffend zijn als imipramine en mogelijk efficiënter dan de zuivere noradrenalinereuptake-remmer maprotiline (Den Boer 1988). Recent is dan ook geopperd dat de werkzaamheid van imipramine samenhangt met de serotonerge component ervan (Mavissakalian en Perel 1989). Ten slotte zijn er aanwijzingen dat chronische angst ook met antidepressiva behandeld kan worden (Kahn e.a. 1987). De veronderstelde specifieke werking van imipramine bij paniekangst is door deze ontwikkelingen dan ook als achterhaald te beschouwen.

Agorafobie als complicatie van paniek

Reeds Freud had in 1895 beschreven dat agorafobisch vermijdingsgedrag als complicatie bij de angstneurose kan optreden. Terecht stellen Margrafe e.a. (1986a) dat ook Klein en Sheehan hun hypothese dat agorafobie secundair aan het optreden van een of meer spontane paniekaanvallen ontstaat alleen op hun klinische ervaring baseren. Breier e.a. (1986) bevestigden deze waarneming bij een groep van 55 patiënten met de DSM-III-diagnose agorafobie met paniekaanvallen: in 98% van de gevallen ontstonden de agorafobische klachten na de eerste paniekaanval. Vergelijkbare cijfers worden vermeld door Aronson en Logue (1987) en Garvey en Tuason (1984). Deze en soortgelijke gegevens waren aanleiding om in de DSM-III-R agorafobie als aparte categorie grotendeels op te heffen; agorafobisch vermijdingsgedrag werd min of meer gedegradeerd tot complicatie van PD. Epidemiologisch

onderzoek ondersteunt deze zienswijze niet. De resultaten van het uitgebreide Epidemiologic Catchment Area (ECA) onderzoek laten zien dat agorafobie zonder paniekaanvallen frequent voorkomt (Regier e.a. 1984; Myers e.a. 1984; Robins e.a. 1984 en Von Korff e.a. 1987). In de Munich Follow-up Study vonden Wittchen e.a. (1986b; 1988) bij de helft van de agorafobiepatiënten geen paniekaanvallen in de anamnese, evenals Angst e.a. in Zurich (1985). De stelling dat bij goed doorvragen 'altijd' een voorgeschiedenis van paniekaanvallen aan het licht komt bij agorafobiepatiënten (Kahn e.a. 1989) wordt aldus twijfelachtig. Een verklaring voor deze discrepantie is gezocht in enerzijds inadequate diagnostiek bij epidemiologische studies en anderzijds voorselectie van casuïstiek bij klinische studies (Aronson en Logue 1987). Evenmin staat vast dat bij aanwezigheid van zowel agorafobie als paniekaanvallen deze laatste obligaats aan de agorafobie voorafgaan.

In de MFS-studie van Wittchen e.a. was dit bij 75% het geval; onduidelijk is wat het verloop was bij het resterende kwart van de patiënten. In een recent artikel stellen Fava e.a. (1988) dat bij retrospectief onderzoek de patiënt ertoe zal neigen agorafobische klachten te verklaren als reactie op een of meer paniekaanvallen, zodat deze volgorde relatief te vaak wordt gevonden. Deze opvatting vindt enige steun uit een studie van Wittchen e.a. (1989) waaruit bleek dat de test-hertest betrouwbaarheid van het door deze onderzoekers in de MFS-studie gebruikte gestructureerde interview in dit opzicht onbevredigend was. Met gebruikmaking van een interview, gericht op het opsporen van prodromale verschijnselen, stelden Fava e.a. vast dat bij een groep van 20 patiënten met de DSM-III-R diagnose paniekstoornis met agorafobie in 90% (!) fobische vermijding voorafging aan de eerste paniekaanval.

Onderzoek naar prodromale verschijnselen bij de PD is ook door andere auteurs verricht (Aronson en Logue 1987; Cloninger e.a. 1981; Garvey e.a. 1988); zij vonden dat GAD regelmatig aan het uitbreken van PD voorafgaat. Anticipatie- en chronische angst kunnen bij PD dus niet zonder meer als complicaties van paniekaanvallen worden beschouwd.

Separatieangst en paniekstoornis

Over het mogelijke verband tussen sterke separatieangst in de jeugd en het latere optreden van Panic Disorder is relatief weinig bekend. De vergelijking tussen paniekangst bij PD en separatieangst bij kinderen baseerde Klein op eigen waarnemingen; voor de gedachte dat dergelijk gedrag aangeboren is vond hij steun bij dieronderzoek, onder andere de bekende experimenten van Harlow bij jonge rhesusapen, die zich meer hechten aan een stoffen moedersurrogaat dan aan een 'moeder' van ijzerdraad, ook als alleen die laatste de voeding verschaft. Klein behandelde kinderen met schoolfobie, deze 'reïncultuur van separatie-

angst' (Klein 1987b) met imipramine en rapporteerde daarbij een goed resultaat (Gittelman-Klein en Klein 1973). Bij de helft van een groep van 32 patiënten met PD beschreef hij een voorgeschiedenis van SAD (Klein 1964). Andere auteurs noemen een frequentie van circa 20% (Breier e.a. 1986; Aronson en Logue 1987); de laatste auteurs vonden een tweemaal zo hoge (39%) incidentie van Overanxious Disorder. Ook affectieve en dwangmatige beelden kwamen relatief vaak voor, wat een hoge 'trait-angst' als predisponerende factor voor het ontstaan van PD aannemelijk maakt. Echter, Raskin e.a. (1982) vonden geen verschil tussen patiënten met PD of GAD wat betreft separatieangst en/of 'early object loss'. Thyer e.a. (1988), die verschillende fobische patiënten met elkaar vergeleken, troffen evenmin opvallend hoge incidenties van separatieangst aan in de voorgeschiedenis van PD-patiënten. Ook Van der Molen e.a. (1989) vonden dat SAD geen specifieke predisponerende factor voor PD is, maar wel voor psychiatrische aandoeningen in het algemeen.

Al met al lijkt het erop dat de eerdere indrukken gebaseerd op klinische ervaring niet bevestigd worden door meer systematisch onderzoek: separatieangst kan geen voorbode genoemd worden van paniekstoornis.

Eerder werd opgemerkt dat volgens de DSM-III een 'sudden object loss' vaak vooraf gaat aan het uitbreken van PD. Een samenhang met life events wordt onder anderen beschreven door Finlay-Jones en Brown (1981) en Aronson en Logue (1987); dat het hierbij specifiek om objectverlies zou gaan wordt vermeld door Anderson en anderen (1984); Roy-Byrne en anderen (1986a) en Faravelli en Pallanti (1989). Deze inmiddels goed gedocumenteerde bevinding is eigenlijk niet goed te verenigen met het model van Klein, waarin juist de nadruk wordt gelegd op het spontane karakter van althans de eerste paniekaanvallen (Gorman e.a. 1989b).

