

Tratamiento de pacientes con trastorno de pánico y elevada excreción urinaria de MHPG con Imipramina o Clonazepam.

Lucimey Lima, Isabel Carreira, María Morales, Celia Silva, Miriam Casique.

Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Apartado 1827, Caracas, Venezuela.

Palabras claves: trastorno de pánico, clonazepam, imipramina, MHPG

Resumen. La respuesta al tratamiento con imipramina o clonazepam fue evaluada en pacientes con trastorno de pánico. Estos pacientes presentaban elevada excreción urinaria en 24 horas del principal metabolito de la noradrenalina, el 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol, y niveles plasmáticos normales de lactato. Ambas drogas fueron eficientes como agentes antipánico, pero el clonazepam dió mejores resultados que la imipramina mediante la evaluación con las Escalas de Hamilton de Ansiedad y de Depresión. Además, el clonazepam redujo la ansiedad anticipatoria.

Recibido: 22-11-91. Aceptado: 28-04-92

INTRODUCCION

Los trastornos de ansiedad constituyen problemas comunes en psiquiatría con una prevalencia de alrededor del 1,5% (56), aunque en nuestro medio no existen datos estadísticos oficiales de esta patología. Los ataques de pánico se definen como episodios de ansiedad con síntomas autonómicos, lo cual es el rasgo patológico central del trastorno de pánico y de la agorafobia con ataque de pánico (18). En un intento de

reconciliación del panorama biológico de los trastornos de pánico, Gorman y col. (23) han propuesto un modelo neuroanatómico que localiza los tres componentes de la enfermedad en tres regiones específicas del cerebro: el ataque de pánico agudo en el tallo cerebral, la ansiedad anticipatoria en el sistema límbico, y la evitación fóbica en la corteza prefrontal. Los autores proponen que la invasión recíproca entre éstas tres áreas del sistema nervioso central (SNC) explicaría la complejidad en la expresión del desorden. El lóbulo temporal y varias

estructuras límbicas desempeñan papeles importantes en la fisiopatología del pánico y podrían estar lesionados (54). Sin embargo, sólo 5 de 35 pacientes con trastorno de pánico presentaron alteraciones no específicas en el electroencefalograma (EEG), como indicadores de organicidad cerebral (60).

Las infusiones de lactato fueron consideradas como un modelo específico de la ansiedad, basados en informes de aumento de niveles séricos de lactato en pacientes con desórdenes de ansiedad (6,31). Pitts y McClure (49) señalaron una asociación entre la ansiedad y las infusiones de lactato de sodio. El mecanismo de acción implicado fue discutido y cuestionado posteriormente (25,40).

Otras teorías biológicas del trastorno de pánico han sido propuestas en base a la inducción de ataques de pánico por varios agentes, tales como cafeína (10), yohimbina (9), isoproterenol (52), y dióxido de carbono (69). Estos agentes podrían estar actuando en núcleos del tallo cerebral y provocar una descarga autonómica masiva. Estímulos no farmacológicos, como la exposición a situaciones fóbicas, son usados para provocar ataques de pánico (39,70).

Existen subgrupos de pacientes con trastorno de pánico (22), lo cual indica variantes psicobiológicas. A pesar de las diversas modificaciones bioquímicas inducidas durante ataques experimentales (70), uno de los hallazgos más consistentes es el aumento de los niveles de 3-metoxi-4-hidroxfenilglicol (MHPG) luego de ataques de pánico por agentes tales como el antagonista '2

adrenérgico, yohimbina (69) y la exposición a las situaciones fóbicas (39). Estas observaciones apoyan la ocurrencia de una hiperactividad noradrenérgica (8,28,41). Los niveles de MHPG libre en orina se correlacionan altamente con los del líquido céfalo-raquídeo (LCR) (34), y se originan parcialmente, del metabolismo cerebral de la noradrenalina (NA) (46). Además, se ha señalado una hiperactividad de las vías serotoninérgicas que pudiera contribuir con la producción de ansiedad patológica (20,21,66,72).

Klein (38) observó respuesta al tratamiento con el inhibidor de la captación monoaminérgica imipramina en un subgrupo de pacientes ansiosos. Desde entonces la imipramina ha sido usada, en paralelo con los inhibidores de la monoamino oxidasa, como droga antipánico (58,73). El lorazepam y el alprazolam han sido efectivos en el tratamiento de pacientes con desórdenes de pánico (7,57). Ambos agentes presentan la misma eficacia en la disminución de la ansiedad generalizada y la ansiedad anticipatoria, y bloquean los ataques de pánico (57). El uso de benzodiazepinas en lugar de la imipramina ofrece un número de ventajas en el tratamiento de trastornos de pánico (62), sin embargo, la vida media del alprazolam es muy corta y se hacen necesarias cuatro dosis diarias. El clonazepam, una potente benzodiazepina con una vida media de alrededor de 30 horas (4), ha sido usada para el tratamiento de ataques de pánico en pacientes resistentes a otros tratamientos (17,59,62). El diazepam también se ha utilizado como agente antipánico con

cierta eficacia (19). A pesar de conocerse el uso del clonazepam en el trastorno de pánico no existe un estudio comparativo con la imipramina, así como una correlación del tratamiento con la actividad noradrenérgica, expresada por los niveles urinarios de un metabolito de NA.

