

BOLLETTINO DI AGGIORNAMENTO IN NEUROPSICOFARMACOLOGIA



**CENTRO DI STUDIO E RICERCA
DI NEUROFARMACOLOGIA**
Università degli Studi di Milano

ANNO XIX - N. 90

GENNAIO 2004

Spedizione in abbonamento postale - Art. 2 - Comma 20/C - Legge 662/96 - Filiale di Milano - COPIA GRATUITA

REDAZIONALE

Disturbo di Panico: dalla Respirazione al Cervello Omeostatico

*Giampaolo Perna, Daniela
Caldirola, Sara Biffi, Stefania
Cammino e Laura Bellodi*

Centro per i Disturbi d'Ansia, San Raffaele
Turro, Università Vita-Salute, Milano

Disturbo di Panico e Funzione Respiratoria

Negli ultimi 20 anni la ricerca scientifica ha indicato nel sistema respiratorio una delle funzioni fisiologiche coinvolte sia nella clinica che nella psicobiologia del Disturbo di Panico (DP). Le radici di questa relazione erano già presenti negli studi di Sigmund Freud che aveva segnalato l'associazione tra attacchi acuti di ansia e dispnea e la mole di dati a sostegno di questa associazione è tale da aver condotto allo sviluppo di specifiche teorie respiratorie sul DP.

Oltre alla frequente osservazione di sintomi respiratori durante gli attacchi di panico, esistono tre linee principali di evidenze a sostegno dell'esistenza di un legame tra gli attacchi di panico e la respirazione.

1) Pazienti con gli attacchi di panico mostrano sintomi simili a quelli presenti durante la sindrome da iperventilazione (quali dispnea, palpitazioni, tremori, parestesie, senso di svenimento) tanto che la sovrapposizione della sindrome da iperventilazione con il DP è stata riportata fino nel 40% dei pazienti. Il ruolo causale dell'iperventilazione nell'eziopatogenesi del DP è tuttavia dubbia in quanto il test di provocazione con iperventilazione sembra essere in grado di provocare ansia, ma non attacchi di panico nei pazienti con DP; l'iperventilazione e l'ipocapnia cronica sono stati individuati in meno del 50% dei pazienti con

DP e non sembrano specifiche visto che sono state riscontrate anche in pazienti con altri disturbi d'ansia; infine, la maggior parte degli studi indicano che il test di provocazione del panico con miscele ipercapniche è maggiormente panicogenico rispetto all'iperventilazione e che il panico indotto precede l'iperventilazione e l'ipocapnia.

2) Fino al 40% dei pazienti con DP ha una storia di malattia respiratoria nell'infanzia (in particolare asma e bronchite) e tale associazione sembra essere specifica. Oltre a ciò, la prevalenza delle malattie respiratorie in pazienti con DP è superiore rispetto a quella dei controlli sani e a quella dei pazienti con altri disturbi psichiatrici. La presenza di una malattia respiratoria sembra quindi aumentare il rischio di sviluppare il DP nei soggetti a rischio per il disturbo.

3) L'iperreattività all'anidride carbonica è specifica per il DP o almeno per i disturbi dello spettro panico-fobico. Inoltre, la maggior parte delle altre sostanze che inducono sperimentalmente gli attacchi di panico in pazienti con DP (lattato, colecistochinina, caffeina,

adrenalina, isoproterenolo, fenfluramina e metaclopramide) modulano la funzione respiratoria. Recenti studi suggeriscono inoltre che anche l'ipossia ha proprietà panicogeniche.

La teoria del Falso Allarme del Soffocamento di Donald Klein

Numerose osservazioni di carattere clinico, epidemiologico e sperimentale sostengono il ruolo centrale della respirazione nella fisiopatologia del DP. Esse sono state validate integrate nell'ipotesi del falso allarme per il soffocamento, proposta da Donald Klein come base eziopatogenetica del DP. Nel 1993, Klein ha teorizzato che l'attacco di panico spontaneo sarebbe l'espressione di un erroneo segnale di mancanza di aria "utile" alla respirazione legato ad un'alterazione di uno specifico sistema di allarme per il soffocamento, sviluppatosi con la filogenesi. L'autore ha quindi ipotizzato che l'attacco di panico sia un fenomeno qualitativamente distinto dalla paura e dall'ansia acuta. Durante l'attacco di panico l'attivazione dell'asfissiosta-