Provocatiestudies met lactaat; op zoek naar een biologische marker

Experimentele provocatie van angstsymptomen langs farmacologische weg heeft een lange voorgeschiedenis. De opvatting van James en Lange (1922) dat emoties secundair zijn aan fysiologische veranderingen en de kritiek hierop van Cannon (1927; 1931) leidde tot een aantal provocatiestudies met gebruikmaking van adrenaline (o.a. Maranon 1924; Cantril en Hunt 1931; Jersild en Thomas 1931; Landis en Hunt 1932; Lindemann en Finesinger 1940; Basowitz e. a. 1956; Hawkins e.a. 1960). Hoewel in enkele studies bij angstneurotische patiënten een nauwkeurige nabootsing van bekende symptomen werd gerapporteerd (Lindemann en Finesinger 1938; Kraines en Sherman 1940) waren de effecten van adrenaline, toegediend onder uiteenlopende experi-

mentele condities aan zeer wisselend samengestelde groepen proefpersonen, weinig geprononceerd en tamelijk aspecifiek. Als gevolg hiervan werd deze onderzoekslijn na ongeveer 1960 vrijwel geheel verlaten. Het overzichtsartikel dat Breggin in 1964 aan dit onderwerp wijdde, is dan ook nog steeds tamelijk volledig. Als verklaring voor het optreden van een anxiogeen effect van adrenaline noemde hij twee factoren: a. de aangeleerde associatie tussen adrenalin symptomen en de emotie angst, en b. de mate waarin de onderzoeksituatie als bedreigend wordt ervaren.

In oudere beschrijvingen van de angstneurose werd ook inspanningsintolerantie als symptoom vermeld (o.a. Drury 1919); dit werd door Jones en Mellersh (1946) toegeschreven aan de verhoogde serumlactaatpiegels die zij bij deze patiënten hadden gevonden. Hierop voortbordurend gebruiken Pitts en McClure (1967) in een klassiek experiment voor het eerst lactaat als provocatiemiddel. Bij angstneurotische patiënten trad in vergelijking met gezonde controles en met placebo significant vaker heftige angst op. Deze studie is in vergelijkbare opzet een groot aantal malen herhaald met overeenkomstige resultaten (o.a. Bonn e.a. 1971; Kelly e.a. 1971; Gorman e.a. 1981; 1983; 1986; Freedman e.a. 1984; Rainey e.a. 1984; Liebowitz e.a. 1984; 1985a; Carr e.a. 1986). Op grond hiervan wordt lactaatprovocatie door Guttmacher e.a. (1983) als een vrijwel ideaal farmacologisch 'angstmodel' beschouwd. We zagen al eerder dat ook Klein de lactaatexperimenten als een belangrijke empirische steun voor zijn theorie ziet, evenals Sheehan en Sheehan (1982b) voor hun indeling in 'exogene' en 'endogene' angststoornissen. Er is niettemin twijfel uitgesproken door Margraf en anderen (1986b) aan de validiteit van lactaatprovocatie als biologische marker. Een belangrijk kritiekpunt van deze auteurs betrof de heterogene samenstelling van de verschillende lactaatstudies met betrekking tot psychiatrische diagnostiek en uitvoeringsprocedures. Bovendien zijn de criteria voor het optreden van een paniekaanval veelal vaag omschreven. Tot slot moet vermeld worden dat experimenteel geïnduceerde paniek door de proefpersonen nogal eens als verschillend van 'echte' angst wordt ervaren (Kelly e.a. 1971; Bonn e.a. 1971; Carr e.a. 1986). Met een gemiddeld aantal positieve reacties van 56% bij patiënten en met 9% bij controles (berekend over dertien studies tot dan verriicht - Margraf e.a. 1986b) is de specificiteit van lactaat niet voldoende om nauwkeurig onderscheid te kunnen maken tussen beide groepen.

Vergelijkend onderzoek tussen de DSM-III angststoornissen onderling is weinig verricht. Liebowitz e.a. (1985b) vergeleken lactaatprovocatie bij patiënten met paniekstoornis respectievelijk sociale fobie, en vonden vergelijkbare cijfers als genoemd door Margraf e.a. (1986b). Lapierre e.a. (1984) vonden daarentegen geen significante verschillen tussen groepen met respectievelijk PD en GAD. Ondanks bovengenoemde kritiek die de status van lactaatprovocatie toch wel re-

lativeert blijft het feit staan dat patiënten met PD kwetsbaarder zijn voor lactaatprovocatie dan gezonde controles.

Perifere werking van lactaat

Het verwerkingsmechanisme van lactaatprovocatie is tot op heden niet bevredigend opgehelderd. De eerste voorgestelde verklaringen gingen uit van een perifeer mechanisme, zonder rechtstreekse beïnvloeding van het CZS door het gebruikte middel. De hypothese van Pitts en McClure was dat de geïnduceerde metabole alkalose leidt tot een spiegeldaling van vrij calcium en dat deze hypocalciëmie anxiogeen zou werken.

Dit kon echter niet worden bevestigd in een provocatietest met de calciumchelator EDTA (Pitts e.a. 1979).

Grosz en Farmer (1972) onderzochten de mogelijkheid dat lactaat zijn anxiogene werking dankt aan een metabole alkalose door een provocatie met i.v. bicarbonaat uit te voeren bij gezonde proefpersonen en vonden een effect vergelijkbaar met lactaat. Dit experiment is onlangs herhaald bij een groep patiënten met PD door Gorman e.a. (1989a). Lactaat bleek als anxiogene stimulus in lichte mate effectiever te zijn, wat volgens de auteurs de 'alkalose-hypothese' minder waarschijnlijk maakt. Andere 'perifere' mechanismen, zoals hypoglycemie (Gorman e.a. 1984a) en stijging van perifere catecholaminespiegels (Carr 1986), zijn op zichzelf eveneens onvoldoende om paniek te provoceren, zoals naderhand is aangetoond.

