



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Perturbação de Pânico: perspectiva neuroimagiológica

Tiago José Infante Velada

Janeiro'2017



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Perturbação de Pânico: perspectiva neuroimagiológica

Tiago José Infante Velada

Orientado por:

Dr. Diogo Guerreiro

Janeiro'2017

Resumo: A Perturbação de pânico (PP) é uma perturbação do espectro de ansiedade caracterizada por ataques de pânico recorrentes, grande incerteza quanto à sua etiologia e morbidade significativa. As técnicas de neuroimagem estrutural recentes podem auxiliar na identificação de várias regiões cerebrais envolvidas na neuropatologia da PP nomeadamente a amígdala, a ínsula, o tálamo, o córtex pré-frontal e também a substância branca cerebral. Na neuroimagem, as evidências mais consistentes apontam para uma activação persistente e exagerada da amígdala e para a redução de volume de várias estruturas anteriormente mencionadas. O objectivo deste artigo é descrever e discutir os principais achados em estudos que abordem este tema e as principais hipóteses propostas baseadas no papel das principais estruturas que compõem o neurocircuito do medo na fisiopatologia da PP. Estas são importantes uma vez que podem auxiliar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, para além da sua relevância clínica. Assim, são necessários mais estudos nesta área para compreender melhor os mecanismos que estão subjacentes à PP.

Palavras-chave: “perturbação de pânico”, “neurocircuito do medo”, “neuroimagem”

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML

Abstract: Panic disorder (PD) is a complex anxiety disorder characterized by recurrent panic attacks with poorly psychiatric understood. This disorder can produce marked distress, impairment and is associated with significant suicide risk. Recent structural neuroimaging techniques may contribute to the identification of numerous brain regions involved in the neuropathology of PD, including amygdala, insula, thalamus, cerebellum, prefrontal cortex and also white matter. The findings of functional neuroimaging studies are consistent with the notion of exaggerated amygdala activation and volume reductions observed in many of these structures. The aim of the current study is describe and discuss the neuroimaging findings and current hypotheses on the role of fear network major structures in the pathophysiology of PD. Furthermore, these observations could help in the development of new treatment strategies, despite their clinical relevance. Therefore, more neuroimaging studies are needed to understand such aspects.

Keywords: “panic disorder”, “fear network”, “neuroimaging”

This article proposes the author’s opinion and doesn’t the FML’s opinion.

Índice

• Introdução	6
• Metodologia	8
• Resultados	9
• Discussão	13
• Conclusão	14
• Agradecimentos	14
• Bibliografia	15

Introdução:

As perturbações de ansiedade (PA), entre as quais a PP, são as mais frequentes na população, sobretudo nos indivíduos do sexo feminino, podendo atingir uma prevalência de quase 30% (1). Em Portugal, segundo o Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental, a prevalência deste grupo de doenças atinge os 16,5%, seguido das perturbações do humor com 7,9% (2). De forma geral, as PA estão associadas a uma diminuição significativa da qualidade de vida, comprometendo a capacidade profissional do indivíduo, as suas relações interpessoais e a própria saúde. No último ponto destacam-se o aumento do risco cardiovascular e de eventos tromboembólicos (3). O aumento da morbilidade e mortalidade a que estão associadas torna-as um grave problema de saúde que merece um estudo cuidadoso e pormenorizado.

Estima-se que a presença de comorbilidades em doentes com PA seja de 80% (4), destacando-se as perturbações depressivas como as mais frequentes, e alguns dos factores de risco são: sexo feminino, baixo nível socioeconómico e/ou educacional, história familiar e episódio traumático

durante a infância (5). Estas variáveis implicam um quadro clínico mais exuberante, maior probabilidade de progressão para a cronicidade, necessidade de terapêuticas mais agressivas e, conseqüentemente, um aumento da mortalidade neste grupo de doentes mais precoce (6).

A PP, não sendo a mais frequente de entre as PA, é talvez uma das doenças pertencentes a este grupo que provoca um declínio mais acentuado da qualidade de vida dos doentes. A ocorrência de ataques de pânico, de forma totalmente inesperada e sem qualquer factor desencadeante identificado, submete os doentes a longos períodos de ansiedade, com algumas das conseqüências já referidas.

