Maastricht University

Influencing panic : experimental and clinical studies into determinants of panic severity

Citation for published version (APA):

Knuts, I. J. E. (2015). *Influencing panic : experimental and clinical studies into determinants of panic severity*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse. https://doi.org/10.26481/dis.20150527ik

Document status and date:
Published: 01/01/2015

DOI:
10.26481/dis.20150527ik

Document Version:
Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

• A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
• The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
• The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

Link to publication

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the “Taverne” license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 24 Apr. 2024

SAMENVATTING

De introductie in **hoofdstuk 1** beschrijft het dagelijks leven van een patiënt met een paniekstoornis. De casus bevat de klinische presentatie, de diagnostische en psychometrische evaluatie, het gebruik van de CO2 challenge en de behandeling. Ook worden diagnostische handvatten, factoren die een invloed hebben op de paniekstoornis en de verschillende mogelijkheden van behandeling van een paniekstoornis beschreven.

Hoofdstuk 2 geeft een algemeen overzicht van de studies die werden uitgevoerd in kader van dit proefschrift. Het doel van het proefschrift was om de impact van genetische en omgevingsfactoren op de paniekstoornis te bevestigen en verklaren. Een ander streven was om de kennis over de factoren die een invloed hebben op cognitieve gedragstherapie in de behandeling van de paniekstoornis uit te breiden.

Om meer inzicht te krijgen in de omgevingsfactoren die paniek beïnvloeden, werden CO2 inhalaties gebruikt als een model om paniek op te wekken en roken als een techniek om de paniekreactie te vergroten. In **hoofdstuk 3** wordt een experimentele studie beschreven die het 'paniekeffect' van roken op de CO2 challenge onderzoekt. Hoewel in beide groepen de basismetingen gelijk waren, reageerden de 46 rokers met een paniekstoornis met meer paniek-symptomen op de challenge dan de 46 niet-rokers met een paniekstoornis. De vrees- scores toonden hetzelfde effect maar dit verschil was niet statistisch significant. Deze resultaten suggereren dat roken het 35% CO2 acute 'paniekeffect' faciliteert bij patiënten met een paniekstoornis en ondersteunt de hypothese dat voorafgaand regelmatig roken het risico op een paniekaanval doet toenemen bij patiënten met een paniekstoornis.

De literatuur betreffende de comorbiditeit tussen sigaretten roken/ nicotine afhankelijkheid en paniek (paniekaanvallen of paniekstoornis met of zonder agorafobie) werd besproken in **hoofdstuk 4**. De opzet van de review was om een beter zicht te krijgen op de relatie tussen paniek en roken enerzijds en de mogelijk onderliggende etiologische mechanismen anderzijds. De studies die geïncludeerd werden, werden verdeeld in 3 categorieën: de studies die een schatting maakten van de prevalentie van de gelijktijdige aanwezigheid ('co- occurrence') van roken / nicotine afhankelijkheid en paniekaanvallen/ paniekstoornis (met of zonder agorafobie), de studies die de 3 causale modellen onderzochten (van paniek naar roken, van roken naar paniek, en gedeelde kwetsbaarheid) en tenslotte de experimentele studies. Bij deze laatste werd gebruik gemaakt van procedures die een paniek-reactie kunnen opwekken in een laboratorium om zo de onderliggende mechanismen van het verband tussen paniek en roken te achterhalen. Het grootste deel van de literatuur ondersteunt een link tussen roken en paniek waarbij beide het vermogen lijken te hebben om als causale factor te kunnen dienen in de ontwikkeling van de andere. De pathogenetische verklaringen van deze 'co-occurrence' refereren hoofdzakelijk naar 3 hypotheses. Neuroticisme 'linkt' roken aan paniek omdat het een invloed heeft op de frequentie van roken in patiënten met een voorgeschiedenis van paniek ('the moderational model'). Roken kan ook