Een centraal werkingsmechanisme; de locus coeruleus

Carr en Sheehan (1984) postuleren een overgevoeligheid van het centrale chemoreceptorsysteem als aangrijpingspunt bij lactaatprovocatie. Lactaat wordt uiteindelijk omgezet in bicarbonaat en hieruit kan CO₂ gevormd worden, wat gemakkelijk in het CZS doordringt, weer in bicarbonaat wordt omgezet en aldus een centrale acidose veroorzaakt. Een overgevoelige medullaire pH-receptor zou aldus de werking van lactaat kunnen verklaren. Een probleem is de – weliswaar minder uitgesproken – anxiogene werking van hyperventilatie (Gorman e.a. 1988). Een analoge hypothese, onlangs uitgewerkt door Gorman e.a. (1989b) luidt dat centrale hypercapnie die zou ontstaan bij zowel lactaat- als CO₂-provocatie, anxiogene effecten kan hebben door stimulatie van de centrale CO₂-receptoren en indirect van het centrale noradrenerge systeem, danwel door rechtstreekse prikkeling van de locus coeruleus (LC). De LC vormt in het CZS het voornaamste kerngebied van het noradrenerge systeem en omvat 70% van de noradrenerge neuronen uit het CZS (Hoehn-Saric 1982). In het CZS zijn vier typen noradrenerge receptoren aangetoond: alfa 1- en -2 en beta-1

en-2. Adrenaline bindt zich aan elk van deze receptoren, noradrenaline is een alfa-1-agonist. De alfa-1-receptoren bevinden zich postsynaptisch; alfa-2-receptoren ook presynaptisch en functioneren dan als autoreceptor: noradrenaline remt via de alfa-2-receptoren de eigen afgifte.

Gorman e.a. postuleren een overgevoeligheid van de centrale CO₂-receptor bij PD-patiënten, wat gesteund wordt door de waarneming dat responders bij lactaat- of CO₂-provocatie een versterkte respiratoire respons vertonen (Gorman e.a. 1988), wat andere onderzoekers niet konden vaststellen (Woods e.a. 1988).

Uit dierproeven was al eerder gebleken dat de locus coeruleus een rol speelt bij het ontstaan van 'angstig' gedrag (Redmond 1979). Verbindingen tussen centrale CO₂-receptoren en de LC zijn aangetoond (Aston-Jones e.a. 1986). Elektrische of chemische stimulatie van de LC bij primaten leidt tot gedragsreacties overeenkomend met die welke geobserveerd worden in natuurlijke of experimenteel nagebootste bedreigende situaties; dit gedrag neemt af na voorbehandeling met farmaca die de LC-activiteit remmen zoals benzodiazepines (Charney e.a. 1984). Recent dieronderzoek wijst overigens eerder op een meer globale activerende activiteit en niet op een uitsluitend aan angst gekoppelde functie van de LC. Daarentegen zouden serotonerge en GABA-erge systemen meer direct bij het ontstaan van angst zijn betrokken (overzicht bij Gorman e.a. 1987).

Het centrale of locus coeruleus-model

Bij de mens zijn anxiogene effecten van de alfa-2-agonist yohimbine aangetoond (Charney e.a. 1984; 1985a, b; 1986a, b; 1987). Yohimbine, oraal toegediend, penetreert de bloed-hersenbarrière en stimuleert het centrale noradrenerge systeem door presynaptische blokkade van de alfa-2-autoreceptor, wat onder andere wordt weergegeven door een spiegelstijging van de voornaamste metabooliet van noradrenaline, 3-methoxy-4-hydroxyfenylglycol (MHPG). De serumspiegel van MHPG wordt beschouwd als een redelijke maatstaf voor de centrale NA-turnover (Charney e.a. 1984), hoewel de bijdrage van het CZS aan de hoeveelheid MHPG in het serum niet precies bekend is. De schattingen lopen uiteen van 30 tot 65%. In een tweetal studies (Charney e.a. 1984; 1987) werd na toediening van yohimbine bij een patiëntengroep met PD of agorafobie met paniekaanvallen (A+PA) een significant grotere toename van de subjectieve angstscore, lichamelijke symptomatologie en serum MHPG-spiegel gevonden in vergelijking met gezonde controles of bij gebruik van placebo. Dit effect was nog meer uitgesproken voor de combinatie van yohimbine met de morfine-antagonist naloxon (Charney e.a. 1986a). Clonidine, een alfa-2-receptorantagonist bezit anxiolytische eigenschappen (Nutt 1989) en induceert bij PD-patiënten een sterkere daling van de MHPG-spiegel

dan bij gezonden (Charney e.a. 1986b). Ook dit is in overeenstemming met de locus coeruleus-hypothese; deze vormt derhalve een belangrijke aanvulling op het in de inleiding beschreven model van Klein en verschaft een uitgangspunt voor onderzoek van het neuroanatomisch substraat van paniekangst. Het LC-model is echter niet zonder beperkingen. Niet alle patiënten reageren met paniek op provocatie, sommige controles wel. Paniekaanvallen komen ook voor bij andere psychiatrische aandoeningen, zoals depressies (Barlow e.a. 1985) en bij gezonden (Margraf e.a. 1988; Norton e.a. 1988). Pogingen om responders te typeren op psychometrische, fysiologische en biochemische parameters hebben tot dusver weinig consistente resultaten opgeleverd (Liebowitz e.a. 1986a; Den Boer e.a. 1989). Een ander probleem is het feit dat een aantal onderzoeksresultaten strijdig is met het LC-model (vgl. ook Kahn e.a. 1989). Geslaagde provocatiestudies zijn ook uitgevoerd met de sympathicomimetica isoprotenerol (Rainey e.a. 1984) en noradrenaline (Pyke en Greenberg 1986), die voor zover bekend alleen perifeer werkzaam zijn, zonder rechtstreekse effecten op het CZS. De yohimbine-studies van Charney e.a. hebben bovendien methodologische zwakheden: er was geen dubbelblinde opzet en er werden afwijkende criteria gebruikt voor het optreden van een paniekaanval. Een MHPG-stijging als teken van toegenomen activiteit van het centrale NA-systeem is niet gevonden bij paniekprovocatie met lactaat (Carr e.a. 1986), met CO₂ (Woods e.a. 1988), cafeïne (Charney e.a. 1985a) of exposure in vivo (Woods e.a. 1987). Al deze interventies zijn qua anxiogene effectiviteit met yohimbine vergelijkbaar. Ook is de anxiolytische werking van de 'tegenhanger' clonidine als regel kortdurend (Uhde e.a. 1989); het middel kan zelfs een toename van angstklachten geven (Hoehn-Saric 1982). Van mianserine en buspiron zijn geen anxiogene eigenschappen bekend, hoewel beiden de LC-activiteit doen toenemen (Sanghera e.a. 1983). Ten slotte heeft voorbehandeling met benzodiazepines een remmend effect op provocatie met yohimbine (Charney e.a. 1985b, c). Bij imipramine, erkend klinisch werkzaam bij paniek, is dat niet het geval. Er is dus nog een aantal bevindingen dat moeilijk past binnen het LC-model.