O seu reconhecimento enquanto patologia psiquiátrica ocorreu há mais de 100 anos. Apesar da evolução das estratégias terapêuticas utilizadas que permitem, em alguns casos, a remissão da doença e dos sintomas, há ainda um grupo significativo de doentes que têm uma fraca resposta, não atingindo um controlo adequado da sintomatologia. Este facto é possivelmente uma conseqüência da incerteza sobre a origem dos ataques de pânico.

Com o desenvolvimento do conhecimento sobre o tema e dos meios neuroimagiológicos disponíveis, a descoberta de estruturas relacionadas com os mecanismos de ansiedade e medo e a forma como se relacionam tem sido cada vez mais importante para perceber a acção dos tratamentos, há muito utilizados, e para a elaboração de novos tratamentos, mais eficazes. Para além disso, num futuro próximo, a neuroimagiologia poderá tornar-se uma ferramenta útil na clínica ena avaliação da resposta à terapêutica.

Nesta sequência, a presente revisão pretende pormenorizar e discutir novos achados etiológicos da PP, com maior foco naqueles que possuem uma base neuroimagiológica. Os principais objectivos são: 1) clarificar quais são as principais estruturas do sistema nervoso central responsáveis pelo aparecimento da PP; 2) de que forma interagem entre si; 3) quais as suas principais alterações neuroanatômicas e neurofisiológicas, para que possamos compreender melhor a doença. Ao contrário da maioria dos artigos, esta revisão não pretende focar-se apenas numa única estrutura cerebral, mas sim resumir e clarificar os principais achados encontrados em estudos imagiológicos de doentes com PP.

A PP é uma patologia psiquiátrica do espectro da ansiedade que afecta 1 a 4% da população com grande impacto na qualidade de vida dos doentes. A presença de outras co-morbilidades como as perturbações depressivas e abuso de substâncias agravam o seu prognóstico. Outrora designada como astenia neurocirculatória ou síndrome de esforço (7), é reconhecida como tal desde o século XIX. Já nessa altura, percebia-se que o aspecto essencial para o seu diagnóstico era a ocorrência de episódios de medo intenso e não expectáveis, denominados ataques de pânico. O doente podia manifestar um vasto leque de sintomas somáticos, como pré-cordialgia, dispneia, parestesias, sudorese, sensação de morte eminente, entre outros, que podem mimetizar outras doenças, daí ser muito importante a realização do diagnóstico diferencial na abordagem a estes doentes.

Actualmente, segundo o DSM-V, passou a exigir-se também um período igual ou superior a um mês, posterior ao ataque de pânico, em que o doente tem uma preocupação persistente em ter um novo episódio semelhante e nas possíveis implicações que daí possam advir (7)(8).

Desde a sua descoberta, foram propostos inúmeros factores de risco, alterações genéticas, fisiopatológicas e neuroimagiológicas relacionadas com o seu aparecimento. Apesar de ser alvo de inúmeras investigações, ainda não foi descoberta uma relação causa-efeito que permita determinar a etiologia desta doença. E, talvez, isso possa nunca vir a ocorrer, considerando-se, assim, multifactorial. Toda esta incerteza, não permite maiores avanços na terapêutica tanto farmacológica como psicoterapêutica. Ainda que sejam muito efectivas para estes doentes, o mecanismo exacto que lhes confere esta vantagem não é conhecido.

Portanto é de extrema importância continuar a investigar esta questão, com o objectivo de compreender melhor os defeitos neuronais específicos da PP responsáveis pela sintomatologia e, por acréscimo, progredir na terapêutica.

Com o avanço tecnológico do século XXI em variadíssimas áreas médicas, nomeadamente na imagiologia, é cada vez mais fácil a descoberta de novas evidências do ponto de vista anatómico, fisiológico e fisiopatológico que nos possam clarificar a presença e evolução de determinadas patologias. Até então,

estes pressupostos nunca tinham sido explorados devido à escassez de meios. O uso das técnicas de ressonância magnética (RMN), ressonância magnética funcional (fRMN), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), entre outras, permitiu a identificação de várias características estruturais e funcionais relacionadas com o aparecimento de doença mental. Têm sido sugeridos possíveis factores etiológicos para as mesmas, entre as quais a PP (9), apesar de nenhuma ter sido aceite como condição *sine qua non*.

Metodologia

Para a realização desta revisão, foi necessária a pesquisa em várias bases de dados, nomeadamente *PubMed/ Medline/ IndexMedicus*. As palavras-chave utilizadas durante a pesquisa foram: “*panicdisorder*”, “*etiology*”, “*neuroimaging*”, “*neuroanatomicalhypothesis*” “*fear network*”.

