

# Disturbo di panico e uso di sostanze: significato clinico e dinamiche psicopatologiche

*Panic disorder and substance use: clinical significance and psychopathological dynamics*

I. Maremmani<sup>1,2,3</sup>, M. Pacini<sup>1,3</sup>, A. Romano<sup>1,3</sup>, D. Popovic<sup>1</sup>, A.G.I. Maremmani<sup>2</sup>, J. Deltito<sup>4,3</sup>, G. Perugi<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Unità Doppia Diagnosi "Vincent P. Dole", Policlinico Universitario "Santa Chiara", Dipartimento di Psichiatria NFB, Università di Pisa; <sup>2</sup> AU-CNS, Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche a fini Sociali, Pietrasanta, Lucca; <sup>3</sup> Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio", Pisa; <sup>4</sup> Department of Psychiatry and Behavioural Science, New York Medical College, Valhalla, New York, USA

## Key words

Panic Disorder • Substance Abuse • Addiction • Bipolar Disorder

## Summary

### Objective

*A link between panic disorder and substance use is established on epidemiological grounds, but it has not been ascertained whether panic disorder is primitive or substance-induced. Aim of this paper is to test different hypotheses of the relationship between the two disorders, on the basis of literature findings.*

### Methods

*Authors reviewed the body of research focusing on the neurobiology of panic disorder, established its plausible connection with the neurochemistry of substance abuse (alcohol, cannabis, opiates, ecstasy, and cocaine), and controlled for the consistency of findings as related to comorbidity patterns, the self-medication hypothesis and evidence of substance-induced panic disorder subtypes.*

### Results

*Authors found no definite evidence to support the assumption that possibly anxiogenic substances may induce panic disorder without any previous disposition to it. Moreover, the density*

*of subjects with panic disorder may increase in populations of people with substance abuse according to shared proneness factors. As regards self-medication, some subjects may resort to anxiolytic substances to manage the cognitive symptoms of panic, that is phobia, which may favour the onset of addiction through intense and regular use. However, once addiction has developed, the original self-medication dynamics appear not to make any difference in terms of course of addiction, prognosis, or therapeutic response. A different view might be that a common genetic or acquired factor may favour the onset of both substance abuse and panic disorder, independently of one another. The bipolar spectrum as such may be one likely link.*

### Conclusions

*On therapeutic grounds, it is unlikely that antipanic drugs can be sought-after as a means to treat substance abuse, even if a history of self-medication is ascertained. On the other hand, compounds with a cannabinoid or opiate mechanism of action, with no abuse liability, may be regarded as promising agents against panic attacks and agoraphobia.*

## Introduzione

Il disturbo di panico è un disturbo altamente interferente, nei suoi momenti di criticità, con la vita dei pazienti e fortemente invalidante in rapporto allo svilupparsi di pensieri e comportamenti condizionanti. I pensieri consistono in preoccupazioni relative alla possibilità di avere nuovi attacchi, alla presenza di una malattia fisica non riconosciuta,

## Corrispondenza

prof. Icro Maremmani, Unità di Doppia Diagnosi "Vincent P. Dole", Policlinico Universitario "Santa Chiara", Dipartimento di Psichiatria NFB, Università di Pisa, via Roma 67, 56100 Pisa, Italy • Tel. 0584 790073 • Fax 0584 72081 • E-mail: maremman@med.unipi.it

che come tale progredirà in senso sfavorevole. Le condotte consistono nel progressivo evitamento di tutte quelle circostanze che si associano all'idea dell'attacco, si pensa possano provarli, o che lasciano sguarniti, intrappolati o indifesi in caso di attacco.

Data la diffusione delle sostanze voluttuarie, non è raro che l'esordio del disturbo di panico sia anticipato, o concomiti, con il consumo di sostanze che, per loro natura farmacologica, possono provocarlo. All'opposto, una persona può associare l'uso di una sostanza al miglioramento dei propri sintomi, inclusa la preoccupazione che i sintomi stessi si ripresentino, ovvero la "paura di avere paura". Secondo l'ipotesi autoterapica delle tossicodipendenze <sup>1</sup>, una delle vie per la costruzione di un consumo abituale di sostanze psicoattive sarebbe proprio l'azione anti-panico anti-agorafobica delle stesse, perpetuata a prezzo di una intossicazione cronica ed allo sviluppo di un vero e proprio quadro di *addiction*, in alcuni casi.

Il legame tra disturbo di panico e uso di sostanze potrebbe, almeno per una parte dei soggetti, e analogamente con quanto è stato osservato per la fobia sociale <sup>2</sup>, essere collegato all'uso di sostanze tramite un legame comune con un substrato unico predisponente. Le sindromi bipolari, frequentemente in comorbidità con il disturbo di panico, o precedute in età adolescenziale da un disturbo di panico, aumentano infatti la probabilità di uso di sostanze per una via "sintonica" che passa attraverso l'impulsività e la gratificazione, piuttosto che non per un meccanismo autoterapico <sup>3 4</sup>.

Secondo questa visione, la tipologia delle sostanze d'abuso dovrebbe essere variabile, e quindi non necessariamente limitata alle sostanze con azione ansiolitica. In alcuni casi, invece, i soggetti si orientano secondo le proprie esigenze edoniche, e persistono nel consumo di una sostanza ad azione panicogena, combinandola con un'altra antagonista (tipicamente cocaina-eroina, cocaina-benzodiazepine, cocaina-alcol).