'Nieuwe' biologische parameters en alternatieve verklaringen

Samenvattend kan worden gesteld dat lactaatprovocatie vaker bij patiënten met PD paniek veroorzaakt dan bij controles of bij gebruik van placebo. Het biologische werkingsmechanisme van lactaat is tot dusver niet opgehelderd. De noradrenerge of LC-hypothese, het meest onderzochte verklaringsmodel, bevat nog veel lacunes. Het heeft de afgelopen jaren niet ontbroken aan studies naar andere biologische parameters van PD (overzicht bij o.a. Judd e.a. 1985; Szabadi e.a. 1988).

Enkele daarvan zijn:

- Het hypofyse-bijnierschorssysteem. Sommige auteurs beschreven verhoogde cortisolspiegels bij PD-patiënten (Nesse e.a. 1984; Roy-Byrne e.a. 1986), anderen vonden geen verschillen in vergelijking met gezonden, ook niet bij provocatiestudies (Liebowitz e.a. 1985a; Carr e.a. 1986). De dexamethason-suppressietest (DST) is in de regel niet gestoord bij patiënten met PD (Roy-Byrne e.a. 1985).

- De eveneens 'stress-gevoelige' hormonen STH en prolactine. Onduidelijk is of er tussen PD-patiënten en controle 'baseline'-verschillen bestaan (Nesse e.a. 1984; Charney e.a. 1986b). Bij lactaatprovocatie was er geen verschil in de STH-respons tussen controle en PD-patiënten (Carr e.a. 1986). De laatste auteurs vermelden wel een relatief sterkere stijging van de serumspiegel van prolactine bij PD-patiënten tijdens lactaatprovocatie. Charney e.a. (1986c) vonden bij provocatie met tryptofaan geen verschillen in prolactine-respons tussen PS-patiënten en gezonden, wat volgens de auteurs tegen een disfunctie van het serotonerge systeem bij PD pleit. Alprazolam had geen invloed op de prolactine-respons.

- De catecholaminen, met name adrenaline en noradrenaline. Verhoogde serumspiegels van deze hormonen zijn beschreven bij patiënten met GAD (Mathew e.a. 1981) en PD (Liebowitz e.a. 1983; Cameron e.a. 1984; Nesse e.a. 1984). Dit werd door andere auteurs niet bevestigd (Carr e.a. 1986). Bij lactaatprovocatie vertonen responders vergeleken met nonresponders geen consistente verschillen in catecholaminespiegels.

De veronderstelling dat bij PD-patiënten de catecholaminespiegels chronisch verhoogd zijn, ondervindt enige steun uit andere waarnemingen, zoals de verhoogde thrombocytaire MAO-activiteit bij patiënten met angststoornissen (Gorman e.a. 1985), de verminderde gevoeligheid ('down-regulatie') van perifere beta-receptoren (Nesse e.a. 1984) en de verhoogde incidentie van het mitraalklepprolaps (MVP)-syndroom bij patiënten met PD (Liberthson e.a. 1986). Deze constellatie herinnert aan de 'hyperdynamic beta-adrenergic circulatory state' uit de jaren zestig (Frohlich e.a. 1969).

Niet duidelijk is echter in hoeverre deze (positieve) bevindingen relevant zijn voor het ontstaan van paniekangst. Dit geldt ook voor de overigens intrigerende resultaten bij positron-emissie-tomografie (PET)onderzoek van Reiman e.a. (1986; 1989). Deze auteurs vonden bij een groep PD-patiënten focale afwijkingen in het rechter parahippocampusgebied bij diegenen die eerder positief hadden gereageerd op lactaatprovocatie. Bij non-responders of bij gezonde controles ontbraken die afwijkingen. Dit wijst op de betrokkenheid van het limbisch systeem bij het ontstaan van paniekangst, in overeenstemming met het werk van Gray (o.a. 1982, 1988). Tevens wordt hierdoor het bestaan van subgroepen binnen de populatie PD-patiënten gesuggereerd. Van deze studie zijn nog geen replicaties uitgevoerd.

Erfelijkheidsonderzoek

Een belangrijk gebied voor een biologische benadering van paniek is ten slotte het erfelijkheidsonderzoek. De bijdrage van genetische factoren bij angststoornissen is reeds lang onderkend (b.v. Cohen en White 1951). Reeds voor de introductie van de DSM-III was in enkele familiestudies een risico van circa 15% voor eerstegraads verwanten van angstneurotische patiënten gerapporteerd (overzicht bij Carey en Gottesmann 1981). Crowe e.a. (1983) beschreven een morbiditeitsrisico voor PD van 17% bij eerstegraads verwanten van patiënten met PD. Andere psychiatrische aandoeningen kwamen niet frequenter voor dan bij controles. Noyes e.a. (1986) beschreven eveneens een verhoogd risico voor PD bij verwanten; bij familieleden van agorafobische patiënten kwamen zowel agorafobie als PD en alcoholabusus frequenter voor dan bij controles. Deze laatste auteurs beschouwen op grond hiervan agorafobie als een ernstiger vorm van PD.

Overigens blijkt dat 95% van de agorafobische patiënten uit hun onderzoek ook aan de criteria voor PD voldoen. Noyes e.a. vonden verhoogde incidentie van PD maar geen verhoogde incidentie van GAD bij verwanten van PD-patiënten, evenals Crowe e.a. (1983). Raskin (1982) en Leckman e.a. (1983) konden dit patroon niet bevestigen.

Familiestudies hebben het voor de hand liggende bezwaar dat 'nature' en 'nurture' niet goed te scheiden zijn. Dit nadeel is in principe met adoptiestudie op te vangen. Voor angststoornissen zijn die nog niet verricht, wel bestaat er enig tweelingonderzoek. Slater en Shields (1969) beschreven een concordantie voor de diagnose angststoornis van 41% voor monozygoten en 4% voor dizygoten, vergelijkbaar met de resultaten van Torgersen (1983) in de enige tweelingstudie waarin DSM-III-criteria werden gebruikt. De concordantie voor PD of A+PA was 16% voor monozygoten en 0% voor dizygoten. Voor GAD waren deze cijfers respectievelijk 0 en 5%. Deze gegevens lijken de conclusies van bovengenoemde familiestudies te bevestigen; hierbij dient echter wel enig voorbehoud te worden gemaakt. Allereerst zijn beide studies methodologisch niet boven kritiek verheven: de eerste vanwege de afwijkende diagnostische criteria (ICD voor angstneurose) en een gebrekkige wijze van informatie verzamelen, de tweede omdat de studie niet blind werd uitgevoerd. In de tweede plaats wijst de studie van Slater en Shields alleen op een genetische component bij angststoornissen in het algemeen. Reanalyse van de data uit deze studie liet zien dat acute angststoornissen geen grotere concordantie vertoonden dan de overige (Carey en Gottesmann 1981). Bij de door Torgersen onderzochte populatie was de concordantie voor alle angststoornissen gezamenlijk zelfs 34% voor monozygoten en 17% voor dizygoten, wat statistisch niet meer significant verschilt. Opmerkelijk was dat er geen tweeling bij was met dezelfde DSM-III-diagnose behalve

een DZ-paar met GAD (!). Een opvallend punt in vergelijking met familiestudies is dat daarin het risico voor eerstegraads verwanten aanzienlijk hoger uitvalt dan dat voor DZ in tweelingstudies, wat mogelijk met de gebezigde selectiecriteria samenhangt (Crowe 1988). Samengevat zijn er zeker aanwijzingen dat erfelijke factoren een rol spelen bij het ontstaan van angststoornissen; of dit ook specifiek voor PD geldt is nog onvoldoende aangetoond. Ook is nog onduidelijk op welke wijze overerving plaatsvindt (Crowe 1988) en wat er wordt overgeërfd; tenslotte moet in een genetisch model de afwijkende seksratio verdisconteerd worden.