A pesquisa resultou em 220 artigos no *PubMed* até ao final de Julho de 2016. Foram também considerados como válidos outros artigos que

integravam a bibliografia dos supracitados e alguns livros.

A fase seguinte foi a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Apesar da data de publicação dos artigos não ter sido critério de inclusão nem critério de exclusão, houve uma preferência por artigos publicados até há 20 anos. Os principais critérios de inclusão foram: 1) existência de uma base imagiológica e/ ou neuroanatômica explicativa da PP; 2) artigos de revisão sobre a PP e as suas características; 3) artigos de revisão sobre a hipótese neuroanatômica da PP e a sua relação/ base comum com outras perturbações do espectro da ansiedade; 4) artigos de estudo volumétrico imagiológico de estruturas cerebrais e 5) estudos em que o grupo controlo não possui qualquer doença psiquiátrica diagnosticada. Os critérios de exclusão são os seguintes: 1) *case reports*; 2) artigos com abordagem genética ou psicológica das perturbações de ansiedade; 3) comparação de teorias explicativas entre perturbações de ansiedade vs perturbações do humor.

Resultados

Na PP, a principal característica é a existência de medo intenso e inexplicado. O medo é uma emoção vital para o Homem, na medida em que permite detectar perigo, desencadear mecanismos de auto-protecção e de sobrevivência. Por outro lado, a ansiedade diz respeito a um estado mais prolongado de tensão, preocupação/ apreensão relativamente àquilo que é incerto ou potencialmente negativo no futuro (4). Ambos são normais e adaptativos, mas quando ocorrem na ausência de um estímulo ou com proporções excessivas podemos estar perante uma perturbação de ansiedade.

Posteriormente, começou a perceber-se que todos estes estados emocionais tinham origem em estruturas cerebrais específicas. Os primeiros estudos com recurso a estas técnicas remontam à década de 1980, que mais tarde deram origem a um modelo explicativo para a PP baseado na existência de uma rede neuronal bastante complexa, denominada *fear network* (FN). A hipótese neuroanatômica proposta por Gorman *et al.* para a PP referia que a interacção de várias estruturas cerebrais era a causa neurofisiológica do medo (10). A

relação do tálamo com os núcleos da amígdala, nomeadamente o núcleo central, que projectavam inúmeras eferências para o hipotálamo, sistema nervoso autónomo, córtex pré-frontal, ínsula, etc permitia a difusão da informação sensorial e, conseqüentemente, as várias respostas autonómicas associadas aos ataques de pânico (10). De uma forma geral, todas estão relacionadas com o processamento das emoções e do “eu”, desempenhando também um papel importante na ansiedade e no medo (10, 11).

O modelo da FN era semelhante a modelos propostos para outras perturbações de ansiedade, como a Perturbação do stress pós-traumático, o que veio reforçar uma base fisiopatológica comum para as diferentes doenças (11). A hipótese neuroanatômica para a PP referia, por um lado, a hiperactivação dos neurocircuitos constituintes da FN e, por outro lado, uma maior resistência aos estímulos inibitórios, produzidos pelo córtex pré-frontal; entre outras estruturas (11).

De todas as estruturas pertencentes à *fear network*, a amígdala tem um papel muito importante no desenvolvimento dos ataques de pânico,

uma vez que está consistentemente hiperactivada e hipertrofiada nestes doentes (12). Apesar de ser uma estrutura única, é composta por vários núcleos que possuem diferentes redes de conexão com outras estruturas cerebrais (13). Hoje em dia, o aparecimento de novos métodos, nomeadamente a fRMN, permitiu ultrapassar várias limitações que colocavam em causa o seu estudo (13).

Estudos mais recentes demonstram alterações anatómicas significativas na RMN de doentes diagnosticados com PP. Parece existir uma redução do volume da amígdala em indivíduos com PP (13,15), que pode ser bilateral em alguns casos. Maioritariamente esta redução é assimétrica com predomínio na amígdala do hemisfério direito (14), observando-se, assim, uma lateralização destes processos entre os dois hemisférios cerebrais. Isto poderá ser explicado pelo facto do hemisfério direito ser dominante relativamente à resposta emocional (15,16). Como estas alterações são consistentemente encontradas em doentes com PP, a observação das mesmas em doentes que ainda não possuem diagnóstico constitui um factor de risco para desenvolver a doença, apesar da sua magnitude não se

correlacionar com a gravidade ou duração da sintomatologia (17).