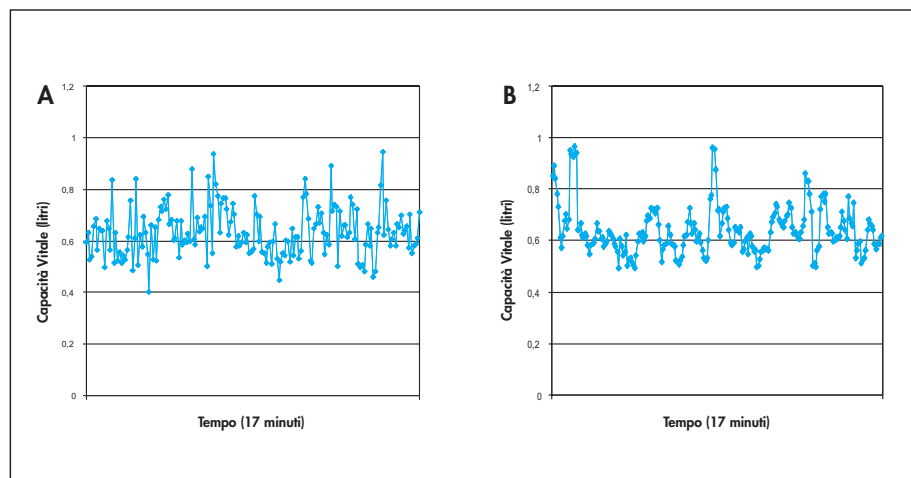


Figura 1. Confronto dei pattern respiratori in un paziente con Disturbo di Panico (A) ed un controllo sano (B).

CENTRO DI STUDIO E RICERCA DI NEUROFARMACOLOGIA

Direttore Scientifico: G. Racagni

Presidente Comitato Scientifico: R. Paoletti
Comitato Scientifico: C.A. Altamura, N. Brunello,
F. Cattabeni, E. Cattaneo, V. Cuomo, S. Govoni, R.
Paoletti, J.L. Perez, M. Popoli, C. Puglisi, G. Racagni,
M.A. Riva, E. Smeraldi, L. Villa, A. Volterra

Redazione - Direttore Responsabile:

Giorgio Racagni

Vicedirettore: Nicoletta Brunello

Redattori: S. Alboni, A. Ambrosini, J. Blom, R.
Cagiano, S. Carra, M. Fabrizio, C. Ferraguti, F.
Fumagalli, M. Gennarelli, S. Govoni, C. Masotto, R.
Molteni, S. Mori, J. Perez, M. Popoli, G. Puia, M.
Riva, L. Steardo, D. Tardito, F. Tascedda, R. Zanardi

Indirizzo per corrispondenza:

Prof. GIORGIO RACAGNI
Centro di Studio e Ricerca di Neurofarmacologia
Università degli Studi di Milano
Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano
Tel. 02 / 50318331/332/277
Telefax 02 / 50318278
E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

to causerebbe la sensazione di fame d'aria che indurrebbe successivamente iperventilazione e dispnea. Tale attivazione scatterebbe non soltanto per stimolazioni biologiche (ipercapnia) ma anche per stimolazioni non biologiche (intrappolamento) capaci di segnalare il rischio di asfissia.

Per documentare l'esistenza di questo specifico sistema di allarme, Klein adduce un'impressionante varietà di evidenze convergenti:

- I soggetti affetti da DP sono *ipersensibili alla CO₂* e all'ipossia probabilmente in relazione ad un abbassamento della soglia del sistema di allarme per il soffocamento. L'ipersensibilità alla CO₂ giustificerebbe la comparsa di attacchi di panico spontanei durante il *rilassamento* e il *sonno profondo N-REM*, momenti nei quali si ha un aumento rapido nella concentrazione di CO₂ specialmente in soggetti cronicamente iperventilanti. L'effetto protettivo del *progesterone* sul panico, supportato dalla rara comparsa di attacchi di panico durante la *gravidanza*, il *parto* e l'*allattamento* e dalla frequente comparsa nel *post-partum* se la paziente non allatta, al termine dell'*allattamento* e nella *fase pre-mestruale*, si verificherebbe in relazione all'induzione di un'iperventilazione in grado di abbassare il livello di CO₂ ed aumentare quindi il gap tra la pCO₂ e la soglia del sistema del soffocamento patologicamente ridotta. Uno studio del nostro centro ha mostrato una variabilità dell'ipersensibilità alla CO₂ nei soggetti con DP, con una maggiore reattività nella fase precoce follicolare, probabilmente legato all'effetto protettivo del progesterone.
- *Lattato*, *Bicarbonato* non sono accompagnati da un'attivazione del sistema ipotalamo ipofisi surrene (IIS), inducono importanti sintomi respiratori e non sono panicogenici in soggetti normali, mentre la *yohimbina*, la *caffaina*, l'*FG 7142* (agonista inverso delle benzodiazepine) attivano il sistema IIS, non inducono importanti sintomi respiratori e sono panicogenici anche in soggetti normali. Il primo tipo di "panico" sarebbe legato all'attivazione del falso allarme per il soffocamento mentre il secondo sarebbe legato all'attivazione dei meccanismi di allarme aspecifici dello stress.
- L'effetto panicogenico del lattato potrebbe essere spiegato sia da una produzione di CO₂ tramite il suo catabolismo (ciclo di Krebs), sia da un effetto diretto sull'asfisiostato alterato. Al contrario, l'aumento del lattato durante l'esercizio fisico non induce il panico in relazione al suo significato fisiologico normale legato all'esercizio stesso confermato dalla contemporanea attivazione della muscolatura e degli altri sistemi fisiologici.