Psychologische modellen

De laatste jaren is ook meer aandacht besteed aan psychologische verklaringen voor het fenomeen paniekangst. Interessant genoeg zijn het vooral de resultaten van de zo succesvolle angstprovocatiestudies die hiervoor de aanleiding waren (Clark 1986) – Pieters en Joos (1989) spreken zelfs van een boemerangeffect – toen bleek dat bepaalde uitkomsten beter beschreven konden worden vanuit psychologische modellen. Enkele daarvan zijn:

- De verminderde respons bij proefpersonen na herhaalde provocatie. Dit verschijnsel werd al in 1945 beschreven bij de behandeling van angstneurotische patiënten met adrenaline-injecties (Cameron 1945). Bonn e.a. (1971) vermeldde therapeutische effecten van herhaalde lactaatinfusies bij PD, evenals Van den Hout e.a. (1987) bij behandeling van PD-patiënten met CO₂-inhalaties. Dit kan gezien worden als een toepassing van het in de gedragstherapie bekende 'exposure'-principe en wijst op een zekere habituatie, wat voor een biologische marker opmerkelijk is.

- De invloed van omgevingsfactoren: Kelly e.a. (1971) beschreven dat bij een lactaatexperiment enkele proefpersonen niet in paniek waren geraakt '... but for your presence, doctor...'. Het feit dat vrijwel elke farmacologische angstprovocatie wel eens in een of ander laboratorium bij deze of gene paniek heeft veroorzaakt (Gorman 1987) en de wisselende scores op placebo (soms nihil, soms niet-significant verschillende van bij voorbeeld lactaat (Margraf e.a. (1986b)) wijzen eveneens op het belang van zogenaamde specifieke factoren: de experimentele setting, de wijze van informatieverstrekking aan proefpersonen, factoren door Orne (1962) als 'demand characteristics' omschreven. De invloed van omgevingsfactoren op het ontstaan van emoties is in de cognitieve psychologie sinds de experimenten van Schachter (Schachter 1962a, b) een bekend, zij het niet onomstreden, gegeven (Plutchik e.a. 1967; Marshall e.a. 1979; Maslach 1979; Reisenzein 1983). Te onzent hebben Van der Molen e.a. (1986) de invloed van wisselende informatieverstrekking bij lactaatprovocatie aangetoond bij gezonde proefpersonen.

Recent (Sanderson e.a. 1989) is een studie verschenen waarin beschreven wordt dat ook bij een patiëntengroep door manipulatie van cognitieve factoren, in dit geval het al dan niet ter beschikking stellen van een (dummy)schakelaar waarmee de proefpersoon de dosering kon regelen, het anxiogene effect van CO₂-provocatie vrijwel kon worden teniet gedaan.

– De anxiogene werking van provocatiemiddelen met uitsluitend perifere effecten. Zoals eerder werd besproken zijn van noradrenaline, isoprenaline en in mindere mate adrenaline anxiogene eigenschappen beschreven, die niet goed verklaarbaar zijn vanuit een veronderstelde biologische, centraal gelokaliseerde disfunctie bij PD.

In het voorafgaande werd reeds het overzichtsartikel van Breggin (1964) over adrenalineprovocatiestudies genoemd; tot vergelijkbare gevolgtrekkingen kwamen Ackerman en Sachar (1974) in een beschouwing over lactaatexperimenten. Deze auteurs stelden dat lactaat bij angstneurotische patiënten panicogeen is op grond van een geconditioneerde fobische respons op lactaatsymptomen die overeenkomen met lichamelijke verschijnselen tijdens een paniekaanval. Van den Hout (1988) beschreef dit principe als 'interoceptieve fobie'. Volgens Margraf (1986b) ontstaat paniekangst bij lactaatprovocatie door een aangeleerde associatie tussen bepaalde lichamelijke symptomen (die door lactaat worden nagebootst) en acute angst, een proces waarop cognitieve factoren als interpretatie van omgevings'cues', beschikbaarheid van coping-strategieën e.d. van invloed zijn (vgl. Schachter e.a. 1962a; Maslach 1979). In het model van Clark (1986), Beck (1988) en Salkovskis (1988) staan cognitieve factoren zelfs geheel centraal. In deze visie ontstaat paniekangst omdat bepaalde lichamelijke verschijnselen als tachycardie, kortademigheid en duizeligheid door de betrokkene ten onrechte worden geïnterpreteerd als voorboden van bij voorbeeld een hartaanval. De aldus opgeroepen angst versterkt de lichamelijke symptomen waarop via een vicieuze cirkelmechanisme paniek ontstaat. Deze 'catastrofale misinterpretatie' wordt aldus een *sine qua non* voor het optreden van een paniekaanval.

Beide modellen, het leerpsychologische en het cognitieve, doen een aantal voorspellingen waarvan enkele inmiddels empirisch zijn getoetst. De experimenten van de groep van Van den Hout werden reeds genoemd (voor een overzicht zie Van den Hout 1988). Ook een studie van Ehlers e.a. (1985) moet hier worden vermeld. In dit experiment werden proefpersonen misleidend geïnformeerd over hun hartfrequentie, met behulp van een koptelefoon. Het aanbieden van een in frequentie toenemend signaal leidde bij gezonden tot een vertraging van de reële hartfrequentie, bij de patiëntengroep trad echter een stijging op.

Het cognitieve model van Clark wordt gesteund door de bevindingen

gen van Hibbert (1984) die bij patiënten met PD significant vaker ideaties betreffende controleverlies, ziekte en overlijden vond, vergeleken met patiënten met GAD. Clark e.a. (1985) en Beck (1988) beschreven veelbelovende resultaten van cognitieve therapie bij PD. Deze studies hadden als bezwaar dat geen controlegroepen werden gebruikt.