El propósito de este estudio es comparar la respuesta a imipramina y clonazepam en un grupo de pacientes con trastorno de pánico y elevada excreción urinaria de MHPG.

MATERIALES Y METODOS

El grupo de pacientes con trastorno de pánico consistió en dos mujeres y 3 hombres entre 25 y 45 años, diagnosticados de acuerdo a los criterios de la DSM-III-R (18). El grupo control estuvo compuesto por una mujer y cuatro hombres, de 24-37 años, sanos desde el punto de vista médico psiquiátrico, los cuales no recibieron ningún tipo de tratamiento. Las muestras controles fueron colectadas en cada período del estudio y en paralelo con el grupo de pacientes. Todos los sujetos se encontraban en buena salud médica, libres de diagnóstico en el Axis I (18), y sin recibir ninguna medicación psicoactiva por al menos dos semanas antes de comenzar el estudio. Para cada paciente la prueba comprendió 20 semanas como se detalla a continuación: 2 semanas de placebo, 7 semanas de imipramina o clonazepam, 2 semanas de placebo, 7 semanas de imipramina o clonazepam, y 2 semanas de post-tratamiento sin placebo, en un estudio ciego doble cruzado (24).

Imipramina se administró en una dosis de 100 mg/día t.i.d. y clonazepam en 4 mg/día t.i.d. El placebo fue administrado en idéntica presentación que los medicamentos.

La evaluación de los síntomas se basó en entrevistas clínicas cada semana o por solicitud del paciente, y en las Escalas Hamilton de Ansiedad y de Depresión (EHA y EHD; 26) al finalizar cada período de tratamiento. También fueron practicados el inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota (MMPI; 27), prueba de Bender (2), EEG y ecocardiograma (ECG). Durante todo el estudio se efectuó a cada paciente una sesión semanal de terapia cognitiva.

Las determinaciones bioquímicas se efectuaron al final de cada período experimental. Los valores plasmáticos de lactato fueron determinados mediante la conversión de lactato a piruvato por la deshidrogenasa láctica (44) en reposo y después de 10 min de ejercicio (saltar la cuerda). MHPG fue determinado por un método modificado (45) de cromatografía líquida de alta resolución con detector electroquímico (LKB, Bromma). Después de 3 días de dieta que excluía café, cigarrillos y alcohol, se colectaron muestras de orina de 24 h (de la primera micción en la mañana o durante la noche a la última antes de dormir) en recipientes acidificados; una alícuota fue diluida 1:1000 en solución tampón y se inyectaron 10 fl en el sistema.

En todos los experimentos se realizó Análisis de varianza de dos vías (ANOVA) (24,68).

RESULTADOS

La tabla I resume los datos concernientes a las observaciones clínicas y los resultados de MMPI, la prueba de Bender, el EEG y el ECG individualmente en los pacientes. El perfil de personalidad indicado por el MMPI indica rasgos evitativos. No se observaron alteraciones específicas

del EEG, sólo en un caso hubo modificaciones limítrofes del mismo. El prolapso de la válvula mitral coincidió en dos de los casos. El ataque de pánico presentado durante el tratamiento con imipramina no difirió de los presentados durante la administración del placebo y fueron correspondientes a los señalados en la literatura (18). En todos los casos estos ataques fueron espontáneos.

TABLA I
EVOLUCION CLINICA Y RESULTADO DE PRUEBAS

Paciente	MMPI	Bender	EEG	ECG	Placebo	Clonazepam	Imipramina
1	Paranoia	N	N	PVM	Ataques de pánico.2 Ansiedad leve a moderada	Mareos Letargia	Ansiedad anticipatoria Boca seca
2	Esquizofrenia	N	N	PVM	Ansiedad anticipatoria Insomnio Taquicardia Miedo a morir	Sin síntomas	Ansiedad anticipatoria Boca seca Constipación
3	Esquizofrenia	N	B	N	Varios ataques de pánico Ansiedad anticipatoria	Ansiedad moderada Mareos Letargia	Ansiedad anticipatoria Insomnio
4	Esquizofrenia	N	N	N	Ataque de pánico. 1 Ansiedad anticipatoria	Ansiedad leve	Ansiedad anticipatoria Ataque de pánico. 1
5	Paranoia	N	N	N	Ataque de pánico. 1 Ansiedad somática Síntomas depresivos leves	Sin síntomas	Ansiedad anticipatoria Ansiedad somática Síntomas depresivos leves