A maioria dos artigos anteriores focam-se apenas no estudo da amígdala, sem que hajam alterações registadas noutras estruturas. Apesar de a amígdala ser uma estrutura fulcral na génese do medo, a FN é constituída por outras estruturas muito importantes, entre as quais o lobo temporal e hipocampo. Um dos primeiros a comprová-lo foi Fischer *et al.* que demonstrou uma diminuição do fluxo sanguíneo no córtex orbitofrontal, córtex cingulado anterior e córtex temporal anterior (18).

Doentes com PP apresentam uma diminuição do volume do lobo temporal, mais significativo no hemisfério direito. Existe também uma correlação negativa entre o volume do hipocampo esquerdo e a duração da PP (19). Pelo contrário, num artigo de Massana *et al.*, através da análise morfológica baseada em voxel, observou-se um défice significativo da substância cinzenta nas circunvoluções temporais média e parahipocâmpica do hemisfério esquerdo (20). Neste artigo, as regiões que demonstraram uma concentração de substância cinzenta maior nos indivíduos com PP relativamente a indivíduos saudáveis

foram: as circunvoluções temporal média, inferior e parahipocâmpica direitas, o hipotálamo, o tálamo direito e o cerebelo.

Tanto no estudo metabólico da amígdala como do parahipocampo, foi registado um aumento significativo do metabolismo glicídico em doentes com PP relativamente a indivíduos sem doença (20, 21). Estes achados parecem de certa forma permanentes, dado que, mesmo após terapia cognitivo-comportamental adequada, não ocorreu qualquer regressão deste aumento de actividade (22). O estudo de perfusão refuta estas evidências, uma vez que é detectada uma assimetria do fluxo sanguíneo e fornecimento de oxigénio entre os hemisférios cerebrais destes doentes mesmo na ausência dos ataques de pânico (20).

O lobo frontal também está envolvido no aparecimento de doenças psiquiátricas, nomeadamente do espectro do humor, ansiedade e doenças psicóticas (23). O córtex pré-frontal, responsável pela modulação da ansiedade e das emoções, é uma das regiões que tem maior relevância na PP (24). À semelhança das estruturas referidas anteriormente, o córtex pré-frontal apresenta uma redução de

volume em indivíduos com PP, tal como as áreas pré-frontal medial, pré-frontal inferior e o córtex orbitofrontal (24, 25). A neurotransmissão no lobo frontal também está significativamente diminuída na PP nomeadamente a serotoninérgica, o que torna o córtex pré-frontal, através das suas conexões, incapaz de inibir a hiperreactividade constante da amígdala (12, 26, 27) e, conseqüentemente, a ansiedade do indivíduo.

O córtex orbitofrontal, uma subregião do córtex pré-frontal, está conectado por diversas vias directas a algumas das estruturas da FN: à amígdala, circunvoluções temporais, hipotálamo, etc (23, 27). Especificamente na PP, observou-se uma redução do córtex orbitofrontal do hemisfério direito (29) e um decréscimo acentuado do seu fluxo sanguíneo durante um ataque de pânico (30).

A PP pode afectar tanto a substância cinzenta como a substância branca cerebral. Relativamente à última, *Borah et al.* referem que alterações estruturais e funcionais da integridade da substância branca estão relacionadas com anomalias na rede cerebral responsável pela resposta ao medo, sobretudo ao nível do lobo frontal (31).

Nestes doentes, a evidência destas alterações está relacionada com a gravidade da doença. Perante a existência de agenésia do corpo caloso ou outra alteração, a ocorrência de sintomas como ansiedade foi mais prevalente (32). Neste caso, a comunicação interhemisférica, a cargo desta estrutura, está comprometida, contribuindo também para a incapacidade em controlar a hiperreactividade da rede neuronal relacionada com a ansiedade.

As áreas de substância branca mais afectadas são a região fronto-límbica (o cíngulo, a ínsula, a circunvolução frontal superior direita, etc), as vias tálamo-corticais, o cerebelo e as circunvoluções temporais superior e inferior (33). Portanto, parece existir uma sobreposição entre as regiões de substância branca e de substância cinzenta afectadas, principalmente, no hemisfério direito. Estas alterações provocam falhas na comunicação das diferentes zonas de substância cinzenta, resultando numa activação anormal da FN (33, 34).