L'accertamento di questi meccanismi non è semplice, poiché la stima stessa della prevalenza del disturbo di panico tra gli abusatori di sostanze richiederebbe una condizione *drug-free* da monitorare oltre la risoluzione dell'intossicazione cronica. Di fatto, nel caso ad esempio dei soggetti eroinomani, la necessità di impostare una terapia anticraving mantiene i soggetti in stato di stimolazione oppioidergica, prima utilizzando oppiacei

da strada tossici quale l'eroina e poi terapeutici quali il metadone o la buprenorfina: una parte dei casi di panico e di agorafobia si osservano quindi soltanto quando la suddetta terapia è ridotta o sospesa.

### *Basi neurobiologiche del disturbo da panico e relazioni con la neurobiologia delle sostanze di abuso*

Le basi neurofisiologiche degli attacchi di panico e del disturbo di panico sono oggetto di ricerca, sia sul piano dell'anatomia funzionale che su quello dei sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti, il cui numero è cresciuto nel corso degli anni parallelamente ai dettagli biomolecolari <sup>5</sup>. I centri "inferiori" sarebbero coinvolti nella soglia ansiogena non condizionata, mentre quelli superiori nell'elaborazione cognitiva della paura, e quindi nei fenomeni di ansia anticipatoria, di agorafobia e di ipocondria e nelle condotte di evitamento. Tale distinzione corrisponderebbe al piano clinico, in cui attacchi di panico ed evitamento agorafobico non necessariamente sono associati, e non mostrano sempre la stessa sensibilità al trattamento e lo stesso decorso. Le interazioni tra nucleo dorsale del rafe con la sostanza grigia periduttale, e il locus coeruleus, mediate da vie serotoninergiche e dal recettore 5HT<sub>2A/C</sub>, sembrano svolgere un ruolo chiave nella genesi degli stati di allarme spontaneo, con le conseguenti modificazioni neuroendocrine e neurovegetative tramite il midollo e l'ipotalamo <sup>6</sup>. Il locus coeruleus, con le sue molteplici proiezioni noradrenergiche mediate da recettori alfa e beta, e lo stesso nucleo dorsale del rafe, con proiezioni 5HT<sub>2A</sub>, trasportano le stesse informazioni che entrerebbero in un circuito più complesso, comprendente la corteccia del cingolo e prefrontale mediale e l'amigdala e mediatori peptidici <sup>6</sup>. Il sistema GABA-ergico svolgerebbe in maniera diffusa un ruolo inibitorio nei riguardi dell'attivazione dei circuiti dell'ansia, in particolare a livello "superiore", coerentemente con quanto accade tra soggetti per il controllo dei pensieri legati all'ansia, e delle limitazioni conseguenti, e delle crisi condizionate, piuttosto che di quelle spontanee <sup>7</sup>.

Il sistema oppiaceo è anch'esso influente sui circuiti dell'ansia panica, attraverso almeno due sottotipi recettoriali, mentre l'enkefalina (agonista delta) è un mediatore riconosciuto (insieme alla 5HT) del tratto di circuito terminante sull'amigdala e originante dal nucleo dorsale del rafe <sup>8</sup>.

Il sistema cannabinoide è in via di caratterizzazione rispetto all'economia generale dei vari circuiti, ma è possibile affermare che cannabinoidi esogeni diversi hanno effetto diverso sui livelli di ansia<sup>9</sup>.

La vulnerabilità alle crisi di panico e il controllo dell'ansia "superiore" dipendono dallo stato metabolico dei sistemi coinvolti, cosicché nei consumatori abituali di sostanze psicoattive non è possibile ragionare nei termini di una corrispondenza tra tipo di sostanza ed effetto sul panico, se non si fa riferimento allo stato metabolico dei sistemi influenzati dalla sostanza. Due sono i possibili meccanismi che spiegano l'insorgenza del panico nei consumatori abituali. Il primo meccanismo può essere ascrivibile ad un deficit metabolico ossia ad una *down regulation recettoriale*, su base neurotossica, che difficilmente regredisce. Il secondo è correlato alla tolleranza acquisita, all'astinenza e quindi spiegabile come "rimbalzo metabolico" (*rebound*) o come *up-regulation recettoriale*. Nei consumatori di cocaina, ad esempio, è documentata la possibilità di attacchi di panico in fase di intossicazione (per un eccesso di mediatori panicogeni) e dopo la sospensione (presumibilmente per una condizione transitoria di *up-regulation recettoriale*, pur in condizioni di relativo deficit metabolico degli stessi mediatori). Nel caso degli oppiacei, effetti antipánico possono essere legati ad una condizione di stimolazione dei recettori  $\mu$ . La complessità metabolico-recettoriale presente nelle intossicazioni croniche da morfino-simili si associa a crisi ansiose con presenza o meno della elaborazione cognitiva di queste come accade negli attacchi di panico. Nei consumatori di sostanze ad azione GABA-ergica, come nell'utilizzo degli oppiacei, si può innescare una dinamica a scopo autoterapico per il controllo dell'ansia associata agli attacchi di panico. Infine, l'esposizione a sostanze neurotossiche selettive per i neuroni 5HT-ergici potrebbe essere la causa di alterazioni metaboliche permanenti. Queste alterazioni sono alla base di quadri clinici dove l'ansia associata al panico è indotta e si trova sottoforma di un disturbo d'ansia con caratteristiche atipiche, associata spesso ad altre sfere psicopatologiche.