N = Normal

PVM = prolapso válvula mitral

B = "borderline"

En la Tabla II y la Tabla III se encuentran los resultados de las EHA y EHD respectivamente en los 5 pacientes y los 5 periodos del estudio. Se observó una diferencia significativa entre placebo, clonazepam, imipramina y post-tratamiento (Tabla II, ANOVA, $P < 0.05$). Los valores obtenidos después del tratamiento con clonazepam o imipramina fueron significativamente menores que los valores obtenidos después del placebo, pero estos dos grupos no fueron significativamente diferentes entre sí (Tabla II). La evaluación correspondiente al periodo de

TABLA II
RESULTADOS DE LA ESCALA DE HAMILTON PARA ANSIEDAD DE PACIENTES EN LOS PERIODOS DE TRATAMIENTO

Paciente	Periodos			Post- Tratamiento
	Placebo *	Clonazepam	Imipramina	
1	8,50	4,00	5,00	6,00
2	22,00	6,00	12,00	18,00
3	20,50	11,00	14,00	10,00
4	22,00	14,00	18,00	7,00
5	17,50	7,00	9,00	7,00
Media	18,10	8,40**	11,60**	9,60**
E.E.	2,53	1,80	2,19	2,20

$F(3,16) = 3,8542$, $P < 0,05$

* Corresponde a dos periodos de placebo: antes de comenzar el tratamiento y después de las siete semanas del primer periodo de tratamiento, sin diferencias significativas entre sí.

** $P < 0,05$ con respecto al placebo

TABLA III
RESULTADOS DE LA ESCALA DE HAMILTON PARA DEPRESION DE PACIENTES EN LOS PERIODOS DE TRATAMIENTO.

Paciente	Periodos			Post- Tratamiento
	Placebo*	Clonazepam	Imipramina	
1	9,50	3,00	5,00	9,00
2	22,50	8,00	15,00	18,00
3	22,50	11,00	19,00	6,00
4	22,50	17,00	17,00	14,00
5	29,00	5,00	10,00	10,00
Media	21,20	8,80**	13,20	11,40**
E.E.	3,27	2,45	2,53	2,08

$F(3,16) = 4,0725$, $P < 0,05$

* Corresponde a dos periodos de placebo: antes de comenzar el tratamiento y después de las siete semanas del primer periodo de tratamiento, sin diferencias significativas entre sí.

** $P < 0,05$ con respecto al placebo.

post-tratamiento fue también diferente al placebo ($P < 0.05$). Los resultados obtenidos mediante aplicación de EHD fueron similares a aquellos obtenidos con la EHA (Tabla III).

En las Tablas IV y V se encuentran los valores obtenidos en el grupo control vs. pacientes (ANOVA, $P < 0.05$ y 0.01 , respectivamente). Diferencias significativas con respecto al control fueron observadas después del

TABLA IV
RESULTADOS DE LA ESCALA DE HAMILTON PARA ANSIEDAD EN
CONTROLES Y PACIENTES

Sujetos	Control		Placebo	Pacientes	
	1	2		Clonazepam	Imipramina
1	3,00	3,00	8,50	4,00	5,00
2	3,50	3,50	22,00	6,00	12,00
3	1,00	1,00	20,50	11,00	14,00
4	4,50	5,50	22,00	14,00	18,00
5	4,00	3,00	17,50	7,00	9,00
Media	3,20	3,20	18,10*	8,40**	11,60**
E.E.	0,60	0,64	2,53	1,80	2,19

$F(4,20) = 12,6642$. $P < 0.01$

Control 1 y Control 2 corresponden a los resultados del grupo control después del período de placebo y después del primer período de tratamiento, respectivamente.

* $P < 0,01$ con respecto a Control 1

** $P < 0,01$ con respecto a Control 2

TABLA V
RESULTADOS DE LA ESCALA DE HAMILTON PARA DEPRESION EN
CONTROLES Y PACIENTES

Sujetos	Control		Placebo	Pacientes	
	1	2		Clonazepam	Imipramina
1	5,00	3,00	9,00	3,00	5,00
2	3,00	4,50	22,50	8,00	15,00
3	0,00	0,00	22,50	11,00	19,00
4	2,00	1,50	22,50	17,00	17,00
5	5,00	2,00	29,00	5,00	10,00
Media	3,00	2,20	21,10*	8,80**	13,20**
E.E.	0,95	0,75	3,27	2,45	2,45

$F(4,20) = 12,3625$. $P < 0.01$

Control 1 Control 2 corresponden a los resultados del grupo control después del período de placebo y después del período de tratamiento para los pacientes, respectivamente.

* $P < 0,01$ con respecto al Control 1

** $P < 0,05$ y $0,01$ con respecto a Control 2, respectivamente.

placebo ($P < 0.01$), y períodos con clonazepam o imipramina ($P < 0.01$) para la EHA (Tabla IV). Para la EHD (Tabla V) se obtuvieron diferencias significativas con respecto al control después del placebo ($P < 0.01$) y períodos con clonazepam o imipramina ($P < 0.05$ y 0.01).