Inicialmente, o cerebelo estava apenas relacionado com a motricidade e equilíbrio, mas alguns estudos posteriores demonstraram alterações das

sinapses das células de Purkinje após episódios de medo intenso (35). Para além disso, tem projecções para vários constituintes da FN, nomeadamente a amígdala e locus coeruleus (36). Tal como estas estruturas, a imagiologia funcional revelou uma redução do seu volume, tanto da substância cinzenta como da substância branca, ou seja as vias que o colocam em comunicação com a amígdala (37). Todavia, a hiperactivação do cerebelo sofreu uma redução significativa após terapia cognitivo-comportamental, alvo que não foi atingido em casos referidos anteriormente (38).

Por fim, a ínsula também sofre um processo de hiperactivação na sequência de um evento negativo/ ansiogénico (39). É provável que a reactividade aumentada da ínsula de forma crónica e os mecanismos cerebrais subjacentes sejam também responsáveis pela progressão dos ataques de pânico casuais para a PP (40).

Discussão:

Em resumo, conclui-se que a PP provoca várias alterações cerebrais que podem ser visualizadas através de métodos de neuroimagiologia. Aquilo que parece ser consistente em todas as investigações revistas é o facto de, na

PP, existir uma redução do volume das várias estruturas que constituem a FN, mas também da substância branca, com um maior predomínio no hemisfério direito. Porém ainda não se percebe se estas alterações são a causa ou a consequência da doença. Indivíduos saudáveis apresentam alguns destes achados e por este motivo são considerados indivíduos com maior risco de ter PP. Apesar do maior risco, podem nunca vir a desenvolver a doença, pois o seu aparecimento não resulta exclusivamente destas evidências.

De um ponto de vista crítico, apesar de todas estas novas evidências, estes estudos possuem algumas limitações. Em primeiro lugar, há uma grande dificuldade em captar imagens durante um episódio de ataque de pânico. A utilização de agentes “panicogénicos” para os mimetizar tem um efeito muito efémero, não sendo possível verificar as alterações desencadeadas a nível cerebral (9, 10). Acrescentando, com estas substâncias deturpa-se a etiologia dos ataques de pânico, porque na PP estes não têm factores desencadeantes conhecidos e são totalmente inesperados, o que não acontece neste tipo de estudos. Por último, a utilização de modelos animais

torna mais fácil a análise dos circuitos neuronais responsáveis pelos ataques de pânico, mas perde-se muita informação no estudo porque não há transmissão das emoções vivenciadas pelo animal. Para além disso, os circuitos envolvidos na ansiedade e no medo dos animais são alvo de debate na comunidade científica relativamente à capacidade de conseguirem reflectir a realidade dos sintomas e dos correlatos neuronais nos humanos (11).

O segundo ponto é o facto de, em alguns artigos, registar-se um estado de *down-regulation* da amígdala após a exposição repetida a este tipo de substância (14, 15). Como consequência, é mais difícil gerar os ataques de pânico nestes doentes para estes fins.

Do ponto de vista ético, é questionável a prática destes procedimentos para fins terapêuticos. Podemos aqui aplicar o princípio do duplo efeito, uma vez que há o propósito de saber novas evidências sobre a doença para o benefício dos doentes, inclusive dos grupos que participam no estudo. Por outro lado, submetem-se estes doentes a tentativas repetidas de desencadear ataques de pânico, algo que o médico deve evitar

ao máximo, para minimizar o impacto da PP na vida do doente, que é também uma pessoa.

Conclusão

Ainda é incerta a forma como todas estas alterações cerebrais influenciam a evolução da PP, mas deduz-se que não são a causa exclusiva da doença. A proposta do modelo da FN trouxe algumas respostas sobre a acção da doença a nível cerebral e a semelhança com outras PA. Todavia ainda não é perceptível o funcionamento deste neurocircuito que, em alguns dos estudos revistos, continua hiperactivado após terapia cognitivo-comportamental (22). Após a sua compreensão, talvez seja mais simples o controlo desta doença.

Assim, é de extrema importância investigar em profundidade a etiologia da PP. Com esta conquista, os ganhos seriam imensos: (1) aumento da autonomia dos doentes; (2) diminuição da incidência de suicídio; (3) utilização de novas terapias, possivelmente mais eficazes, com acção etiológica e não sintomática e (4) diminuição da estigmatização dos doentes, entre outros.