beschouwd worden als een kwetsbaarheidsfactor die de uiting van de paniekstoornis wijzigt door het verergeren van affectieve ontregelingen en negatieve gezondheidsprocessen ('the pathoplastic model of dysfunction'). Tenslotte kan roken het risico op longaandoeningen vergroten of rechtstreeks een invloed uitoefenen op de carotis lichaampjes en zo de drempel voor verstikkingssignalen verlagen, waardoor indirect het risico op paniek toeneemt ('the false suffocation alarm theory'). De eerste 2 hypotheses werden onder-steund door verschillende onderzoeken. Enkele onderzoeken vonden een unidirectioneel verband van roken naar paniek, terwijl maar één onderzoek een bidirectioneel verband aantoonde tussen roken en paniek. In onderzoeken die patiënten met een nicotine afhankelijkheid onderzochten, werd aangetoond dat hoe groter de afhankelijkheid van nicotine is, hoe hoger het risico is op comorbiditeit met paniek. In experimentele onderzoeken hebben bijna alle studies aangetoond dat roken de 'vrees reactiviteit' doet toenemen als reactie op een biologische challenge en dit zowel in patiënten met een paniekstoornis als in gezonde vrijwilligers. De algemene conclusie is dat paniek en sigaretten roken elk het vermogen lijken te hebben om te dienen als causale factor / facilitator in de ontwikkeling van de andere. Hoewel het tijdsverloop en de pathogenetische verklaringen van een dergelijke 'co-occurrence' nog steeds het voorwerp van discussie zijn, lijkt het dat roken het begin van de paniekstoornis vooraf gaat en paniek zelf bevordert.

In **hoofdstuk 5**, **hoofdstuk 6** en **hoofdstuk 7**, werd cognitieve gedragstherapie (CGT) gebruikt als een techniek om inzicht te krijgen in de factoren die het effect van therapie bepalen bij de paniekstoornis. In hoofdstuk 5 werd onderzocht hoe effectief CGT, gericht op agorafobie, is als CGT als een intensief ('1- week') programma wordt gegeven bij patiënten met een paniekstoornis. De uitkomsten van de agorafobie score van de Fear Questionnaire (FQA) als de belangrijkste uitkomstmaat werden vergeleken na een 1 week intensief programma (98 patiënten) versus een twee- wekelijkse therapie (98 patiënten). De mate van agorafobie nam significant af in beide groepen en dit respectievelijk 1 week en 3 maanden na therapie. Deze bevindingen suggereren dat de duur van het geven van gedragstherapie gericht op agorafobie korter kan indien de therapie intensiever wordt gegeven en dit zonder het resultaat van de behandeling te beïnvloeden.

In **hoofdstuk 6** worden de resultaten beschreven van een onderzoek in een grote groep ambulante patiënten waarin de relatie van een comorbide depressieve stoornis op de behandeluitkomst van gedragstherapie voor paniekstoornis wordt onderzocht. In overeenstemming met de meest recente studies, toont dit onderzoek aan dat zowel depressieve als niet- depressieve patiënten met een paniekstoornis met agorafobie baat hebben van CGT die gericht is op de paniekstoornis met agorafobie. Beide groepen verbeterden significant tijdens therapie met een afname van meer dan 70% van de PAS –scores en een afname van meer dan 67% van de FQA- scores ten opzichte van de scores bij het begin van de behandeling. De FQA- scores in de depressieve groep namen af van ernstige agorafobie bij start van de behandeling naar agorafobie in remissie na de behandeling. De FQA-scores in de niet-depressieve groep namen af van ernstige agorafobie bij start van de behandeling naar agorafobie in remissie na de behandeling.

Hoewel de depressieve groep bij start van de behandeling significant hogere scores had op de angst- schalen (PAS, FQA), waren er na de behandeling geen significante verschillen tussen de 2 groepen. In overeenstemming met eerdere studies, bevestigt dit onderzoek dat op behandelrichtlijnen gebaseerde gedragstherapie gericht op de paniekstoornis met agorafobie ook doeltreffend de depressieve symptomen reduceert. Er was een significant effect van behandeling op de depressieve symptomen in beide groepen hoewel de depressieve patiënten na de behandeling wel nog steeds significant hoger scoorden op de MADRS dan de niet – depressieve patiënten. Deze data geven aan dat een comorbide depressieve stoornis geen nadeel is voor de behandeluitkomst en dat succesvolle behandeling van de paniekstoornis geassocieerd is met een afname van de comorbide depressieve symptomen.