Ook de psychologische modellen hebben beperkingen. In geen van beide wordt een goede verklaring gegeven voor het ontstaan van de eerste paniekaanval(len) of voor het optreden van nachtelijke paniekaanvallen, die zich bij PD niet tijdens REM-slaap lijken voor te doen (Hauri e.a. 1989). De tamelijk specifieke werkzaamheid van antidepressiva bij paniekangst valt evenmin goed in te passen in een psychologisch model (Scott e.a. 1988; Klein 1988a). Sommige onderzoeksresultaten, met name de yohimbine- en clonidinstudies, zijn niet goed 'weg te psychologiseren' (Van den Hout 1988). Ten slotte is het cognitieve model ook bekritiseerd omdat de formulering ervan intuïtief en te weinig exact zou zijn (Seligman 1988).

Terugkerend naar de in de inleiding gesuggereerde stammenstrijd 'somatogeen vs. psychogeen' is het nuttig op te merken dat de hier beschreven psychologische hypothesen en biologische mechanismen elkaar niet uitsluiten (Teasdale 1988). Het recente biologische model van Gorman e.a. (1989) laat expliciet ruimte voor psychologische factoren. De controverse lijkt zich dan ook toe te splitsen op het belang van de relatieve bijdragen in een psychobiologisch model (Teasdale 1988).

PD in theorie en praktijk

Tot zover het overzicht van onderzoeksmateriaal, relevant voor de in de inleiding gestelde vraag of PD al dan niet een overwegend biologisch bepaalde aandoening is. Alvorens te trachten deze vraag te beantwoorden dient erop gewezen te worden dat sommige auteurs zich aan de etiologie van PD weinig gelegen laten liggen; zij huldigen de opvatting dat Panic Disorder een zinvol klinisch begrip is, los van een biologische ideologie (b.v. DiNardo 1989). Inderdaad blijkt de DSM-III een beter diagnostisch instrument dan zijn voorganger (Spitzer e.a. 1979); de over het algemeen bevredigende 'interrater reliability' geldt ook voor diagnostiek van de DSM-III(-R) angststoornissen met uitzondering van GAD (DiNardo e.a. 1983, Wittchen e.a. 1986a). Anderen vinden de praktische toepasbaarheid van de DSM-classificatie meer beperkt. Aronson e.a. (1988) constateren dat de diagnostische criteria voor PD 'were decided by committee rather than being empirically derived' en niet afzonderlijk op hun bruikbaarheid zijn getest. Marks (1987a) bekritiseert de DSM-III-R-formulering van PD omdat onvoldoende onderscheid gemaakt kan worden tussen situatieve en spontane paniek. Paniekangst is volgens Marks een ubiquitair symptoom bij fobieën; het concept PD beschouwt hij als te vaag (Marks 1987b).

De mate van overlap tussen de verschillende angststoornissen is inderdaad groot. Zo vonden Breier e.a. (1986) dat bij een groep van zestig patiënten met A+PA 80% ook voldeed aan de criteria voor GAD. Soortgelijke cijfers worden vermeld door Barlow e.a. (1985) en Aronson e.a. (1987). Omgekeerd komen bij andere angststoornissen dan PD frequent paniekaanvallen voor; Barlow e.a. (1985) noemen een percentage van 83. Een extreem voorbeeld wordt ten slotte gegeven door Sheehan e.a. (1982a), die vonden dat elke patiënt uit een groep van honderd nieuwe aanmeldingen voldeed aan de criteria voor ten minste zes diagnoses uit de DSM-III-groepen angststoornissen en somatoforme stoornissen; bij 70% konden zelfs tien of meer diagnoses worden gesteld. Een ander bezwaar tegen de bruikbaarheid van DSM-III is dat de definiëring van PD ten koste van GAD heeft plaatsgevonden: GAD is een 'schimmige restcategorie' geworden (Tyrer 1984). In de DSM-III-R zijn de criteria voor GAD dan ook aangescherpt, overigens zonder dat de diagnostische betrouwbaarheid van GAD werd vergroot (DiNardo 1989).

Conclusies en nabeschuiving

Het in het voorafgaande besproken onderzoekmateriaal dat relevant is voor de status van PD als biologisch bepaalde aandoening laat de volgende conclusies toe:

1. Het argument van de specifieke werking van tricyclische antidepressiva bij paniekangst kan niet langer als geldig worden beschouwd.
2. De opvatting dat agorafobie uitsluitend ontstaat als complicatie van Panic Disorder wordt gesteund door klinische maar niet door epidemiologische studies. Zolang dit verschil niet bevredigend is verklaard, lijkt het voorbarig om agorafobie als aparte categorie te schrappen.
3. Een specifiek verband tussen Separation Disorder en het latere optreden van PD is niet overtuigend aangetoond.
4. Genetische factoren zijn van belang voor het ontstaan van angststoornissen; aanwijzingen dat PD in dit opzicht een aparte positie inneemt, zijn tot dusver niet voldoende duidelijk.
5. Het is onaannemelijk dat het ontstaan van paniekangst terug te voeren is op uitsluitend een biologische disfunctie en evenmin op uitsluitend psychologische mechanismen. Er is geen specifieke biologische 'marker' voor PD aangetoond, wel zijn er aanwijzingen dat bij een deel van de patiënten met PD biologische factoren een rol spelen bij het ontstaan.

Samengevat is de empirische steun voor het concept PD als biologisch bepaalde aandoening, tien jaar na de introductie in de DSM-III, nog steeds onvoldoende overtuigend. Het is de verdienste van de DSM dat

de aandacht is gevestigd op het belang van biologische factoren bij het ontstaan van angststoornissen en de rol van het symptoom paniek-angst. De voorgestelde indeling vertegenwoordigt daarbij een compromis, in dit geval met een duidelijke biologische 'stempel' waarop, zoals gebleken is, af te dingen valt. Sommige Britse auteurs zijn dan ook van mening dat het onderscheid tussen de verschillende 'anxiety states' hooguit graadueel is (overzicht bij Roth 1988), waarbij PD een ernstiger variant van dezelfde angststoornis vertegenwoordigt (Snaith 1984). Het spreekt hierbij vanzelf dat er geen principieel bezwaar is om PD en GAD onder een noemer te brengen als PD etiologisch niet wesenlijk van GAD verschilt. Of in de DSM-IV, die in 1995 wordt verwacht, het hoofdstuk angststoornissen ingrijpend zal worden gewijzigd, is nog onbekend; enkele detailveranderingen zijn al voorgesteld (Thyer e.a. 1988). Drastische veranderingen zijn op zichzelf minder wenselijk omdat lange-termijnresearch daardoor wordt bemoeilijkt. Als de DSM-IV een adequate weerspiegeling gaat vormen van recent relevant onderzoeksmateriaal, zoals het streven is (Spitzer e.a. 1988), lijkt een verschuiving naar een meer psychologische c.q. geïntegreerde beschrijving van de angststoornis aan de orde.