Por fim, são necessários mais estudos sobre este tema, preferencialmente com um número maior de doentes envolvidos e com

técnicas de neuroimagem cada vez mais eficazes com o objectivo de obter resultados mais consistentes.

Agradecimentos:

- Ao Dr. Diogo Guerreiro por aceitar ser o orientador desta revisão e ter contribuído tanto para a escolha do tema como para o desenvolvimento do trabalho;
- À Clínica Universitária de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL) por ter aprovado a realização deste Trabalho Final de Mestrado.

Bibliografia

- 1) Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE (2005). *Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication*. Arch Gen Psychiatry 62: 593–602.
- 2) Almeida J. Miguel Caldas, Xavier Miguel *et al.* (2013) *Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental*, World Mental Health Surveys Initiative, Faculdade de Ciências Médicas.
- 3) Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Manson JE, Kawachi I (2005). *Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women*. Circulation 111: 480–487.
- 4) Barlow DH. *Unraveling the mysteries of anxiety and its disorders from the perspective of emotion theory*. AmPsychol. 2000;55(11): 1247–1263.
- 5) Fichter, M.M., Quadflieg, N., Fischer, U.C., Kohlboeck, G., 2010. *Twenty five-year course and outcome in anxiety and depression in the Upper Bavarian Longitudinal Community Study*. Acta Psychiatrica Scandinavica 122, 75–85.
- 6) Barrera, T.L., Norton, P.J., 2009. *Quality of life impairment in generalized anxiety disorder, social phobia and panic disorder*. Journal of Anxiety Disorders 23 1086-1080.

- 7) Figueira M, Luísa, Sampaio Daniel, Afonso Pedro; Perturbação de pânico. In: *Manual de Psiquiatria Clínica*, Edições Lidel, 2014.
- 8) Anxiety disorders In: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-5*, American Psychiatric Association, 5th edition, 2014
- 9) Jieun E Kim, Stephen R Dager, In Kyoonyoung Lyoo, *The role of the amygdale in the pathophysiology of panic disorder: evidence from neuroimaging studies*, Bio of Mood and Anxiety Disorders, 2012, 2:20.
- 10) Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD (2000) *Neuroanatomical hypothesis of panic disorder*, revised. Am J Psychiatry 157: 493–505.
- 11) Bishop S, Duncan J, Brett M, Lawrence AD (2004) *Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli*. Nat Neurosci 7: 184–188.
- 12) Falsetti SA, Resnick HS (1997). *Frequency and severity of panic attack symptoms in a treatment seeking sample of trauma victims*. J Trauma Stress 10: 683–689.
- 13) Hayano F, Nakamura M, Asami T, Uehara K, Yoshida T, Roppongi T, Otsuka T, Inoue T, Hirayasu Y: *Smaller amygdala is associated with anxiety in patients with panic disorder*. Psychiatry ClinNeurosci 2009, 63:266–276.
- 14) Asami T, Yamasue H, Hayano F, Nakamura M, Uehara K, Otsuka T, Roppongi T, Nihashi N, Inoue T, Hirayasu Y: *Sexually dimorphic gray matter volume reduction in patients with panic disorder*. Psychiatry Res 2009, 173:128–134.
- 15) Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gasto C, Junque C, Massana J, Mercader JM, Gomez B, Tobena A, Salamero M: *Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging*. Neuroimage 2003, 19:80–90.
- 16) Sackeim HA, Greenberg MS, Weiman AL, Gur RC, Hungerbuhler JP, Geschwind N: *Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions*. Neurologic evidence. Arch Neurol 1982, 39:210–218.
- 17) Whalen PJ, Phelps EA: *The human amygdala*. New York: Guilford Press; 2009.
- 18) Fischer H, Andersson JL, Furmark T, Fredrikson M. Brain correlates of an unexpected panic attack: a human positron emission tomographic study. NeurosciLett 1998;251:137-140.
- 19) Uchida RR, Del-Ben CM, Santos AC, Araujo D, Crippa JA, Guimaraes FS, Graeff FG: *Decreased left temporal lobe volume of panic patients measured by magnetic resonance imaging*. Braz J Med Biol Res 2003, 36:925–929.
- 20) Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P *etal*(2003). *Parahippocampal gray matter density in panic disorder: a voxel-based morphometric study*. Am J Psychiatry 2003, 160:566-568.