### Attacchi di panico ed uso di sostanze

Saranno di seguito esposti i dati relativi alle principali sostanze d'abuso e/o tossicomaniogene, allo scopo di fornire un raccordo tra le conoscenze

neurobiologiche, l'epidemiologia e il significato clinico dell'associazione tra disturbo di panico, agorafobia e uso di sostanze psicotrope.

### Panico e alcool

La revisione degli studi epidemiologici sulla prevalenza del panico e dell'agorafobia negli alcolisti<sup>10</sup> fornisce una sinossi delle correlazioni epidemiologiche. La prevalenza *lifetime* dell'abuso alcolico nei soggetti con disturbo di panico e agorafobia è variabile: 6<sup>11</sup>, 21<sup>12</sup> e 28%<sup>13</sup>; 9<sup>11</sup> e 17%<sup>14</sup>, rispettivamente. I tassi di prevalenza del disturbo di panico primario negli alcolisti (mediamente 6%) risultano tipicamente superiori a quelli della popolazione generale (1-4%), mentre i tassi di agorafobia primaria (mediamente 6%) sono più vicini ai valori della popolazione generale (4-6%)<sup>15</sup>.

Nei soggetti alcolisti la prevalenza di disturbo di panico a genesi chiaramente indipendente è maggiore rispetto alla popolazione sana<sup>16</sup>, mentre non risultano differenze nella prevalenza di agorafobia. Negli alcolisti con disturbo di panico, la capacità del lattato di indurre attacchi di panico è ridotta rispetto ai soggetti di controllo con solo disturbo di panico<sup>17</sup>. In soggetti sani, l'assunzione di alcool rispetto ad una bevanda placebo (in cieco) produce una riduzione dei livelli d'ansia prima e dopo uno stimolo panicogeno (CO<sub>2</sub>), anche se la frequenza degli attacchi di panico sperimentati dai due gruppi non è nettamente diversa<sup>18</sup>.

La frequenza di consumo di alcol associato al disturbo di panico riguarda maggiormente il sesso maschile<sup>19</sup>: ciò è stato interpretato come dovuto alle diverse esigenze legate allo stile di vita e alle richieste ambientali e produttive, per cui i ruoli femminili tollerano livelli maggiori di adattamento agorafobico.

### Panico e cannabis

È documentata un'associazione tra diagnosi lifetime di dipendenza da cannabis e storia di attacchi di panico, che iniziano ad un'età minore (19 vs. 27-28 anni)<sup>20</sup>. In un campione di neozelandesi l'effetto psichico spiacevole più comune è l'ansia critica o l'attacco di panico<sup>21</sup>. La composizione del derivato della cannabis è teoricamente un fattore cruciale nel determinare il potenziale ansiogeno della droga: il  $\Delta 9$ -THC ha effetto ansiogeno in volontari sani<sup>22</sup>, mentre il cannabidiolo è risultato ansiolitico sempre in volontari sani<sup>23</sup>. Perciò, le miscele ad alto indice di Federmann (alto rapporto

THC/cannabidiolo) hanno un maggiore potenziale ansiogeno, mentre quelle a basso indice possono essere ragionevolmente anche oggetto di uso ansiolitico da parte dei consumatori.

In un campione statunitense l'andamento dei livelli d'ansia di "stato" negli utilizzatori di cannabis non appare invece correlato al consumo<sup>24</sup>, mentre si rileva un'associazione con la diagnosi di agorafobia. D'altra parte, l'agorafobia potrebbe rappresentare la reazione cognitiva ai fenomeni dissociativi e dispercettivi acuti o persistenti negli utilizzatori di cannabis<sup>25</sup>.

Considerato isolatamente, l'evento "attacco di panico" non rappresenta per il consumatore di cannabis un freno alla prosecuzione del consumo o alla ripetizione dell'esperienza. Da un lato, è vero che chi non ripete l'esperienza spesso ha avuto effetti spiacevoli, tra cui l'ansia critica: è però vero che questo tipo di esperienze sono rappresentate anche tra i soggetti che hanno poi proseguito l'uso. Il vero filo conduttore del consumo di cannabis sarebbe piuttosto il peso degli effetti piacevoli, minore in chi non prosegue l'uso<sup>26,27</sup>.

Non è ancora stabilito se il disturbo di panico cronologicamente secondario al consumo di cannabis sia un'entità autonoma sul piano fisiopatologico. È invece provato che questa forma clinica di panico risponde alla terapia con paroxetina 40 mg/die<sup>28</sup>: tale dato non permette comunque di trarre conclusioni, data l'esistenza di correlazioni tra sistema cannabinoide e serotonergico e l'ipotesi che la stimolazione cannabinoide possa indurre alterazioni stabili mediante un effetto di sensibilizzazione (*kindling*).

### **Panico e oppiacei**

Ansia critica con sintomi somatici sono registrati in studi di farmacovigilanza su buprenorfina e tramadolo, ma verosimilmente attribuibili ad uno squilibrio acuto della tolleranza agli oppiacei in soggetti assuefatti a livelli medio-elevati<sup>29,30</sup>.