Chemosensibilità respiratoria nel DP

Se esiste un anomalo sistema di allarme da soffocamento, ci si potrebbe aspettare una chemosensibilità alterata. Gli studi sulla risposta ventilatoria alla CO₂, cioè l'aumento nella ventilazione dovuta all'inalazione di aumentate concentrazioni del CO₂, hanno dato risultati contraddittori. Studi che hanno usato il metodo "steady-state" con CO₂ al 5% hanno riportato che i pazienti con panico indotto da CO₂ raggiungono la massima ventilazione per minuto dall'inizio dell'inalazione di CO₂ più rapidamente dei soggetti senza DP. Essi hanno trovato inoltre un aumentato "stimolo inspiratorio" nei pazienti con DP rispetto ai soggetti senza DP.

Katzman e colleghi hanno invece esaminato pazienti con PD durante tre test di Re-Breathing: addestramento, inalazione di miscela

ipercapnica e iperossica (chemocezione centrale) e inalazione di miscela ipercapnica e ipossica (chemocezione centrale e periferica). Nessuna differenza significativa nella chemosensibilità o nella soglia chemocettiva è stata trovata rispetto ai soggetti sani. Essi hanno concluso che se esiste un falso allarme di soffocamento potrebbe essere innescato da meccanismi diversi rispetto alle vie della chemosensibilità.

In conclusione, i risultati degli studi inerenti la chemosensibilità respiratoria nel DP non hanno riportato risultati univoci forse anche a causa di una mancanza di raffinatezza metodologica e della differenza dei metodi usati che non sono sovrapponibili.

Fisiologia della respirazione nel disturbo di panico: le statistiche lineari

Benchè la maggior parte degli studi che sostengono l'associazione tra DP e respirazione siano stati basati su evidenze cliniche ed epidemiologiche, gli studi sulla fisiologia della respirazione sembrano non essere univoci. Per questa ragione molti ricercatori mettono in discussione il ruolo centrale della respirazione nell'eziopatogenesi del DP. Nella maggior parte degli studi, le misure respiratorie sono state ottenute immediatamente prima dei test di provocazione e le procedure seguite per ottenere queste misure erano eterogenee, per cui i dati ottenuti sono spesso divergenti e difficilmente paragonabili. La maggior parte degli studi che riportano dati sui valori medi della fisiologia respiratoria di base - frequenza respiratoria, volume corrente, ventilazione per minuto e pressioni parziali dei gas respiratori - non hanno comunque trovato differenze significative fra i pazienti con DP ed i controlli sani o pazienti con altri disturbi d'ansia.

Teorie alternative sul disturbo di panico

L'assenza di chiare ed univoche evidenze riguardo ad alterazioni della chemosensibilità e della fisiologia respiratoria nei pazienti con DP, ha condotto alla formulazione di spiegazioni alternative concernenti l'associazione tra il DP e la respirazione.

In generale, le teorie alternative sul DP considerano l'attacco di panico una reazione di paura, ma questa idea non è sostenuta da consistenti evidenze sperimentali. Gli studi migliori che studiano il ruolo dell'asse IIS durante gli attacchi di panico, mostrano una mancanza di attivazione significativa di tale asse, che è invece attivato da gravi stress, esperienze nuove ed ansia anticipatoria. Agenti panicogenici quali il lattato, l'anidride carbonica, il bicarbonato ed il doxapram non sono accompagnati dall'attivazione dell'asse, mentre altri agenti quali fenfluramina, yohimbina, mCPP sembrano caratterizzati da un coinvolgimento dell'HPA. Il primo gruppo di agenti provoca attacchi di panico con prominenti sintomi respiratori, mentre il secondo gruppo non provoca marcate sensazioni respiratorie durante gli attacchi. Inoltre, i risultati recenti del nostro gruppo indicano che il sistema noradrenergico potrebbe essere meno rilevante per i meccanismi patofisiologici di panico rispetto a quello serotoninergico: la diminuzione della risposta d'ansia in seguito ad inalazione di CO₂ al 35% in un campione di pazienti con DP è significativamente più debole nel gruppo trattato per una settimana con reboxetina (un inibitore selettivo della ricaptazione della noradrenalina), rispetto a quello trattato con paroxetina (un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina). Un trattamento di dodici settimane con reboxetina mostrava una riduzione significativamente più debole degli attacchi di panico rispetto a quello

con paroxetina, mentre la riduzione dell'evitamento e dell'ansia anticipatoria era simile in entrambi i trattamenti. Ciò suggerisce un ruolo probabilmente differente dei sistemi serotoninergico e noradrenergico nella modulazione del DP. Il sistema serotoninergico sembra modulare l'evento centrale del DP (cioè il fenomeno dell'attacco di panico) mentre quello noradrenergico sembra partecipare maggiormente alle caratteristiche cliniche solitamente seguenti gli attacchi di panico, cioè l'ansia anticipatoria e le condotte di evitamento.