La concentración de lactato en el plasma de elevó por el ejercicio moderado, pero no se observaron diferencias significativas entre los

períodos experimentales o entre los controles y los pacientes (Tabla VI). El ejercicio no provocó manifestaciones de pánico o de ansiedad en ninguno de los casos. Los pacientes presentaron una excreción urinaria elevada de MHPG con respecto al grupo control en todos los períodos estudiados que no se modificó significativamente durante el tratamiento con ambas drogas (Tabla VII).

TABLA VI
NIVELES DE LACTATO PLASMÁTICO EN mg/ml

Grupo	Reposo	Ejercicio
Control*	15,00 ± 2,12	28,79 ± 1,94**
Pacientes Placebo	13,99 ± 1,66	33,58 ± 2,16**
Clonazepam	-----	28,09 ± 4,75***
Imipramina	-----	23,98 ± 3,99***

Cada valor representa la media ± E.E.

* Correspondiente a tres períodos: después de placebo antes del primer tratamiento, después de placebo antes del segundo tratamiento y después del post-tratamiento, sin diferencias significativas entre sí.

** $P < 0,005$ con respecto a Control o Placebo en Reposo.

*** $P < 0,05$ con respecto a Placebo en Reposo.

TABLA VII
EXCRECIÓN URINARIA DE MHPG EN mg/24 h

	1	2	3
Control	1,61 ± 0,37	2,05 ± 0,33*	0,78 ± 0,18
Pacientes: Placebo	3,12 ± 0,49*	-----	-----
Clonazepam	-----	2,86 ± 1,01	-----
Imipramina	-----	2,56 ± 0,33	-----
Post-tratamiento	-----	-----	1,49 ± 0,19**

Cada valor representa la media ± E.E.

1 - Período de Placebo. 2- Períodos de tratamiento. 3 - Período de post-tratamiento.

* Correspondiente a dos grupos sin diferencias significativas entre sí.

** $P < 0,05$ y $0,025$ con respecto al Control correspondiente.

DISCUSION

Varios trabajos (7,32,53,63) apoyan la hiperactividad noradrenérgica relacionada con los desórdenes de ansiedad. Sin embargo, existe una controversia con respecto a los niveles plasmáticos de MHPG en el trastorno de pánico, los cuales se han señalado no afectados por el tratamiento con isoproterenol, los estados de ansiedad por lactato o la exposición fóbica (5,36,51), o elevados por la yohimbina o la exposición fóbica (39,59).

La estimulación del *locus coeruleus* en monos produce una respuesta semejante al pánico (53). La administración crónica de imipramina, desipramina (47,61) o del agonista α_2 adrenérgico, clonidina (29,42), reduce el índice de recambio central de NA y las descargas neuronales del *locus coeruleus*. El aumento de MHPG producido por el aumento de la actividad noradrenérgica podría ser breve o restringido a regiones específicas del SNC; estos cambios no serían detectados en los fluidos periféricos mediante obtención de una sola muestra. La eliminación urinaria de MHPG en 24 h sigue variados parámetros (64,65), de manera que la determinación de la excreción urinaria de MHPG en 24 h refleja mejor la actividad noradrenérgica que una muestra aislada de plasma. La existencia de subgrupos de pacientes con trastornos de pánico (22) hace necesario buscar similitudes entre los grupos cuando se pretende evaluar la respuesta a tratamientos

específicos. Los pacientes del presente estudio presentaron una eliminación urinaria de MHPG elevada con respecto al grupo control, lo cual hace homogéneo el grupo experimental.

Las infusiones de lactato fueron consideradas como un modelo para los trastornos de ansiedad (31). Durante el ataque de pánico desencadenado por lactato se observa hiperventilación, taquicardia, aumento de la presión sanguínea, y altos niveles de NA plasmática (41). El lactato es metabolizado a bicarbonato (25), el cual no atraviesa la barrera hemato-encefálica (67), pero es convertido en CO₂ que llega al cerebro y produce hipercapnia central e hiperventilación. Este proceso estimula los quimiorreceptores medulares centrales (23), y produce estimulación del *locus coeruleus* (1). El papel del lactato endógeno en la patogenia del trastorno de pánico ha sido muy discutido, sin embargo, parece ser que la administración de infusiones de lactato de sodio, a través de la activación del sistema noradrenérgico central, está relacionada con las manifestaciones del ataque de pánico (23). Además, el ataque de pánico provocado por infusión de lactato de sodio es inhibido por agentes conocidos como supresores del ataque clínico, tales como los tricíclicos, los inhibidores de la monoamina oxidasa y el alprazolam (37,40,55,71). En el presente grupo de pacientes los niveles endógenos de lactato fueron sólo modificados por el ejercicio y se encontraron

dentro de los límites del control, de acuerdo con observaciones anteriores (52). En condiciones de aumento de la producción de ácido láctico, como el ejercicio, podrían señalarse diferencias entre controles y pacientes. En este estudio el propósito era encontrar un parámetro más para homogeneizar el grupo de pacientes en sus características bioquímicas. Existen evidencias de aumento de los niveles de lactato sérico en pacientes con neurosis de ansiedad luego de ejercicio moderado (6).