Episodi di panico non attribuibili a fenomeni astinenziali sono documentati in soggetti non tossicomani a seguito di assunzione di antagonisti oppiacei<sup>31,32</sup> e oppiacei con attività k-agonista<sup>33</sup> o vicadine (*a codeine-based painkiller*). Una prova con il naloxone su pazienti con attacchi di panico ha fornito invece esito negativo<sup>34</sup>, suggerendo l'eterogeneità tra interferenza con il sistema mu-agonista, legata a fenomeni simil-astinenziali, e fenomeni psicopatologici quali psicosi e ansia

critica, legati anche o prevalentemente alla mediazione di altri tipi recettoriali.

La prevalenza del disturbo di panico indipendente negli abusatori e dipendenti da oppiacei è del 2%<sup>35</sup>. L'incremento nel tempo della prevalenza degli attacchi di panico da 1 a 6-13% nei pazienti in mantenimento metadonico sarebbe almeno in parte attribuibile all'incremento di uso di cocaina<sup>36</sup>. In un gruppo di 9279 soggetti che ricevono prescrizioni di preparati contenenti oppiacei, in 282 soggetti che ne riferiscono uso regolare si riscontra un'associazione con i disturbi psichiatrici quali depressione, distimia, DAG e DP e abuso di alcol e altre sostanze<sup>37</sup>. Il fenomeno riguarda soggetti senza dolore altamente interferente, per i quali invece è l'intensità del dolore la ragione più probabile del ricorso regolare agli oppiacei.

Nei soggetti tolleranti agli oppioidi la diagnosi differenziale dell'ansia critica si pone tra squilibrio oppioide acuto, disturbo di panico, intossicazione da altre sostanze.

### **Attacchi di panico vs. astinenza da oppiacei**

In entrambi i casi la persona sperimenta sintomi soggettivamente urgenti e allarmanti, e ricerca in maniera concitata un pronto sollievo. Solitamente, lo spavento relativo all'esperienza di panico è riferito ad una generica sensazione di morte imminente o rischio imminente di un malore esplosivo e incontrollabile. Diversamente, il processo dell'astinenza è dal cervello riconosciuto come tale, un oggetto identificato rispetto al quale il paziente ricerca rimedi specifici (l'oppiaceo o una sostanza sostitutiva). Tuttavia, è possibile che gli attacchi di panico inizino in epoca posteriore alla dipendenza, e che, per una forma di condizionamento cognitivo e di riflesso, il cervello inneschi le reazioni somatiche e comportamentali tipiche dell'astinenza anche dietro stimoli di diversa natura, complicando la diagnosi differenziale. Peraltro, la variabilità soggettiva dell'astinenza agli oppiacei evidenziata durante procedure di detossificazione rapida può essere riferibile anche al meccanismo del panico, che aumenta in maniera fittizia la gravità dell'astinenza per il sovrapporsi di uno stato d'allarme "centrale"<sup>38-40</sup>. La risposta agli oppiacei non è d'aiuto, poiché sia l'astinenza che il panico traggono beneficio dalla stimolazione oppioidea acuta.

Sono indicativi di astinenza da oppiacei il dolore crampiforme, la diarrea (e non pseudo-diarrea),

la congestione delle mucose nasali con rinorrea, i brividi. Un fenomeno di dubbia interpretazione risulterà inoltre chiaramente di matrice ansiosa, piuttosto che astinenziale, se si risolve spontaneamente dopo una fase iperacuta (attacco), lasciando uno stato postcritico di astenia e sonnolenza. La sindrome d'astinenza ha un decorso gradualmente crescente nel corso delle ore, e pur potendo fluttuare nell'intensità dei sintomi, tiene il soggetto vigile e in stato di tensione.

Nei soggetti trattati con dosi efficaci e stabili di oppiacei, al di sopra dei livelli di tolleranza acquisita durante le pratiche tossicomane, l'insorgenza di disturbo di panico è improbabile, al punto che alcuni casi di pregresso disturbo risultano apparentemente in remissione durante la fase di mantenimento della terapia metadonica. In questi casi il disturbo può invece riemergere durante il disimpegno, in base ad una generica diatesi ansiosa: soggetti con storia di uso di eroina, per quanto stabilizzati mediante metadone, risultano più sensibili dei controlli all'aumento acuto della noradrenalina sinaptica (ottenuto mediante yohimbina)<sup>41</sup>. Per agevolare la distinzione, è utile ridurre gradualmente la copertura oppiacee: sintomi d'ansia critica riferiti dopo riduzioni del dosaggio in corso inferiori al 25%, nei pazienti stabilizzati, sono indicativi di un disturbo d'ansia latente piuttosto che di uno scompenso oppioide legato alla tolleranza acquisita.