Literatuur*

- Ackerman, S., en E. Sachar (1974), The lactate theory of anxiety: a review and re-evaluation. *Psychosomatic Medicine* 36, 69-81.
- Angst, J., en A. Dobler-Mikola (1985), The Zurich study. V. Anxiety and phobia in young adults. *European Archives of Psychiatric and Neurological Sciences* 235, 171-178.
- Aronson, T.A., en C.M. Logue (1987), On the longitudinal course of panic disorder: developmental history and predictors of phobic complications. *Comprehensive Psychiatry* 28, 344-355.
- Boer, J.A. den (1988), Effect of a serotonin and noradrenaline uptake inhibitor in panic disorders; a double blind comparative study with fluvoxamine and maprotiline. In: *Serotonergic mechanisms in anxiety disorders*. Dissertatie, Utrecht 1988, 133-150.
- Breggin, P.R. (1964), The psychophysiology of anxiety. *Journal of Nervous and Mental Disorders* 139, 559-568.
- Breier, A., D.S. Charney en G.R. Heninger (1986), Agoraphobia with panic attacks. *Archives of General Psychiatry* 43, 1029-1036.
- Cameron, D.E. (1945), Adrenalin administration in persistent anxiety states. *American Journal for Medical Science* 210, 281-288.
- Cannon, W.B. (1927), The James-Lange theories of emotions: a critical examination and an alternative theory. *American Journal of Psychology* 39, 106-124.
- Carey, G., en I.I. Gottesman (1981). In: D.F. Klein en J. Rabkin (red.), *Anxiety: new research and changing concepts*. Raven Press New York, 117-137.
- Carr, D.B., en D.V. Sheehan (1984), Panic anxiety: a new biological model. *Journal of Clinical Psychiatry* 45, 323-330.
- Carr, D.B., D.V. Sheehan, O.S. Surman, J.H. Coleman, D.J. Greenblatt, G.R.

- Heninger, K.J., Jones, P.H., Levine en W.D. Watkins (1986), Neuroendocrine correlates of lactate-induced anxiety and their response to chronic alprazolam therapy. *American Journal of Psychiatry* 143, 483-494.
- Charney, D.S., en G.R. Heninger (1984), Noradrenergic function in panic anxiety. *Archives of General Psychiatry* 41, 751-763.
- Charney, D.S., S.W. Woods, W.K. Goodman en G.R. Heninger (1987), Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks. *American Journal of Psychiatry* 144, 1030-1036.
- Clark, D.M. (1986), A cognitive approach to panic. *Behavior Research and Therapy* 24, 461-470.
- Coryell, W., en R. Noyes (1988), Placebo response in panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 145, 1138-1140.
- Crowe, R.R., R. Noyes, D.L. Pauls en D. Slymen (1983), A family study of panic disorder. *Archives of General Psychiatry* 40, 1065-1069.
- DiNardo, P.A., G.T. O'Brien en D.H. Barlow (1983), Reliability of DSM-III anxiety disorders using a new structured interview. *Archives of General Psychiatry* 40, 1070-1074.
- Ehlers, A., J. Margraf, W.T. Roth en N. Birbaumer (1985), *Received heart rate changes and hyperventilation as anxiety triggers in panic patients*. Voordracht gehouden op 15e congres European Association Behavior Therapy, München.
- Faravelli, C., en S. Pallanti (1989), Recent life events and panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 146, 622-626.
- Fava, G.A., S. Grandi en R. Canestrari (1988), Prodromal symptoms in panic disorder with agoraphobia. *American Journal of Psychiatry* 145, 1564-1567.
- Freud, S. (1895), Über die Berechtigung, von der Neurasthenie einen bestimmten Symptomencomplex als 'Angstneurose' abzutrennen. *Neurologisches Zentralblatt* 14, 50-66.
- Gittelman-Klein, R., en D.F. Klein (1973), School phobia: diagnostic considerations in the light of imipramine effects. *Journal of Nervous and Mental Disorders* 156, 199-215.
- Gorman, J.M., J. Askanazi, M.R. Liebowitz, A.J. Fyer, J. Stein, J. Kinney en D.F. Klein (1984 b), Response tot hyperventilation in a group of patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 141, 857-861.
- Gorman, J.M. (1987), Panic disorders. In: D.F. Klein (red.), *Modern problems of psychopharmacology*. Karger, Basel 22, 36-90.
- Gorman, J.M., M.R. Fyer, R. Goetz, J. Askanazi, M.R. Liebowitz, A.J. Fyer, J. Kinney en D.F. Klein (1988), Ventilatory physiology of patients with panic disorder. *Archives of General Psychiatry* 45, 31-39.
- Gorman, J.M., D. Battista, R.R. Goetz, D.J. Dillon, M.R. Liebowitz, A.J. Fyer, J.P. Kahn, D. Sandberg en D.F. Klein (1989 a), A comparison of sodium bicarbonate and sodium lactate infusion in the induction of panic attacks. *Archives of General Psychiatry* 46, 145-150.
- Gorman, J.M., M.R. Liebowitz, A.J. Fyer en J. Stein (1989 b), A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 146, 148-161.
- Gray, J.A. (1982), In: *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system*. Oxford University Press.
- Grosz, H., en B. Farmer (1972), Pitts' en McClure's lactate study revisited. *British Journal of Psychiatry* 120, 415-418.