Los desórdenes de personalidad en pacientes con trastorno de pánico han sido reportados en el Grupo C (18). En este estudio los pacientes presentaron rasgos principalmente del Grupo A, aunque también del Grupo C, sin tener diagnóstico de trastorno de personalidad. Muchos pacientes con trastorno de pánico han presentado signos de alteraciones sensoriales, cognitivas y emocionales semejantes a las observadas en algunas formas de epilepsia, anomalías en el EEG o mejoría en el tratamiento anticonvulsivo (23,60). Sin embargo, las anomalías presentadas por el 14% de un grupo de 35 pacientes corresponden a alteraciones no específicas (60). En el presente grupo no se observaron signos de organicidad reflejados por el EEG o la prueba de Bender, lo que indica un defecto probablemente bioquímico, aunque se hayan indicado alteraciones cerebrales localizadas, con desempeño de papeles importantes en la patología de la enfermedad, en el lóbulo temporal y estructuras límbicas (60). La

existencia concomitante de trastorno de pánico y prolapso de la válvula mitral (3) fue observada en algunos de los pacientes de este estudio.

Se ha demostrado que cuando existe una correlación positiva entre dos tratamientos el estudio de dos períodos cruzados es preferible a un estudio con un tratamiento único (24). Sin embargo, los efectos residuales de los tratamientos deberían ser iguales, lo cual resulta difícil cuando se intenta comparar dos drogas químicamente diferentes. En variadas investigaciones se ha señalado una semana de descanso en los casos de un estudio doble ciego cruzado (57). Nosotros hemos fijado el período de placebo en dos semanas, considerando que el tratamiento con imipramina podría producir modificaciones más prolongadas que el clonazepam.

El clonazepam ha sido usado previamente en el tratamiento del trastorno de pánico (62). Los autores discutieron las ventajas de esta benzodiazepina con respecto a otras drogas. Sin embargo, un estudio comparativo de clonazepam y tratamientos clásicos, tal como la imipramina, no había sido realizado previamente. El clonazepam eleva los niveles y reduce la tasa de recambio de la serotonina en el SNC (33,43). La estimulación del sistema de serotonina en el desorden de pánico produce resultados controversiales (13,14), aparentemente dependientes de la dosis del agonista usada (35). El *locus coeruleus* se encuentra bajo la influencia de los núcleos del rafe (3,48). El clonazepam ejercería su efecto eficientemente a los tres

niveles destacados en la teoría neuroanatómica del trastorno de pánico (23) y probablemente actuando en forma dual, como agente antiansiedad y expresando sus propiedades serotoninérgicas (43).

Algunos medicamentos antipánico, tales como el alprazolam y la imipramina tienen la tendencia a disminuir los niveles basales de MHPG (12,13). El alprazolam disminuye los niveles de MHPG estimulados por yohimbina (12). Sin embargo, en este estudio no hubo una disminución estadísticamente significativa de los niveles de MHPG libre luego de los tratamientos establecidos. Esto sugiere que, por un lado si existe una hiperactividad noradrenérgica en algunos sujetos con trastorno de pánico, lo cual amerita una evaluación de las participaciones de los sistemas central y periférico. La determinación del MHPG sulfatado es mejor índice de la actividad noradrenérgica central (48). Y, por otro lado, sugiere que la mejoría clínica no necesariamente está asociada a una disminución de la actividad del sistema de NA, expresado por la eliminación urinaria de MHPG.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue parcialmente financiado por el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Agradecemos altamente la colaboración técnica de la Lic. Patricia Matus. Agradecemos la asistencia secretarial de la Sra. Grisha Rivas y a Roche y Ciba-Geigy

por la donación del clonazepam y la imipramina, respectivamente.

ABSTRACT

Imipramine and Clonazepam treatment of patients with panic disorder and a high urinary excretion of MHPG. Lima, L. (Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Apartado 1827, Caracas, Venezuela), Carreira I., Morales M., Silva C., Casique M. *Invest Clín* 33(1):39 - 52, 1992.