### *Disturbo di panico e stimolanti*

#### *Ecstasy*

La possibilità dell'MDMA e di altre amfetamine di scatenare un singolo attacco di panico e un disturbo di panico persistente in condizioni *drug-free* è documentata da numerosi case-report: tale casistica però non è idonea a dimostrare la relazione causale che non emerge in maniera inequivocabile<sup>42 43</sup>. Il razionale per attendersi un patogeno rispetto al disturbo di panico è il potenziale neurotossico specifico per i neuroni serotoninergici<sup>44</sup>. In uno studio sono state distinte due popolazioni di consumatori di MDMA, di cui una, caratterizzata da consumo intensivo e combinazione con l'alcol, aveva una maggiore prevalenza di disturbi psichiatrici esorditi in epoca posteriore all'inizio del consumo. Gli altri soggetti, tra cui si concentravano i consumatori di oppiacei-MDMA, avevano invece una prevalenza significativamente minore<sup>45</sup>. In un altro rilievo<sup>46</sup> l'uso

combinato di MDMA e cocaina, rispetto all'uso di MDMA in generale, si associa a una prevalenza decisamente più alta di disturbi psichiatrici in epoca seguente (30,7% vs. 7,7%, media del campione 13,5%). Nonostante la suggestione che vi sia un effetto patogeno diretto dell'MDMA, quando in alte dosi e specialmente se combinata a ulteriori agenti neurotossici, la spiegazione potrebbe essere anche legata ad un legame tra consumo di MDMA a dosi elevate e poliabuso di stimolanti/alcol e maggiore vulnerabilità psichiatrica, che si tradurrebbe autonomamente in disturbi psichiatrici ad un'età posteriore a quella in cui si verifica l'incontro con le sostanze. Peraltro, tra gli uomini consumatori di MDMA i livelli elevati di consumo correlano con un maggiore prevalenza di disturbi preesistenti<sup>42</sup>.

#### *Cocaina*

In soggetti che riferiscono attacchi di panico, l'uso di cocaina è un fattore significativo per la frequenza degli attacchi<sup>47</sup>. L'anamnesi di attacchi di panico non sembra influenzare l'uso di cocaina, né l'uso di cocaina sembra essere un correlato anamnestico specifico degli attacchi di panico<sup>48 49</sup>. In soggetti alcolisti, l'uso di cocaina correla con il disturbo di panico piuttosto che non con gli attacchi isolati, ma la sua prevalenza non è significativamente diversa rispetto agli alcolisti senza panico<sup>50</sup>. Durante il trattamento metadonico di soggetti eroinomani, l'uso di cocaina aumenta l'incidenza di attacchi di panico, altrimenti infrequenti<sup>36</sup>. Attacchi di panico possono svilupparsi anche dopo la cessazione dell'uso di cocaina, probabilmente sulla base di una dimostrata disregolazione del sistema noradrenergico, che attraversa un periodo di ipersensibilità dopo la desensibilizzazione da cocaina<sup>51</sup>. Il panico insorto dopo l'uso di cocaina può avere un decorso autonomo, e persistere a lungo termine dopo la cessazione del consumo<sup>52 53</sup>. A livello terapeutico l'efficacia della desimipramina, utile nell'astinenza da cocaina, a basse dosi (25 mg/die) è stata dimostrata anche nel trattamento del disturbo di panico, con e senza agorafobia, insorto dopo o durante il consumo di cocaina<sup>54</sup>. La desimipramina è tuttavia efficace nel disturbo di panico, dopo un'iniziale esacerbazione dell'ansia, anche nei pazienti non abusatori. Peraltro, la sequenza cronologica non implica che il panico insorto dopo consumo di cocaina sia un'entità biologica fondamentale diversa, potendo la cocaina essere semplicemente un fattore scatenante.

## Fisiopatologia dell'abuso di sostanze nel disturbo da panico

In una popolazione di 399 studenti di college, distinti in base all'anamnesi di attacchi di panico, un'anamnesi positiva è correlata con una maggior prevalenza di uso di sedativi, stimolanti anfetaminici, oppiacei e sostanze atipiche, mentre la prevalenza di uso di cocaina, alcol, tabacco e allucinogeni è la stessa<sup>55</sup>. Alla ricerca di una correlazione di tipo "autoterapico" tra depressione e attacchi di panico, gli autori evidenziano come tale ipotesi sia supportata soltanto per i depressi con anamnesi di attacchi di panico, e in maniera generica rispetto alle sostanze utilizzate.

In un campione dello studio HARP si esamina la tipologia di sostanze utilizzate da soggetti con ansia cronologicamente precedente o posteriore rispetto all'esordio dell'uso delle stesse sostanze<sup>56</sup>: non si evince una correlazione tra primarietà/secondarietà dell'ansia e tipo di sostanze utilizzate, senza alcuna evidenza quindi a favore di un meccanismo di automedicazione.

In un gruppo di alcolisti, con e senza sintomi di panico, l'abuso combinato di oppiacei e depressori del SNC si associa ad un'anamnesi di attacchi di panico ma non di disturbo di panico, mentre non risulta che la presenza di sintomi di panico condizioni l'uso di cocaina e marijuana, anche se gli utilizzatori di cocaina tendono a presentare piuttosto disturbo di panico che non attacchi semplici<sup>50</sup>. Dall'indagine sui soggetti ricoverati per grave dipendenza da benzodiazepine, il disturbo di panico è rilevato soltanto nel 13% dei soggetti, mentre la totalità consuma almeno un'altra sostanza psicoattiva, e l'83% è affetto da un'altra forma di abuso-dipendenza<sup>57</sup>.

Kalterndal e Realini forniscono una visione esauriente del rapporto tra disturbo di panico e profilo di consumo di sostanze psicoattive: nel loro campione, che comprende un 40% di abusatori di sostanze, la gravità del disturbo di panico si associa all'uso di un maggior numero di sostanze, e non alla tipologia delle stesse. La ricostruzione cronologica colloca l'esordio disturbo di panico come successivo nella maggioranza dei casi (63% vs. 23% precedente vs. 14% contemporaneo), e questa distribuzione è la stessa indipendentemente dal tipo di sostanza abusata<sup>58</sup>.