In **hoofdstuk 7** werden genetische technieken gebruikt om fundamentele neurotransmittor systemen te onderzoeken en de ernst van de symptomen van patiënten met een paniekstoornis na te gaan. In dit onderzoek volgden 99 patiënten met een paniekstoornis met agorafobie een 1-week in-vivo exposure-gericht CGT programma en werden de patiënten geclassificeerd volgens hun 5-HTTLPR genotype. Het onderzoek toonde aan dat patiënten met het LL-genotype een kleinere afname hadden van de FQA- en PAS- scores in vergelijking met de patiënten met het SS- en het SL-genotype. Gezien er een significant 'treatment x genotype interaction' effect was, tonen de resultaten een verband tussen het 5-HTT-linked polymorphic region (5-HTTLPR) genotype en het effect van de exposure-gerichte gedragstherapie in patiënten met een paniekstoornis met agorafobie. Deze bevindingen onthullen dat het effect van exposure- gerichte gedragstherapie verbonden is aan het 5-HTTLPR polymorfisme en dat patiënten met een paniekstoornis met agorafobie die het SS/SL-genotype hebben een groter effect ondervinden van therapie in vergelijking met patiënten met het LL genotype. Dit onderzoek suggereert dat een genetische factor een invloed heeft op de uitkomst van gedragstherapie en impliceert dat het serotonerge systeem een rol speelt in de CGT bij patiënten met een paniekstoornis met agorafobie.

In de algemene discussie in **hoofdstuk 8** worden de resultaten van het onderzoek in dit proefschrift besproken met aandacht voor de omgevings- en genetische factoren die paniek en CGT beïnvloeden en het klinische belang van de resultaten. Ook worden er enkele afsluitende voorstellen gedaan voor toekomstig onderzoek.

In **hoofdstuk 9** ('Valorization') wordt het sociale en economische belang, de doelgroepen voor wie de resultaten van de gedane onderzoeken van belang zijn (en waarom), de activiteiten/ produkten en het innovatieve van de onderzoeken beschreven.

SUMMARY

The introduction in **chapter 1** illustrates the daily life of a patient with panic disorder (PD). The case report includes the clinical presentation, diagnostic evaluation, psychometric evaluation, the use of the CO2 challenge and the choice of treatment. Also, the diagnostic 'tools', the implications for the individual and society, the factors that have an influence on PD and the different ways to treat PD are described.

Chapter 2 gives a general overview of the studies performed in this thesis. The aim of this thesis was to establish and explain the impact of gene and environmental factors on panic disorder. At the same time, the objective was to extend our knowledge about factors that have an impact on the effect of cognitive-behavioral therapy (CBT) in panic disorder (PD).

To get more insight in the environmental factors that influence panic, CO2 inhalations were used as a model to provoke panic and smoking as a technique to enhance this panic provocation. **Chapter 3** describes an experimental study constructed to investigate the 'panic' effects of smoking on the 35% CO2 challenge. While baseline measures were similar in both groups, the 46 PD smokers reacted with more panic symptoms to the challenge when compared to the 46 PD non-smokers. Fear scores showed the same effect, but without reaching statistical significance. These results suggest that smoking facilitates 35% CO2 acute 'panic' effects in PD patients and support the hypothesis that prior regular smoking increases the risk for panic attacks in PD patients.

The literature regarding the comorbidity between cigarette smoking/nicotine dependence and panic (either panic attacks or panic disorder with or without agoraphobia) was reviewed in **chapter 4**. The intention of the review was to achieve a wider picture on the relationship between panic and cigarette smoking and to determine the potential underlying etiologic mechanisms. The studies that were included were divided into 3 categories; studies estimating the prevalence of the co-occurrence of cigarette smoking/nicotine dependence and panic attacks/panic disorder (with or without agoraphobia), studies that examined the 3 causal models (from panic to smoking, from smoking to panic, and shared vulnerability) and experimental studies using laboratory panic provocation procedures and so addressing the underlying mechanisms of the panic/smoking link. The bulk of the literature supports a link between smoking and panic and each appeared to have the capacity to serve as a causal factor in the development of the other. The pathogenetic explanations of this co-occurrence referred mainly to 3 hypotheses; neuroticism links smoking to panic as it moderates smoking frequency in subjects with a lifetime history of panic ('the moderational model'), smoking acts as a vulnerability factor that modifies the expression of panic disorder by exacerbating affective disturbances and negative health processes ('the pathoplastic model of dysfunction'), smoking, by means of increasing the risk of lung disease or impacting the carotid body, may reduce the threshold to suffocation signals and indirectly increase the risk of panic ('the false suffocation alarm theory'). The first 2 hypotheses