The response to treatment with imipramine or clonazepam was evaluated in patients with panic disorder. These patients had a high urinary 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol 24 h-excretion and normal plasma lactate levels. Both drugs were efficient as antipanic agents, but clonazepam resulted more efficacious than imipramine by the scores of Hamilton Anxiety or Depression Scales. Moreover, clonazepam also reduced the anticipatory anxiety.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 - ASTON-JONES G., ENNIS M., PIERIBONE V. et al: The brain nucleus locus ceruleus; restricted afferent-control of a broad efferent network. *Science* 234:734-737, 1986.
- 2 - BENDER L.: Test gestáltico visomotor. Usos y Aplicaciones Clínicas. 5ta. edición. Edit. Paidós, BA 1972; 1946.
- 3 - BOBILLIER P., SEGUIN S., PETITJEAN F. et al: The raphe nuclei of the cat brain stem; a topographical atlas of their efferent projections as revealed by autoradiography. *Brain Res* 113:449-486, 1976.
- 4 - BROWNE T. R.: Clonazepam. *New Eng J Med.* 299:812-816, 1978.

- 5 -CARR D., SHECCHAN D., STURMAN O. et al: Neuro endocrine correlates of lactate induce anxiety and their response to chronic alprazolam therapy. *Am J Psychiatry* 143:483-494, 1986.
- 6 -COHEN M.E., CONSOLAZIO F. C., JOHNSON R.E.: Blood lactate response during moderate exercise in neurocirculatory asthenia, anxiety neurosis, or effort syndrome. *J Clin Invest* 26:339-342, 1947.
- 7 -CHARNEY D.S., HENINGER G.R., REDMOND D.E. Jr.: Yohimbine induced anxiety and increased noradrenergic function in humans: Effects of diazepam and clonidine. *Life Sci* 33:19- 29, 1983.
- 8 -CHARNEY D.S., REDMOND D.E. Jr. Neurobiologic mechanisms in human anxiety: Evidence supporting central noradrenergic hiperactivity. *Neuropharmacology* 22:1531-1536, 1984.
- 9 -CHARNEY D.S., HENINGER G.R., BREIER A.: Noradrenergic function in panic anxiety: effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 41:751-763, 1984.
- 10 -CHARNEY D.S., HENINGER G.R., JATLOW P.I.: Increased anxiogenic effects of caffeine in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 42:233-243, 1985.
- 11 -CHARNEY D.S., HENINGER G.R.: Noradrenergic function and the mechanism of action of antianxiety treatment. I. The effect of long-term alprazolam treatment. *Arch Gen Psychiatry* 42:458-467, 1985.
- 12 -CHARNEY D.S., HENINGER G.R.: Noradrenergic function and the mechanism of action of antianxiety treatment. II. The effect of long-term imipramine treatment. *Arch Gen Psychiatry* 42:473-481, 1985.
- 13 -CHARNEY D.S., HENINGER G.R.: Serotonin function in panic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 43:1059-1065, 1986.
- 14 -CHARNEY D.S., WOODS S.W., GOODMAN W.K., RIFKIN B., KINCH M., AIKEN B., QUADRINO L.M., HENINGER G.R.: Drugtreatment of panic disorder: The comparative efficacy of imipramine, alprazolam, and trazodone. *J Clin Psychiatry* 47:580-586, 1986.
- 15 -CHARNEY D.S., WOODS S., GOODMAN W., et al: Serotonin function in anxiety, II: Effects of the serotonin agonist MCPP in panic disorder patients and healthy controls. *Psychopharmacol* 92:14-24, 1987.
- 16 -CHOUINARD G., ANNABLE L., FONTAINE R., SOLYOM L.: Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders: A double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berlin)* 77:229-233, 1982.
- 17 -CHOUINARD G., YOUNG S.N., ANNABLE L.: Antimanic Effect of Clonazepam. *Biological Psychiatry* 18:451-466, 1983.
- 18 -DIAGNOSTIC AND STATICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS. 3rd. Edition Revised (DSM-III-R). Washington DC. American Psychiatric Association, 1987.
- 19 -DUNNER D.L., ISHIKI D., AVERY D.H., WILSON L.G. HYDE T.S.: Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks in panic disorder: A controlled study. *J Clin Psychiatry* 47:458-460, 1986.
- 20 -EVANS L., KENARDY J., SCHNEIDER P., HOEY H.: Effect of a selective serotonin uptake inhibitor in agoraphobia with panic attacks. *Acta Psychiatr Scand* 73:49-53, 1986.
- 21 -FILE S.F.: The neurochemistry of anxiety. pp. 13-34. In Burrows G.D., Norman T.R., and Davis B., eds. *Anti-anxiety Agents*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1984.
- 22 -GEORGE D., NUTT D., WAXMAN R., et al: Panic response to lactate administration in alcoholic and nonal-