In uno studio su un campione nordamericano di 13993 soggetti, la prevalenza di disturbi d'ansia si associa ad una storia e/o attualità di uso di stimo-

lanti, cocaina e allucinogeni, indipendentemente dalle variabili sociodemografiche, mentre soltanto in un sottocampione omogeneo per nazionalità (USA) si registra l'associazione tra disturbi d'ansia e uso di oppiacei<sup>59</sup>.

In una popolazione non clinica, i soggetti che riportano pregressi episodi di panico hanno una maggiore prevalenza di uso di sedativi, ma non di altre classi di sostanze. L'uso di sedativi però non correla con parametri di gravità degli attacchi di panico<sup>60</sup>.

Complessivamente, i dati non rafforzano l'ipotesi autoterapica, almeno rispetto alla componente "acuta" del panico. Peraltro, il rapporto con le sostanze d'abuso risponde in genere ad un modello di "pronto uso", nel quale la correzione del sintomo temuto o indesiderabile segue rapidamente l'assunzione della sostanza. L'uso autoterapico in un'ottica preventiva è clinicamente improbabile, così come è improbabile che il legame autoterapico si stabilisca mediante il ricorso alle sostanze durante gli attacchi di panico. Invece, è possibile concepire un meccanismo autoterapico rispetto alla componente di evitamento che si sviluppa intorno agli attacchi di panico, ovvero l'agorafobia. Così emerge sul piano epidemiologico per la cannabis e l'alcol<sup>11 24</sup> e sul piano sperimentale per l'alcol<sup>18</sup>.

I dati riguardanti le associazioni tra le diverse condizioni non sono tuttavia idonei a pensare ad un'associazione causale diretta tra effetti delle sostanze e disturbo di panico. Tali rilievi potrebbero semplicemente indicare che la predisposizione agli attacchi di panico e la predisposizione all'uso di sostanze, almeno in un tipo biologico, rappresentano espressioni di un medesimo substrato. L'anello di congiunzione, e più vicino all'elemento essenziale di tale substrato, sembra essere di tipo affettivo e corrispondente a quell'insieme di espressioni di disregolazione dell'umore comprese nel concetto di spettro bipolare<sup>3 61</sup>. I disturbi dello spettro bipolare sono frequentemente in comorbidità sia con le sindromi di panico-agorafobia, sia con l'abuso di sostanze, e gli stessi disturbi d'ansia ad esordio precoce possono essere considerati precursori di futuri episodi (ipo)maniacali<sup>17 62</sup>. Le dinamiche autoterapiche, così come per altri disturbi d'ansia<sup>2</sup>, potrebbero essere mediate da elementi clinici o del substrato biologico dello spettro bipolare<sup>61</sup>.

## Conclusioni

L'associazione tra disturbo di panico e uso di sostanze è epidemiologicamente rilevante. L'ipotesi che l'uso di sostanze potenzialmente ansiogene incrementi il disturbo di panico è difficile da comprovare, poiché potrebbe trattarsi di un effetto favorente in soggetti predisposti, e concentrati, per un fattore di predisposizione comune, tra gli abusatori di sostanze. Per quanto concerne l'uso autoterapico, è possibile che per alcuni soggetti la componente cognitiva del disturbo di panico induca un frequente ricorso alle sostanze ad azione antiagorafobica, come l'alcol o gli oppiacei, in chi già li ha assunti. La dinamica autoterapica, pur favorendo l'instaurarsi della tossicomania mediante l'intensificazione dell'uso, non ne diviene un connotato differenziale: in altre parole, i tossicomani con storia di autoterapia del panico non hanno una forma di tossicomania che si risolve con il trattamento efficace del disturbo di panico. È auspicabile che il potenziale antipánico di alcune classi di sostanze, quali gli oppiacei e i cannabinoidi, motivi la sperimentazione e l'impiego di derivati sicuri e non tossicomaniogeni come nuove opzioni nel trattamento del panico e dell'agorafobia.