- 21) Imabayashi E et al (2005). *Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder*. Neuroreport 16: 927–931.
- 22) Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E et al (2006). *Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy*. Neuroimage 33: 218–226.
- 23) Kringelbach ML, Rolls ET. *The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology*. Prog Neurobiol. 2004;72(5):341-72.
- 24) Lane RD, Nadel L, Ahern G: *Cognitive neuroscience of emotion*. New York: OxfordUniversity Press; 2000.
- 25) Pillay SS, Gruber SA, Rogowska J, Simpson N, Yurgelun-Todd DA (2006) *fMRI of fearful facial affect recognition in panic disorder: the cingulate gyrusamygdalaconnection*. J Affect Disord 94: 173–181.
- 26) Lai CH, Wu YT (2012) *Fronto-temporo-insula gray matter alterations of firstepisode, drug-naive and very late-onset panic disorder patients*. J Affect Disord140: 285–291.
- 27) Nikolaus S, Antke C, Beu M, Muller HW (2010) *Cortical GABA, striatal dopamine and midbrain serotonin as the key players in compulsive and anxiety disorders—results from in vivo imaging studies*. Rev Neurosci 21: 119–139.
- 28) Rolls ET. *The orbitofrontal cortex*. Philos Trans R Soc London B BiolSci 1996;351:1433-39.
- 29) Roppongi T, Nakamura M, Asami T, Hayano F, Otsuka T, Uehara K, Fujiwara A, Saeki T, Hayasaka S, Yoshida T, Shimizu R, Inoue T, Hirayasu Y. *Posterior orbitofrontal sulcogyral pattern associated with orbitofrontal cortex volume reduction and anxiety trait in panic disorder*. Psychiatry ClinNeurosci. 2010;64:318-26.
- 30) Kent JM, Coplan JD, Mawlawi O, Martinez JM, Browne ST, Slifstein M, Martinez D, Abi-Dargham A, Laruelle M, Gorman JM. *Prediction of panic response to a respiratory stimulant by reduced orbitofrontal cerebral blood flow in panic disorder*. AmJ Psychiatry. 2005;162:1379-81.
- 31) Borah K, Jeong HK, Min-Kyoung K, Kang SL, Youngki K, Tai KC, Yun TK, Sang-Hyuk L (2014) *Frontal white matter alterations in short-term medicated panic disorder patients without comorbid conditions: a diffusion tensor imaging study*. PLoS ONE 9(4): e95279.
- 32) Lai CH, Wu YT (2013) *Fronto-occipital fasciculus, corpus callosum and superior longitudinal fasciculus tract alterations of first-episode, medication-naive and late-onset panic disorder patients*. J Affect Disord 146: 378–382.
- 33) Konishi J, Asami T, Hayano F, Yoshimi A, Hayasaka S, Fukushima H, Whitford T, Inoue T, Hirayasu Y (2014). *Multiple white matter volume reductions in patients with*

- panic disorder: relationships between orbitofrontal gyrus volume and symptom severity and social dysfunction. PLoS ONE 9(3): e92862*
- 34) Dresler T, Guhn A, Tupak SV, Ehlis AC, Herrmann MJ, et al. (2013) *Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical hypothesis of panic disorder. J Neural Transm 120: 3–29.*
- 35) Mittmann W, Koch U, Hausser M: *Feed-forward inhibition shapes the spike output of cerebellar Purkinje cells. J Physiol 563: 369-378, 2005.*
- 36) Schutter DJ, van Honk J. *The cerebellum in emotion regulation: a repetitive transcranial magnetic stimulation study. Cerebellum 2009;8:28-34*
- 37) Hoppenbrouwers SS, Schutter DJ, Fitzgerald PB, Chen R, Daskalakis ZJ (2008) *The role of the cerebellum in the pathophysiology and treatment of neuropsychiatric disorders: a review. Brain Res Rev 59: 185–200.*
- 38) Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, et al. (2006) *Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitivebehavioral therapy. Neuroimage 33: 218–226.*
- 39) Simmons AN, Stein MB, Strigo IA, Arce E, Hitchcock C, Paulus MP: *Anxiety positive subjects show altered processing in the anterior insula during anticipation of negative stimuli. Hum Brain Mapp 2011, 32(11):1836–1846.*
- 40) Gorka Stephanie M, Nelson BD, Phan KL, Shankman SA. *Insula response to unpredictable and predictable aversiveness in individuals with panic disorder and comorbid depression. Biology of mood and anxiety disorders 2014; 4:9*