In conclusione, sembra improbabile che gli attacchi di panico, specialmente quelli caratterizzati da marcati sintomi respiratori, siano semplicemente equivalenti a reazioni di paura o stress. Si può dunque ipotizzare il coinvolgimento di circuiti anatomici non completamente sovrapponibili ai circuiti della paura nella patogenesi del DP. I meccanismi legati al circuito della paura potrebbero essere responsabili di altre caratteristiche del DP come l'ansia anticipatoria e condotte di evitamento.

Fisiologia della respirazione nel Disturbo di Panico: guardando alla complessità.

La mancanza di chiare evidenze di anomalie nella fisiologia respiratoria dei pazienti con PD, che ha portato alla critica del "modello respiratorio", è stato probabilmente il risultato dell'applicazione di metodi non adeguati nella misurazione dei parametri respiratori. Poiché le funzioni fisiologiche, come quella respiratoria o cardiaca, sono caratterizzate da processi dinamici con interazioni multiple fra differenti segnali, le statistiche lineari, come la media e deviazione standard sono considerate insufficienti per fornire informazioni valide sui segnali fisiologici. Un metodo più preciso nel determinare eventuali anomalie è rappresentato dall'analisi della complessità del tracciato respiratorio nel tempo, piuttosto che semplicemente dalla misurazione dei valori assoluti dei parametri respiratori.

Usando questo metodo si è giunti alla scoperta delle anomalie respiratorie più costanti e più specifiche nei pazienti con PD. Rispetto agli individui sani, i pazienti hanno mostrato un aumento dell'irregolarità del volume corrente, della frequenza respiratoria e della ventilazione per minuto durante lo stato di veglia ed un aumento delle pause nella respirazione durante il sonno. L'irregolarità del volume corrente in pazienti con PD era significativamente maggiore non soltanto rispetto ai controlli sani, ma anche ai pazienti con Disturbo di Ansia Generalizzata. L'irregolarità nel pattern respiratorio è stato attribuito ai frequenti sospiri. Poiché l'irregolarità del volume corrente persiste sia durante l'iperventilazione indotta da doxapram che dopo l'intervento cognitivo, alcuni autori hanno proposto che essa potrebbe essere una caratteristica intrinseca e stabile dei pazienti con PD. L'importanza di questi risultati per la comprensione dell'eziopatogenesi del PD è supportata dall'evidenza di una anomala risposta all'inalazione di CO₂ al 5% in parenti non affetti di pazienti con PD rispetto a quella dei parenti di controlli sani e dei pazienti con Depressione Maggiore. Infine, Pine e colleghi hanno segnalato la presenza di una maggiore irregolarità nel ritmo respiratorio in bambini con i Disturbi d'Ansia che hanno sviluppato sintomi di panico dopo inalazione di CO₂.

Gli studi recenti hanno applicato le statistiche non lineari nell'analisi del pattern respiratorio dei pazienti con PD, tali metodi sono oggi considerati come i più appropriati per misurare la complessità delle funzioni fisiologiche. Analizzando i pattern dei volumi polmonari, il nostro

gruppo ha trovato più alti valori di entropia (ApEn) nel pattern respiratorio basale, registrata "respiro per respiro", di pazienti con PD rispetto a quanto rilevato nei soggetti sani (vedi Fig. 1). Ciò indica che i pazienti con PD sono caratterizzati da livelli elevati di irregolarità e di "caoticità" nella loro funzionalità respiratoria, che non sono influenzati dallo stato ansioso, da variabili quali la presenza di patologie respiratorie o dall'abitudine alla pratica di esercizio fisico. Nel confronto tra i pazienti con PD e controlli sani nessuna differenza nei parametri respiratori è stata trovata utilizzando statistiche lineari; questo conferma che i metodi non lineari rilevano le differenze nella funzionalità respiratoria non misurabili con i metodi lineari. Dati preliminari dal nostro centro hanno mostrato che bambini figli di pazienti con PD hanno un pattern respiratorio basale più irregolare rispetto ai bambini figli di controlli sani. Questi risultati supportano l'idea di un funzionamento anomalo della fisiologia respiratoria nei pazienti affetti da PD.