- coholic patients with panic disorders. *Am J Psychiatry* 146:1161-1165, 1989.
- 23 -GORMAN J., LIEBOWITZ M., FYER A., et al: A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry* 146:148-161, 1989.
- 24 -GRIZZLE J.: The two-period change-over design and its use in clinical trials. *Biometrics* 476-480, 1965.
- 25 -GROSZ H., FARMER B.: Blood lactate in the development of anxiety symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 21:611-619, 1969.
- 26 -HAMILTON M.: The assessment of anxiety states by rating. *Brit J Med Psychol* 32:50-55, 1959.
- 27 -HATHAWAY S.R., MCKINLEY L.C.: Minnesota Multiphasic Personality Inventory Manual. Psychological Corporation, N.Y. 1967.
- 28 -HENINGER G., CHARNEY D., PRINCE L.: Noradrenergic and serotonergic receptor system function in panic disorder and depression. *Acta Psychiatry Scand* 36:138-150, 1988.
- 29 -HOCHN-SARIC R., MERCHANT A., KEYSER M., et al: Effects of clonidine on anxiety disorders. *Arch Gen Psychiatry* 38:1278-1282, 1981.
- 30 -HOLLANDER E., LIEBOWITZ M., GORMAN, J.: Anxiety disorders. Text book of Psychiatry. Ed. by Talbott J., Halles R., Yuofsky & Am Psychiatry Press, Washington D.C. 1:443-491, 1988.
- 31 -HOLMGREN A., STROM G.: Blood lactate concentration in relation to absolute and relative work load in normal men, and in mitral stenosis, atrial septal defect, and vasoregulatory asthenia. *Acta Med Scand* 163:186-193, 1959.
- 32 -HOLMBERG G., GERSHON S.: Autonomic and psychiatric effects of yohimbine hydrochloride. *Psychopharmacologia* 2:93-106, 1961.
- 33 -JENNER P., CHADWICK D., REYNOLDS E.H., et al: Altered 5-HT metabolism with clonazepam, diazepam and diphenylhydantoin. *J Pharm Pharmacol* 27:707-710, 1975.
- 34 -JIMERSON D., BALLENGER J., LAKE C., et al: Plasma and CSF MHPG in normals. *Psychopharmacol Bull* 17:86-87, 1981.
- 35 -KAHN R., WESTENBERG H.: L-5-hydroxytryptophan the treatment of anxiety disorder. *J Affective Disord* 8:197-200, 1985.
- 36 -KAITIN K., BLIWISSE D., GLEASON C., et al: Sleep disturbance produced by electrical stimulation of the locus ceruleus in a human subject. *Biol Psychiatry* 21:710-716, 1986.
- 37 -KELLY D., MITCHELL-HEGGS N., SHEAN D.: Anxiety and the effects of sodium lactate assessed clinically and pshysiologically. *Br Psychiatry* 119:129-141, 1971.
- 38 -KLEIN D.F.: Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacologia (Berlin)* 5:397-408, 1964.
- 39 -KO G.N., ELSWORTH J.D., ROTH R.H. et al: Panic induced elevation of plasma MHPG levels in phobic-anxious patients. *Arch Gen Psychiatry* 40:425-430, 1983.
- 40 -LIEBOWITZ M., FYER A.J., McGRATH P., et al: Clonidine treatment of panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 17:122-123, 1981.
- 41 -LIEBOWITZ M., GORMAN J., FYER A., et al: Lactate provocations of panic attacks II: Biochemical and physiological findings. *Arch Gen Psychiatry* 42:709-719, 1985.
- 42 -LIEBOWITZ M., FYER A., GORMAN J., et al: Alprazolam in the treatment of panics disorders. *J Clin Psychopharmacol* 6:13-20, 1986.
- 43 -LIMA L.: Region selective reduction of brain serotonin and noradrenaline turnover rate and serotonin agonist-induced behaviour in rats treated with clonazepam. *Pharmacol Biochem & Behav* 39:671-676, 1991.
- 44 -MARBACH E., WEIL M.: Rapid enzymatic measurement of blood lactate