## Bibliografia

- Khantjian E J. *Psychological (structural) vulnerabilities and the specific appeal of narcotics*. Ann N Y Acad Sci 1982;398:24-32.
- Perugi G, Frare F, Madaro D, Maremmani I, Akiskal HS. *Alcohol abuse in social phobic patients: is there a bipolar connection?* J Affect Disord 2002;68:33-9.
- Maremmani I, Perugi G, Pacini M, Akiskal H. *Toward a unitary perspective on the bipolar spectrum and substance abuse: opiate addiction as a paradigm*. J Affect Disord 2006;93:1-12.
- Maremmani I, Pacini M, Perugi G. *Addictive disorders, bipolar spectrum and the impulsive link: the psychopathology of a self-regenerating pathway*. Heroin Addict Relat Clin Probl 2005;7:33-46.
- Sinha SS, Goetz RR, Klein DF. *Physiological and behavioral effects of naloxone and lactate in normal volunteers with relevance to the pathophysiology of panic disorder*. Psychiatry Res 2007;149:309-14.
- Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. *Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised*. Am J Psychiatry 2000;157:493-505.
- Cameron OG, Huang GC, Nichols T, Koeppe RA, Minoshima S, Rose D, et al. *Reduced gamma-aminobutyric acid(a)-benzodiazepine binding sites in insular cortex of individuals with panic disorder*. Arch Gen Psychiatry 2007;64:793-800.
- Lewis RV, Stern AS. *Biosynthesis of the enkephalins and enkephalin-containing polypeptides*. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1983;23:353-72.
- Patton GC, Coffey C, Carlin JB, Degenhardt L, Lynskey M, Hall W. *Cannabis use and mental health in young people: cohort study*. Br Med J 2002;325:1195-8.
- Cosci F, Schruers KR, Abrams K, Griez EJ. *Alcohol use disorders and panic disorder: a review of the evidence of a direct relationship*. J Clin Psychiatry 2007;68:874-80.
- Schuckit MA, Hesselbrock V. *Alcohol dependence and anxiety disorders: what is the relationship?* Am J Psychiatry 1994;151:1723-34.
- Chignon JM, Lepine JP. *Panic disorder and alcoholism: effect of comorbidity*. Can J Psychiatry 1993;38:485-93.
- Reich J, Chaundrym D. *Personality of panic disorder alcohol abusers*. J Nerv Ment Dis 1987;175:224-8.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. *Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse*. JAMA 1990;19:2511-8.
- Brugnoli R. *Il panico e l'agorafobia*. In: Pancheri P, a cura di. *La doppia diagnosi: disturbi psichiatrici e dipendenza da sostanze*. Firenze: Scientific Press s.r.l. 2002.
- Schuckit MA, Tipp JE, Bucholz KK, Nurnberger JL, Hesselbrock Crowe, RR, Kramer J. *The life-time rates of three major mood disorders and four major anxiety disorders in alcoholics and controls*. Addiction 1997;92:1289-304.
- George DT, Lindquist T, Ragan PW, Alim T, Eckardt MJ, Linnoila M. *Effects of alcoholism on the incidence of lactate-induced panic attacks*. Biol Psychiatry 1997;42:992-9.
- Kushner MG, MacKenzie TB, Fiszdon J, Valentiner DP, Foa E, Anderson N, et al. *The effects of alcohol consumption on laboratory-induced panic and state anxiety*. Arch Gen Psychiatry 1996;53:264-70.
- Cox BJ, Swinson RP, Shulman ID, Kuch K, Reichman JT. *Gender effects and alcohol use in panic disorder with agoraphobia*. Behav Res Therapy 1993;31:413-6.
- Zvolensky MJ, Bernstein A, Sachs-Ericsson N, Schmidt NB, Buckner JD, Bonn-Miller MO. *Lifetime associations between cannabis use, abuse and dependence and panic attacks in a representative sample*. J Psychiatr Res 2006;40:477-86.
- Thomas H. *A community survey of adverse effects of cannabis use*. Drug Alcohol Depend 1996;42:201-7.
- Zuardi AW. *Action of cannabidiol on the anxiety*