Nuove idee sulla connessione tra respirazione e panico

L'entropia descrive il livello di "disordine" in processi e sistemi. Gli organismi viventi sono strutture altamente complesse e dinamiche che si trovano in meta-equilibrio intorno ai livelli omeostatici, oscillando fra l'ordine ed il disordine. Le perturbazioni interne o esterne al sistema biologico possono condurre l'organismo ad un alto grado di instabilità, definito come "punto di biforcazione"; da cui il sistema può procedere verso due direzioni: una nuova condizione di ordine o, al contrario, una "rottura" dell'equilibrio, come un fenomeno patologico. Il fatto che i pazienti affetti da PD abbiano valori maggiori di Entropia della funzionalità respiratoria potrebbe indicare la presenza di una condizione di instabilità nell'omeostasi respiratoria su cui differenti segnali potrebbero fungere da fattori di "disturbo" e condurre alla manifestazione dell'Attacco di Panico.

La respirazione è modulata da un sistema di regolazione complesso. Il tronco encefalico svolge un ruolo centrale, attraverso i circuiti per la generazione del ritmo respiratorio. Un insieme di neuroni respiratori, il complesso pre-Botzinger, è coinvolto nella genesi del ritmo respiratorio con attività pace-maker. La rete neurale del tronco encefalico, contenente i neuroni inspiratori ed espiratori, trasmette l'input ricevuto dai neuroni pacemaker per i motoneuroni che coordinano l'attività della muscolatura respiratoria. I centri del tronco encefalico sono influenzati da afferenze sensitive, chemocettori centrali/periferici, dai recettori della parete polmonare e segnali di modulazione centrale. Infine, anche se i circuiti che controllano l'attività respiratoria sono situati nel tronco encefalico, zone più rostrali del cervello, compreso l'ipotalamo, il cervelletto e la corteccia, influenzano la respirazione con attività modulatoria. La corteccia motoria e le zone corticali e subcorticali del sistema limbico/paralimbico hanno proiezioni discendenti che influenzano i circuiti di controllo del sistema respiratorio durante la respirazione volontaria, la locomozione e gli stati emotivi. Di conseguenza, l'alta irregolarità respiratoria osservata in pazienti con PD, insieme alle sensazioni respiratorie sgradevoli, può essere l'esito di più meccanismi differenti:

a) l'irregolarità può essere l'espressione delle risposte compensatorie/adattative ai segnali centrali e/o periferici respiratori anormali, quali gli stimoli chemocettivi. Per esempio, potrebbe essere un meccanismo compensatorio atto a mantenere la pressione parziale di CO₂ (pCO₂)

sotto il livello soglia del sistema di allarme di soffocamento. Potremmo supporre che l'irregolarità globale nel pattern respiratorio piuttosto che i sospiri sporadici potrebbero essere "una strategia" per minimizzare le anomalie ed il disagio respiratorio. L'analisi dei patterns respiratori usando differenti strategie di stimolazione respiratoria potrà contribuire a chiarire questo punto.

b) l'irregolarità potrebbe derivare da una intrinseca scorretta modulazione dei neuroni respiratori con attività pacemaker del tronco e/o di una alterata sincronicità dei neuroni inspiratori ed espiratori. Gli studi *in vitro* ed *in vivo* indicano che la rete neurale respiratoria ponto-midollare può essere coinvolta in diversi pattern respiratori con manifestazioni quali l'eupnea e i sospiri; gli studi su animali geneticamente modificati mostrano collegamenti fra diversi geni, per esempio i geni che codificano per il fattore neurotrofico cerebrale (BDNF), e il corretto funzionamento del network respiratorio del tronco encefalico, suggerendo che questi geni potrebbero avere un ruolo nei disordini respiratori degli esseri umani.

c) poiché il sistema limbico modula i cambiamenti respiratori durante l'arousal e gli stati emotivi, l'irregolarità respiratoria in pazienti con PD potrebbe anche derivare dai centri del cervello superiori al tronco encefalico. Tuttavia, il ruolo di questi centri come fonti dell'instabilità respiratoria è messo in discussione dall'assenza di un'influenza dello stato ansioso sulla instabilità respiratoria e dalla mancanza di influenza della manipolazione cognitiva sull'irregolarità del volume corrente indotta da doxapram in pazienti con PD.

4) l'irregolarità respiratoria potrebbe risultare da una disfunzione più globale nella regolazione dei sistemi omeostatici.

In conclusione, l'origine dell'irregolarità respiratoria nei pazienti con PD rimane da chiarire ed ulteriori studi dovrebbero essere necessari per verificare le differenti ipotesi; infine, rimane aperta la questione se l'elevata entropia respiratoria sia una conseguenza del PD o rappresenti una vulnerabilità di tratto verso il disturbo.