- and pyruvate. *Clin Chem* 13:314-318, 1967.
- 45 -MURAI S., HIROPO S., MASUDA I., et al: Rapid determination of norepinephrine, dopamine, serotonin, their precursor amino acids and related metabolites in discrete brain areas of mice within ten minutes by HPLC with electrochemical detection. *J Neurochem* 50:473-479, 1988.
- 46 -MUSCETOLLA G., WEHRT., GOODWIN F.: Effect of diet on urinary MHPG excretion in depressed patients and normal control subjects. *Am J Psychiatry* 134:914-916, 1977.
- 47 -NYBACK H., WALTERS J., AGHAJANINA G., et al: Tricyclic antidepressants: effects on the firing rate of brain noradrenergic neurons. *Eur J Pharmacol* 32:302-312, 1975.
- 48 -PEYRIN L.: Urinary MHPG sulfate as a marker of central norepinephrine metabolism: a commentary. *J Neural Transm [Gen Sect]* 80:51-65, 1990.
- 49 -PICKEL V., JOH T., REISS D.: Immunocytochemical evidence for serotonergic innervation of noradrenergic neurons in nucleus locus ceruleus in interactions between putative neurotransmitters in the brain. Garattini S., Pujal S., Samanin R. eds., Raven Press, New York, 1978.
- 50 -PIITS F., McCLURE J.: Lactate metabolism in anxiety neurosis. *New Eng. J Med* 277:1329-1336, 1967.
- 51 -POHL R., ETIEDGUI E., BRIDGES M., et al: Plasma MHPG levels in lactate and isoproterenol anxiety states. *Biol Psychiatry* 22:1127-1136, 1987.
- 52 -RAINEY J.M.Jr., POHL R.B., WILLIAMS M., et al: A comparison of lactate and isoproterenol anxiety states. *Psychopathology* 17:74-82, 1984.
- 53 -REDMOND D.E.: New and old evidence for the involvement of a brain norepinephrine system in anxiety in phenomenology and treatment of anxiety. Fann W.E., Karacan I., Polorny A. D., et al: eds. SP Medical & Scientific Books, New York, 1979.
- 54 -REIMAN E., RAINCHLE M., ROBINS E., et al: Neuroanatomical correlates of a lactate-induced anxiety attack. *Arch Gen Psychiatry* 46:493-500, 1989.
- 55 -RIFKIN A., KLEIN D., DILLON D., et al: Blockade by imipramine of desipramine of panic induced by sodium lactate. *Am J Psychiatry* 138:676-677, 1981.
- 56 -ROBINS L.N., HELZER J.E., WEISMANN M.M., et al: Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 41:949-958, 1984.
- 57 -SCHWEIZER E., FOX I., CASE G., et al: Lorazepam and alprazolam in the treatment of panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 24:224-227, 1988.
- 58 -SHEEHAN D., BALLENGER J., JACOBSON G.: Treatment of endogenous anxiety with phobic, hysterical and hypochondriacal symptom. *Arch Gen Psychiatry* 37-51, 1980.
- 59 -SPIER S.A., TESAR G.E., ROSENBAUM J.F., WOODS S.W.: Treatment of panic disorder and agoraphobia with clonazepam. *J Clin Psychiatry* 47:238-242, 1986.
- 60 -STEIN M., UHDE T.: Infrequent occurrence of EEG abnormalities in panic disorder. *Am J Psychiatry* 146:517-520, 1989.
- 61 -SVENSSON T., USDIN T.: Feedback inhibition of brain noradrenaline neurons by tricyclic antidepressants: alphareceptor mediation. *Science* 202-1089-1091, 1978.
- 62 -TESAR G., ROSEMBAUM J.: Successful use of clonazepam in patients with treatment-resistant panic disorder. *J Nerv Ment Dis* 174:477-482, 1986.
- 63 -UHDE T.W., BOULENGER J., POST R.M., et al: Fear and anxiety: relationship to noradrenergic function. *Psychopathology* 17:8-23, 1984.

- 64 -VAN BEMMEL A., SMEETS E., VAN DIEST R.: The 24 hour pattern of urinary MHPG excretion in depressives and normals. *Acta Psychiatry Scand* 78:298-303, 1988.
- 65 -WERH T., MUSCETTOLA G., GOODWIN F.: Urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol circadian rhythm. *Arch Gen Psychiatry* 37:257-263, 1980.
- 66 -WESTENBERG H.G.M., DEN BOER J.A., KAHN R.S.: Psychopharmacology of anxiety disorders: On the role of serotonin in the treatment of anxiety states and phobic disorders. *Psychopharmacol Bull.* 23:145-149, 1987.
- 67 -WHITMAN J., DOLFIN J., TRISCOTT A., et al. Stimulation of peripheral chemoreceptors with sodium bicarbonate. *Br J Anaesth* 48:853-857, 1976.
- 68 -WINER B.J.: *Statistical principles in experimental design*. 2nd. ed., McGraw Hill, New York, 1971.
- 69 - WOOD S.W., GOODMAN W.K., CHARNEY D.S.: NE hyperactivity associated with a yohimbine panic. Program and NewResearch. Abstracts from the American Psychiatric Association 139th Annual Meeting, Washington DC. 1986.
- 70 -WOODS S.W., CHARNEY D.S., McPHERSON C.A., et al: Situational Panic Attacks. *Arch Gen Psychiatry* 44:365-375, 1987.
- 71 -YERAGANI V., POHL R., BALON R., et al: Sodium lactate infusions after treatment with trycyclic antidepressants: behavioral and physiological findings. *Bull Psychiatry* 24: 767-774, 1988.
- 72 -YOCCA F.D.: Neurochemistry and neurophysiology of buspirone and gepirone: Interactions at presynaptic and postsynaptic 5-HT_{1A} Receptores. *J Clin Psychopharmacol* 10(3), 1990.
- 73 -ZITRIN C., KLEIN D., WOERNER M.: Treatment of agoraphobia with group exposure in vivo and imipramine. *Arch Gen Psychiatry* 37:63, 1980.