have been supported by several studies. A few studies found a unidirectional relationship going from smoking to panic, whereas only one study showed a bidirectional relationship between smoking and panic. In studies evaluating patients with nicotine dependence, it was found that the more severe the level of nicotine dependence, the higher the risk of comorbidity with panic. In experimental studies almost all studies have found that cigarette-smoking increases fear reactivity to a biological challenge, both in panic disorder patients as in healthy volunteers. The overall conclusion is that panic and cigarette smoking each appear to have the capacity to serve as a causal factor/facilitator in the development of the other. Although the temporal pattern and the pathogenetic explanations of such a co-occurrence are still a matter of debate, cigarette smoking tends to precede the onset of panic and to promote panic itself.

In **chapter 5**, **chapter 6** and **chapter 7**, CBT were used as a behavioral technique to gain insight in factors that determine the effect of therapy in PD. In **chapter 5** the efficacy of an intensive 1-week behavioral therapy program focusing on agoraphobia for PDA patients was examined. The outcomes on the agoraphobia score of the Fear Questionnaire (FQA), FQA as the main outcome measure, were compared after a 1-week intensive therapy (96 patients) and a twice-weekly therapy (98 patients). Agoraphobia was found to improve significantly in both groups, 1 week and 3 months after therapy, respectively. These findings suggest that behavioral therapy for agoraphobia can be shortened if intensified without affecting therapy outcome.

In **chapter 6**, the results of a study in a large group of outpatients examining the relationship of comorbid depression on treatment outcome for manualized behavioral therapy for PDA, are described. In line with most recent studies, the study shows that both depressed and non-depressed PDA patients profit from CBT focused on the PDA. Both groups improved significantly during therapy with a reduction of more than 70% on initial scores on the PAS and a reduction of more than 67% on initial scores on the FQA. In the depressed group the FQA score was reduced from severe agoraphobia at baseline to agoraphobia in remission at post-treatment and in the non-depressed group from severe agoraphobia at baseline to agoraphobia in remission at post-treatment. Although the comorbidity group had significantly higher scores on the anxiety scales (PAS, FQA) at baseline, there were no significant differences at post-treatment between groups. Also in line with previous studies, the present study confirmed that manualized behavioral treatment focusing on PDA also effectively reduces depressive symptomatology as measured by the MADRS. There was a significant effect of treatment on the depressive symptoms in both groups, although the depressed PDA patients still scored significantly higher at post-treatment on the MADRS than did the non-depressed PDA patients Together, these data suggest that comorbid depressive disorder is not a 'drawback' to treatment response and successful treatment of panic disorder is associated with reductions of comorbid depressive symptoms.

In **chapter 7**, genetic techniques were used to explore key neurotransmitter systems and surveyed PD patients on their symptom severity. In this study, 99 patients with PDA underwent a 1-week in-vivo exposure-based behavior therapy program and

were classified according to their 5- HTTLPR genotype. It was found that the LL-genotype had smaller FQA reductions when compared with patients with the SS-genotype and the SL-genotype and smaller PAS reductions when compared with the SL-genotype.

Since there was a significant treatment by genotype interaction effect, the results show a relationship between the 5-HTT-linked polymorphic region (5-HTTLPR) genotype and the response to exposure-based behavior therapy in patients with PDA. These findings reveal that the efficacy of exposure-based behavior therapy is related to 5-HTTLPR polymorphism where PDA patients with the SS/SL-genotype show a larger response when compared to patients with the LL genotype. This study suggests a genetic factor in treatment outcome following behavior therapy and implicates the serotonergic system in response to CBT in PDA.

In the general discussion in **chapter 8** the results of the studies in this thesis are discussed with regard for the environmental and genetic factors that influence panic and CBT and the clinical relevance of the results. Also, some concluding remarks for future research are made.

In **chapter 9** ('Valorization') the social and economic relevance, the target groups to whom (and why) the results are of interest, the activities/ products and the innovative nature of the studies performed, are described.