Nostris risultati preliminari sull'anomala risposta ventilatoria alla CO₂ nei parenti sani di primo grado dei pazienti con PD e sull'elevata irregolarità respiratoria nei bambini figli dei pazienti con PD sembrano sostenere la seconda ipotesi. L'instabilità del sistema respiratorio potrebbe rappresentare un fattore di vulnerabilità per il PD e condurre all'esordio della patologia nel momento in cui il sistema non riesce a far fronte agli stimoli destabilizzanti e a ristabilire la condizione di equilibrio. L'associazione fra fumo e PD può essere vista in questa ottica. Gli studi epidemiologici segnalano una più alta prevalenza di fumatori nei pazienti con PD che in pazienti con altri Disturbi d'Ansia e rispetto alla popolazione generale e l'abitudine al fumo precede l'esordio del PD. Dati recenti del nostro gruppo indicano che i pazienti fumatori con PD hanno più alta irregolarità respiratoria rispetto ai pazienti non-fumatori, mentre i pattern respiratori di soggetti sani fumatori e non fumatori non differiscono. Questo suggerisce che il fumo potrebbe agire specificamente sull'instabilità respiratoria dei pazienti con PD, influenzando l'esordio e/o il decorso della patologia.

Oltre la respirazione: il cervello omeostatico

Le funzioni fisiologiche di base nell'organismo sono strettamente connesse in una rete complessa. Perciò l'irregolarità della funzione respiratoria non implica necessariamente un'intrinseca instabilità nel controllo della respirazione, ma potrebbe essere spiegata dalla perturbazione di altre funzioni di base o da una disfunzione più generale del cervello omeostatico. L'idea sembra essere sostenuta dalle prove di una

regolazione anomala anche in altre funzioni omeostatiche, come il sistema cardiovascolare e il sistema dell'equilibrio, in pazienti con PD. Le funzioni cardiovascolari e respiratorie sono altamente collegate con influenze reciproche. I pazienti con PD mostrano una globale diminuzione della variabilità della frequenza cardiaca (HRV) che implica una ridotta e anomala adattabilità ai segnali esterni/interni; inoltre uno studio recente descrive la presenza di una HRV più bassa in bambini di genitori con PD rispetto ai bambini figli di controlli sani. Poiché la funzione cardiaca è regolata tramite connessioni fra i centri cardiaci del sistema simpatico/vagale e respiratori all'interno del tronco encefalico, una funzione non corretta del network respiratorio potrebbe influenzare la regolazione dell'attività cardiaca provocando una alterazione della frequenza cardiaca. Tuttavia, poiché una riduzione dell'HRV è stata rilevata anche nei pazienti affetti da Depressione, questa caratteristica potrebbe non essere specificamente correlata al PD. Il network respiratorio del tronco encefalico è inoltre collegato ai nuclei vestibolari. Recentemente, il nostro gruppo ha mostrato che molti pazienti con PD hanno anomalie subcliniche nella funzionalità del sistema di equilibrio, che la reattività all'inalazione di CO₂ è correlata ad alcuni parametri di posturografia e che la modulazione del sistema serotoninergico con un farmaco antipatico (trattamento 6-settimane con citalopram) può migliorare la funzione del sistema dell'equilibrio in pazienti con DP. Di conseguenza, l'irregolarità respiratoria in pazienti con PD potrebbe essere il risultato di un'anomalia più globale e più complessa nell'interazione dei circuiti che regolano le funzioni fisiologiche di omeostasi.

Panico come emozione primaria

L'evoluzione ha fornito agli organismi un'ampia variabilità di meccanismi atti a mantenere la stabilità e a difendere la sopravvivenza. Questi processi fisiologici avvengono continuamente ma soltanto occasionalmente pervadono la consapevolezza come "emozioni primarie". Tali condizioni potrebbero avere il ruolo evolutivo di segnalare che la sopravvivenza dell'organismo è minacciata. Diverse evidenze supportano la tesi che le emozioni primarie, quali la sete estrema e la fame d'aria, sono sostenuti da circuiti neurali comuni, situati nelle zone filogeneticamente antiche del cervello, atti alla supervisione dei cambiamenti nelle funzioni fisiologiche di base. Gli studi recenti di imaging cerebrale in individui sani hanno mostrato i circuiti neurali coinvolti nella percezione della fame d'aria durante l'inalazione di CO₂ al 5% e 8%. La coscienza della dispnea coinvolge l'attivazione di una vasta rete di aree cerebrali "filogeneticamente antiche", quali il ponte, il mesencefalo (tegmentum mesencefalico, nucleo parabrachiale, area grigia periacqueductale), l'ipotalamo, il sistema limbico e paralimbico, l'ippocampo, il giro paraippocampale e fusiforme, l'insula anteriore, il cingolo anteriore ed il cervelletto, e la disattivazione del cingolo dorsale e posteriore e della corteccia prefrontale. Questi circuiti del cervello includono alcune zone, come il cervelletto, che non sembrano implicate nei modelli di paura/condizionamento regolati dalla "fear network". Gli Attacchi di Panico potrebbero essere l'espressione di emozioni primarie, distinte dalla paura, legate all'attivazione di circuiti filogeneticamente antichi che valutano percezioni/sensazioni fisiologiche collegate alle funzioni omeostatiche. Il "falso allarme di soffocamento" di Klein potrebbe quindi appartenere allo spettro delle emozioni primarie. L'irregolarità respiratoria e probabilmente i segnali alterati provenienti dai sistemi