- and the anxiety and other effects produced by delta-9-thc in normal subjects. *Psychopharmacology* 1982;76:245-50.
- 23 Fabre LF, McLendon D. *The efficacy and safety of nabilone (a synthetic cannabinoid) in the treatment of anxiety.* *J Clin Pharmacol* 1981;21:377-82.
  - 24 Tournier M, Sorbara F, Gindre C, Swendsen JD, Verdoux H. *Cannabis use and anxiety in daily life: a naturalistic investigation in a non-clinical population.* *Psychiatry Res* 2003;118:1-8.
  - 25 Moran C. *Depersonalization and agoraphobia associated with marijuana use.* *Br J Med Psychol* 1986;59:187-96.
  - 26 Naditch MP. *Acute adverse reaction to psychoactive drugs, drug use and psychopathology.* *J Abnorm Psychol* 1974;83:394-403.
  - 27 Fabian WD, Fishkin SM. *Psychological absorption: affect investment in marijuana intoxication.* *J Nerv Ment Dis* 1991;179:39-43.
  - 28 Dannon PN, Lowengrub K, Amiaz R, Grunhaus L, Kotler M. *Comorbid cannabis use and panic disorder: short term and long term follow-up study.* *Hum Psychopharmacol* 2004;19:97-101.
  - 29 Ray R, Pal H, Kumar R, Maulick P, Mangla R. *Post-marketing surveillance of buprenorphine.* *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13:615-9.
  - 30 Senay EC, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Munoz A, Schnoll SH, et al. *Physical dependence on ultram (tramadol hydrochloride): both opioid-like and atypical withdrawal symptoms occur.* *Drug Alcohol Depend* 2003;69:233-41.
  - 31 Maremmani I, Marini G, Fornai F. *Naltrexone induced panic attacks.* *Am J Psychiatry* 1998;155:447.
  - 32 Luby ED, Marrazzi MA, Kinzie J. *Treatment of chronic anorexia nervosa with opiate blockade.* *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:52-3.
  - 33 Kane FJJ, Pokorny A. *Mental and emotional disturbance with pentazocine (talwin) use.* *South Med J* 1975;68:808-11.
  - 34 Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Dillon DJ, Klein DF. *Effects of naloxone on patients with panic attacks.* *Am J Psychiatry* 1984;141:995-7.
  - 35 Ahmad B, Mufti KA, Farooq S. *Psychiatric comorbidity in substance abuse (opioids).* *J Pak Med Assoc* 2001;51:183-6.
  - 36 Rosen MI, Kosten T. *Cocaine associated panic attacks in methadone maintained patients.* *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992;18:57-62.
  - 37 Sullivan MD, Edlund MJ, Steffick D, Unutzer J. *Regular use of prescribed opioids: association with common psychiatric disorders.* *Pain* 2005;119:95-103.
  - 38 Gold MS, Pottash AC, Sweeney DR, Kleber HD, Redmond E. *Rapid opiate detoxification: clinical evidence of antidepressant and antipanic effects of opiates.* *Am J Psychiatry* 1979;136:982-3.
  - 39 Gold MS, Pottash AL, Sweeney DR, Davies RK, Kleber HD. *Clonidine decreases opiate withdrawal-related anxiety: possible opiate noradrenergic interaction in anxiety and panic.* *Subst Alcohol Actions Misuse* 1980;1:239-46.
  - 40 Gold MS, Pottash AC, Extein IL, Kleber HD. *Neuroanatomical sites of action of clonidine in opiate withdrawal: the locus coeruleus connection.* *Prog Clin Biol Res* 1981;71:285-98.
  - 41 Stine SM, Southwick SM, Petrakis IL, Kosten TR, Charney DS, Krystal JH. *Yohimbine-induced withdrawal and anxiety symptoms in opioid-dependent patients.* *Biol Psychiatry* 2002;51:642-51.
  - 42 Bango J, Fadon P, Mata F, Rubio G, Santo-Domingo J. *Psychiatric disorders and consumption of ecstasy drug (MDMA): review of published case reports.* *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1998;26:260-3.
  - 43 Djenderedijan A, Tashjian R. *Agoraphobia following amphetamine withdrawal.* *J Clin Psychiatry* 1982;43:248-9.
  - 44 Pennings EJ, Konijn KZ, de Wolff FA. *Clinical and toxicologic aspects of the use of ecstasy.* *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1942-6.
  - 45 Schifano F, Di Furia L, Forza G, Minicuci N, Bricolo R. *MDMA (ecstasy) consumption in the context of polydrug abuse: a report on 150 patients.* *Drug Alcohol Depend* 1998;52:85-90.
  - 46 Liechti ME, Kunz I, Kupferschmidt H. *Acute medical problems due to ecstasy use. Case-series of emergency department visits.* *Swiss Med Wkly* 2005;135:652-7.
  - 47 O'Brien MS, Wu LT, Anthony JC. *Cocaine use and the occurrence of panic attacks in the community: a case-crossover approach.* *Subst Use Misuse* 2005;40:285-97.
  - 48 Anthony JC, Tien AY, Petronis KR. *Epidemiologic evidence of cocaine use and panic attacks.* *Am J Epidemiol* 1989;129:543-9.
  - 49 Newcomb MD, Bentler PM, Fahy B. *Cocaine use and psychopathology: associations among young adults.* *Int J Addict* 1987;22:1167-88.
  - 50 Jensen CF, Cowley DS, Walker RD. *Drug preference of alcoholic polydrug abusers with and without panic.* *J Clin Psychiatry* 1990;51:189-91.
  - 51 McDougale C, Black J, Malison R, Zimmermann R, Kosten T, Heninger G, et al. *Noradrenergic dysregulation during discontinuation of cocaine use in addicts.* *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:713-9.



- <sup>52</sup> Louie AK, Lannon RA, Ketter TA. *Treatment of cocaine-induced panic disorder*. Am J Psychiatry 1989;146:40-4.
- <sup>53</sup> Aronson TA, Craig TJ. *Cocaine precipitation of panic disorder*. Am J Psychiatry 1986;143:643-5.
- <sup>54</sup> Bystritsky A, Ackerman DL, Pasnau RO. *Low dose desipramine treatment of cocaine-related panic attacks*. J Nerv Ment Dis 1991;179:755-8.
- <sup>55</sup> Valentiner DP, Mounts NS, Deacon BJ. *Panic attacks, depression and anxiety symptoms and substance use behaviors among late adolescence*. J Anxiety Disord 2004;18:573-85.
- <sup>56</sup> Goldenberg IM, Mueller T, Fierman EJ, Gordon A, Pratt L, COx K, et al. *Specificity of substance use in anxiety-disordered subjects*. Compr Psychiatry 1995;36:319-28.
- <sup>57</sup> Busto UE, Romach MK, Sellers EM. *Multiple drug use and psychiatric comorbidity in patients admitted to the hospital with severe benzodiazepine dependence*. J Clin Psychopharmacol 1996;16:51-7.
- <sup>58</sup> Katerndal DA, Realini JP. *Relationship between substance abuse and panic attacks*. Addict Behav 1999;24:731-6.
- <sup>59</sup> Sareen J, Chartier M, Paulus MP, Stein MB. *Illicit drug use and anxiety disorders: findings from two community surveys*. Psychiatry Res 2006;142:11-7.
- <sup>60</sup> Deacon BJ, Valentiner DP. *Substance use and non-clinical panic attacks in a young adult sample*. J Subst Abuse 2000;11:7-15.
- <sup>61</sup> Perugi G, Akiskal HS. *The soft bipolar spectrum re-defined: focus on the cyclothymic anxious-sensitive, impulse discontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related condition*. Psychiatric Clin North Am 2002;25:713-37.
- <sup>62</sup> Masi G, Toni C, Perugi G, Mucci M, Millepiedi S, Akiskal HS. *Anxiety disorders in children and adolescents with bipolar disorder: a neglected comorbidity*. Can J Psychiatry 2001;46:797-802.