- Guttmacher, L.B., D.L. Murphy en T.R. Insel (1983), Pharmacologic models of anxiety. *Comprehensive Psychiatry* 24, 312-326.
- Hibbert, G.A. (1984), Ideational components of anxiety: their origin and content. *British Journal of Psychiatry* 144, 618-624.
- Hout, M. van den (1988), De experimentele psychopathologie van paniek. *Tijdschrift voor Directieve therapie en hypnose* 8, 163-187.
- James, W., en C.G. Lange (1922). In: *The emotions*. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland.
- Jones, M., en V. Mellersh (1946), A comparison of the exercise response in anxiety states and normal controls. *Psychosomatic Medicine* 8, 180-187.
- Kahn, R.S., W. Cahn en H.M. van Praag (1989), Pathogenese van paniekstoornis. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 133, 498-501.
- Kelly, D. N. Mitchell-Heggs en D. Sherman (1971), Anxiety and the effects of sodium lactate assessed clinically and physiologically. *British Journal of Psychiatry* 119, 129-141.
- Klein, D.F., en M. Fink (1962), Psychiatric reaction patterns to imipramine. *American Journal of Psychiatry* 119, 432-438.
- Klein, D.F. (1987 b), Anxiety reconceptualized. In: D.F. Klein (red.), *Anxiety. Modern problems of pharmacopsychiatry* 22, 1-35, Karger, Basel.
- Korff, M. von, W.W. Eaton en P. Reyl (1987), The epidemiology of panic attacks and panic disorder. *American Journal of Epidemiology* 122, 970-981.
- Lapierre, Y.D., V.J. Knott en R. Gray (1984), Psychophysiological correlates of sodium lactate. *Psychopharmacology Bulletin* 20, 50-57.
- Leckman, J.F., M.M. Weissman, K.R. Merikangas, D.L. Pauls en A. Prushoff (1983), Panic disorder and major depression. *Archives of General Psychiatry* 40, 1055-1060.
- Liberthson, R., D.V. Sheehan, M.E. King en A.E. Weyman (1986), The prevalence of mitral valvular prolapse in patients with panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 143, 511-515.
- Liebowitz, M.R., A.J. Fyer, J.M. Gorman, D. Dillon, I.L. Appleby, G. Levy, S. Anderson, M. Levitt, M. Palij, S.O. Davies, D.F. Klein (1984), Lactate provocation of panic attacks I. Clinical and behavioral findings. *Archives of General Psychiatry* 41, 764-770.
- Liebowitz, M.R., A.J. Fyer, J.M. Gorman, M. Levitt, D. Dillon, G. Levy, I.L. Appleby, S. Anderson, M. Palij, S. Davies, D.F. Klein (1985 a), Lactate provocation of panic attacks II. Biochemical and behavioral findings. *Archives of General Psychiatry* 42.
- Liebowitz, M.R., A.J. Fyer, J.M. Gorman, D. Dillon, S. Davies, J.M. Stein, B.S. Cohen, D.F. Klein (1985 b), Specificity of lactate infusions in social phobia versus panic disorders. *American Journal of Psychiatry* 142, 947-950.
- Lindemann, E., en J.E. Finesinger (1938), The effect of adrenalin and mecholyl in states of anxiety in psychoneurotic patients. *American Journal of Psychiatry* 95, 353-370.
- Maranon, G. (1924), Contribution à l'étude de l'action emotive de l'adrenaline. *Revue Française de l'Endocrinologie* 2, 301-324.
- Margraf, J., A. Ehlers en W.T. Roth (1986 b), Sodium lactate infusions: a review and critique. *Psychosomatic Medicine* 48, 23-51.
- Nesse, R.M., O.G. Cameron, J.A. Buda, D.S. McCann en M.J. Huber-Smith (1984), Adrenergic function in patients with panic anxiety. *Archives of General Psychiatry* 41, 771-776.

- Pitts, F.N., en J.M. McClure (1967), Lactate metabolism in anxiety neurosis. *New England Journal of Medicine* 277, 1329-1336.
- Pyke, R.E., en S. Greenberg (1986), Norepinephrine challenges in panic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 6, 279-285.
- Raskin, M., H.V.S. Pecke, W. Dickman en H. Pinsker (1982), Panic and generalized anxiety disorders. *Archives of General Psychiatry* 39, 687-689.
- Redmond, D.E. (1979), New and old evidence for the involvement of a brain norepinephrine system in anxiety. In: W.E. Fann, I. Karacan en A.D. Pokorny (red.), *Phenomenology and treatment of anxiety*. Spectrum, New York, 153-203.
- Reiman, E.M., M.E. Raichle, F.K. Butler, P. Herscovitch, P. Fox en J. Perlmutter (1986), The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *American Journal of Psychiatry* 143, 469-477.
- Sanderson, W.C., R.M. Rapee en D.H. Barlow (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.
- Schachter, S., en J.E. Singer (1962), Cognitive, social and physiological determinants of emotional state. *Psychological Review* 69, 379-399.
- Schweizer, E., I. Fox, G. Case en K. Rickels (1988), Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder. *Psychopharmacology Bulletin* 24, 224-227.
- Sheehan, D.V., en K.H. Sheehan (1982 a), The Classification of Anxiety and Hysterical States I. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2, 235-244.
- Sheehan, D.V., en K.H. Sheehan (1982 a), The Classification of Anxiety and Hysterical States II. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2, 386-393.
- Slater, E., en J. Shields (1969), Genetical aspects of anxiety. In: M.H. Lader (red.), *Studies of anxiety. British Journal of Psychiatry spec. publ.* 3, 62-71.
- Torgersen, S. (1983), Genetic factors in anxiety disorders. *Archives of General Psychiatry* 40, 1085-1089.
- Uhde, T.W., M.B. Stein, B.J. Vittone, L.J. Siever, J.-P. Boulenger, E. Klein en T.A. Mellman (1989), Behavioral and physiologic effects of short-term and long-term administration of clonidine in panic disorder. *Archives of General Psychiatry* 46, 170-177.
- Wittchen, H.-U. (1986 b), Epidemiology of panic attacks and panic disorders. In: I. Hand en H.-U. Wittchen (red.), *Panic and phobias*. Springer Berlin Heidelberg, 18-28.
- Wittchen, H.-U. (1988), Natural course and spontaneous remissions of untreated anxiety disorders: results of the Munich follow-up study. In: *Panic and phobias* 2. Springer Berlin Heidelberg, 3-17.
- Woods, S.W., D.S. Charney, W.K. Goodman en G.R. Heninger (1988), Carbon-dioxide induced anxiety: behavioral, physiologic, and biochemical effects of carbon dioxide in patients with panic disorders and healthy subjects. *Archives of General Psychiatry* 45, 43-52.

* In deze lijst worden slechts de belangrijkste referenties genoemd. Een volledige literatuurlijst is verkrijgbaar bij de auteurs.

Summary: Panic: a biological or psychological disorder?

The DSM-III introduced Panic Disorder as a new diagnostic concept among the

anxiety disorders. The justification for this was derived from data from biological psychiatry, especially the work of Donald Klein. In this article his model is critically reviewed. The following topics are discussed:

- a. the presumed specific activity of antidepressives in panic disorder,
- b. the possible relation between panic, separation anxiety and agoraphobia,
- c. the search for a biological 'marker' for PD,
- d. genetic factors and PD.

In addition, two psychological models for the genetics of panic attacks are discussed. It is concluded that Klein's biological model has greatly stimulated research, but recent empirical data offer insufficient support for this specific model, although biological mechanisms seem important. In the conceptualization of panic anxiety more attention for psychological mechanisms is advocated.

D. Veltman is psychiater en prof. dr. R. van Dyck is hoogleraar ambulante en sociale psychiatrie bij de vakgroep psychiatrie van de Vrije Universiteit te Amsterdam, tevens verbonden aan de polikliniek van het Psychiatrisch Centrum Amsterdam, Valeriusplein 9, 1075 BG Amsterdam.

Het artikel werd geaccepteerd voor publikatie op 28-3-'90.