cardiaci e vestibolari potrebbero innescare l'attivazione di questi circuiti nel PD. Tra le differenti strutture implicate, il nucleo parabrachiale potrebbe essere uno dei maggiormente coinvolti. Balaban e Thayer (2001) hanno proposto che questo nucleo del tronco encefalico "effettui una rappresentazione del senso interno di benessere (o di mancanza di esso) e, simultaneamente, partecipi alla generazione delle risposte emotive e comportamentali". Il nucleo parabrachiale riceve segnali dello stato di equilibrio dai nuclei vestibolari, segnali respiratori e cardiovascolari dal nucleo del tratto solitario. Il nucleo parabrachiale proietta alle regioni viscerali di controllo motorio della respirazione e della fun-

zionalità cardiovascolare e ha vasti collegamenti con centri più alti addetti alle risposte emotive e al controllo. Potremmo ipotizzare che il nucleo parabrachiale possa filtrare ed integrare le informazioni delle nostre funzioni omeostatiche di base (respirazione, cardiocircolazione ed equilibrio) e coordinare i meccanismi adattabili necessari per effettuare la stabilità interna e la difesa della sopravvivenza. Un anomalo funzionamento in questi circuiti, compresi i sistemi omeostatici di base, potrebbe sottendere il verificarsi dell'attacco di panico, forse l'allarme più acuto e più forte che può innescarsi negli esseri umani. In conclusione, i dati sperimentali suggeriscono un ruolo critico delle funzioni

omeostatiche, specialmente quella del sistema respiratorio, nella patofisiologia del DP e propongono possibili circuiti neuroanatomici che potrebbero essere coinvolti nell'attacco di panico, visto come emozione primaria legata alla minaccia per la sopravvivenza dell'organismo. Anche se questi circuiti non coincidono completamente con la "fear network", è improbabile che i meccanismi di paura/stress possano essere del tutto esclusi dalla patogenesi del PD. La "fear network" potrebbe modulare altre caratteristiche cliniche che solitamente seguono gli attacchi di panico, quali l'ansia anticipatoria e i comportamenti di evitamento, piuttosto che nel fenomeno dell'attacco di panico di per sé.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Balaban CD, Thayer JF: Neurological bases for balance-anxiety links. *J Anxiety Disord* 2001; 15(1-2):53-79
- Bellodi L, Perna G: *The Panic Respiration Connection*. MDM Medical Media. Milan, Italy, 1998
- Caldirola D, Bellodi L, Caumo A, Migliarese G, Perna G: Approximate entropy of respiratory patterns in panic disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161:79-87
- Capra F: *The web of life*. Doubleday, Anchor Book. New York, 1996
- Freud S: The justification for detaching from neurasthenia a particular syndrome: the anxiety neurosis (1894). *Collected papers*, London, Hogart Press 1950; 1:76-127
- Damasio A, R.: *The feeling of what happens. Body and emotion in the making of consciousness*. Harcourt, 1999
- Ferini-Strambi L, Spera A, Oldani A, Battaglia M, Bianchi A, Cerutti S: Cardiac autonomic regulation during sleep in panic disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61(4):421-2
- Griez E, Perna G: Anxiety and Respiration, in *Anxiety Disorders*. Edited by Davidson JR, Nutt D, Blackwell, 2003
- Klein DF: False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(4):306-17.
- Liotti M, Brannan S, Egan G, Shade R, Madden L, Abplanalp B, Robillard R, Lancaster J, Zamarripa FE, Fox PT, Denton D: Brain responses associated with consciousness of breathlessness (air hunger). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(4):2035-40
- Perna G, Bertani A, Politi E, Colombo G, Bellodi L: Asthma and panic attacks. *Biol Psychiatry* 1997; 42(7):625-30.
- Perna G, Dario A, Caldirola D, Stefania B, Cesarani A, Bellodi L: Panic disorder: the role of the balance system. *J Psychiatr Res* 2001; 35(5):279-86.
- Perna G, Ieva A, Caldirola D, Bertani A, Bellodi L: Respiration in children at risk for panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(2):185-6.
- Perna G, Caldirola D, Bellodi L: Panic Disorder: from respiration to the homeostatic brain. *Acta Neuropsychiatrica*, in press
- Perna G, Bertani A, Caldirola D, Di Pasquale D, Migliarese G, Bellodi L: Modulation of hyperreactivity to 35% CO₂ after one week treatment with paroxetine and reboxetine: a double blind, randomized study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, in press
- Prigogine I: The philosophy of instability. *Futures* 1989; 21(4):396-400
- Boiten FA, Frijda NH, Wientjes CJ: Emotions and respiratory patterns: review and critical Verburg C, Perna G, Griez E: A Case Study of the 35% CO₂ Challenge, in *Anxiety Disorders: An Introduction to Clinical Management and Research*. Edited by Griez E, Faravelli C, Nutt D, Zohar J, John Wiley & Sons, 2001, pp 341-356

ATTIVITÀ SCIENTIFICA

In questa sessione del bollettino vengono illustrate i risultati delle ricerche in corso presso i laboratori afferenti al Centro di Neurofarmacologia

BDNF gene expression is reduced in the frontal cortex of dopamine transporter knock-out mice

Fabio Fumagalli, Giorgio Racagni, Elena Colombo, Marco Andrea Riva
Molecular Psychiatry, 8: 898-899, 2003.

Il Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) è una neurotrofina particolarmente importante durante lo sviluppo e durante l'età adulta, periodo nel quale è implicato nei processi di plasticità sinaptica. Tuttavia, recentemente questa proteina è stata coinvolta nell'eziologia e nel trattamento della schizofrenia. Le teorie formulate recentemente sulla schizofrenia comprendono la teoria del neurosviluppo che suggerisce che difetti associati alla schizofrenia derivano da anomalie verificatisi durante lo sviluppo cerebrale, un processo strettamente correlato ad una corretta produzione di neurotrofine. Nonostante queste nuove teorie, tuttavia, la classica teoria dopaminergica della schizofrenia è considerata ancora di primaria importanza e presenta sicuramente alcuni punti di contatto con

la teoria del neurosviluppo: difetti nella trasmissione dopaminergica potrebbero rappresentare una conseguenza di difetti nello sviluppo, ma potrebbero produrre anche alterazioni nella maturazione cerebrale. I topi knock-out per il trasportatore della dopamina (DAT KO) mostrano diversi cambiamenti fisiologici culminanti in un tono dopaminergico persistentemente attivato e potrebbero quindi rappresentare un utile modello animale per studiare le conseguenze molecolari dell'iperattività dopaminergica. Gli Autori hanno quindi utilizzato questi topi per studiare le conseguenze di un'alterata neurotrasmissione dopaminergica sull'espressione di BDNF, durante lo sviluppo e la vita adulta. Gli esperimenti hanno preso in considerazione preminentemente la corteccia frontale per due ragioni principali: 1) questa regione è molto innervata da proiezioni dopaminergiche provenienti dal mesencefalo ventrale, 2) sono state riportate alterazioni anatomiche a questo livello in pazienti schizofrenici. L'espressione di BDNF e del suo recettore ad alta affinità, trk B, risulta diminuita profondamente (-70% e -40%, rispettivamente) nella corteccia frontale dei topi DAT KO al giorno postnatale 15 rispetto ai topi wild-type, una riduzione che per il BDNF persiste anche al giorno postnatale 30 e nella vita adulta (-50%) mentre l'espressione di trk B ritorna ai livelli degli animali wild-type. Questi dati suggeriscono che la rimozione del trasportatore della dopamina può interferire con un appropriato sviluppo corticale attraverso un'al-

terazione del BDNF e della sua via di signaling. La persistenza della diminuzione durante la vita adulta potrebbe determinare una riduzione di plasticità sinaptica. È noto che disfunzioni del sistema dopaminergico possono predisporre ad una maggiore vulnerabilità in situazioni avverse. Per analizzare questa possibilità, topi wild-type e DAT KO sono stati sottoposti a stress cronico da immobilizzazione (30 minuti due volte al giorno, per 14 giorni). Lo stress cronico ha determinato una riduzione dell'espressione di BDNF solamente nei topi wild-type mentre nessuna riduzione si è osservata nei topi DAT KO suggerendo che lo stress non è in grado di peggiorare il deficit basale di BDNF indicando che la delezione del trasportatore potrebbe produrre una situazione simile allo stress cronico. La riduzione dei livelli di BDNF nella corteccia frontale potrebbe compromettere la funzionalità neuronale in altre strutture dove il BDNF viene trasportato per via anterograda. Inoltre i ridotti livelli corticali di BDNF potrebbero, almeno in parte, spiegare la neurodegenerazione striatale sporadicamente osservata nei topi DAT KO e i deficit osservati in alcuni test cognitivi. In conclusione, questi risultati indicano che disfunzioni di natura genetica del sistema dopaminergico possono determinare riduzioni dell'espressione di BDNF nello sviluppo e durante la vita adulta che possono compromettere una corretta maturazione cerebrale e i processi di plasticità sinaptica.

CENTRO DI STUDIO E RICERCA DI NEUROFARMACOLOGIA
Dipartimento di Scienze Farmacologiche
Università degli Studi di Milano
Bollettino di aggiornamento in Neuropsicofarmacologia

Registrazione Tribunale di Milano n. 285, del 1-6-1985.

STAMPA

Publicato da:
Grafica ERRECI
Via E. Fonseca Pimentel, 18
20127 Milano
Tel. 02/26.14.50.77 - Fax 02/28.47.487
E-mail: rc@fastwebnet.it - graficarc@fastwebnet.it