
Disturbo di panico e condizioni mediche generali

Panic disorder and medical comorbidity

GIUSEPPE MAINA, UMBERTO ALBERT, CHIARA BERGESIO,
VITO LA SAPONARA, FILIPPO BOGETTO

Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

RIASSUNTO. Scopo. In letteratura, a fronte di numerose ricerche sull'associazione tra disturbo di panico (DP) e utilizzo delle strutture sanitarie, sono presenti pochi studi che analizzano la comorbilità medica nei campioni di pazienti con DP. Lo scopo del nostro studio è quello di confrontare le caratteristiche cliniche dei pazienti affetti da DP con condizioni mediche generali con quelle dei pazienti affetti da DP senza patologie in comorbilità. **Metodi.** Sono stati selezionati 108 pazienti con diagnosi di DP (DSM-IV), 27 con e 81 senza condizioni mediche generali associate. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un'intervista semistrutturata con sezioni riguardanti: 1) dati socio-demografici; 2) diagnosi di Asse I e di Asse II (DSM-IV); 3) caratteristiche cliniche del DP. Ai fini statistici, il nostro campione è stato suddiviso in due gruppi sulla base della presenza o meno di patologie mediche associate. **Risultati.** Si è osservato che le patologie più frequenti risultano quelle cardiocircolatorie, seguite da quelle gastrointestinali e da quelle respiratorie. I punteggi della Sheehan Clinician Rated Anxiety Scale (SCRAS) sono risultati significativamente più alti nei pazienti con DP e condizioni mediche generali associate. Riguardo la sintomatologia dell'attacco, la "dispnea, sensazione di asfissia" e le "vampate o colpi di freddo" sono significativamente più frequenti nei pazienti con DP e condizioni mediche generali. **Discussione.** Il nostro studio conferma che il DP è complicato frequentemente da comorbilità con patologie mediche generali, soprattutto malattie cardiovascolari e gastrointestinali. Il DP con condizioni mediche generali si presenta come una forma più grave e con caratteristiche sintomatologiche specifiche.

PAROLE CHIAVE: disturbo di panico (DP), condizioni mediche generali, comorbilità.

SUMMARY. Objective. While there is accumulating literature on the association between panic disorder (PD) and high utilization of health care services, few papers have focused on the medical comorbidity associated with PD. The aim of the present study is to compare the clinical characteristics in PD patients with and without medical comorbidity. **Methods.** 108 outpatients with a principal diagnosis of PD (DSM-IV; SCID) were included in the present study: of them, 27 with and 81 without medical comorbidity. All patients were assessed using a semistructured clinical interview for: 1) socio-demographic data; 2) Axis I and Axis II diagnosis (SCID-I and II); 3) clinical features of PD. For statistical comparison the sample was divided into two groups according to the presence or absence of associated medical diseases. **Results.** We found that most common pathologies were cardiovascular followed by gastroenteric and respiratory. No differences were observed in socio-demographic features. Clinically Sheehan Clinician Rated Anxiety Scale (SCRAS) scores were significantly higher for DP patients with medical illnesses in comorbidity. Concerning symptomatology of attack "dyspnea, asphyxia sensation" and "sudden blush or chill" were significantly more frequent in PD patients with medical comorbidity. **Discussion.** Our study confirms that DP is frequently complicated by comorbidity with medical diseases, principally cardiovascular and gastroenteric pathologies. PD with medical diseases associated is a more serious form with specific symptomatological characteristics.

KEY WORDS: panic disorder (PD), medical diseases, comorbidity.

E-mail: giuseppemaina@hotmail.com

INTRODUZIONE

L'associazione tra disturbo di panico (DP) e patologia medica generale si presta a diverse possibili interpretazioni.

Una prima possibilità prevede che una condizione medica sia la causa diretta degli attacchi di panico. Patologie come l'ipertiroidismo, l'iperparatiroidismo, il feocromocitoma, le disfunzioni vestibolari, i disturbi convulsivi e alcune condizioni cardiache (aritmie, tachicardia sopraventricolare) possono scatenare gli attacchi di panico e in questo caso la diagnosi corretta non è quella di DP bensì quella di "disturbo d'ansia dovuto a una condizione medica generale" (1).

Un'altra possibilità è che il DP possa esacerbare o slatentizzare una condizione medica preesistente o che la presenza di un DP possa persino favorire la comparsa *ex novo* di disturbi somatici come l'ipertensione e l'ulcera peptica. In entrambe le situazioni, la disregolazione del sistema autonomo che si osserva nei pazienti con DP avrebbe un ruolo patogenetico nell'aggravare o nello scatenare la condizione medica (2).

Infine, ancora una considerazione: il DP sia nelle manifestazioni tipiche (tachicardia, dispnea, dolore e fastidio al petto, tremore, sudorazione, nausea, ecc.) sia in quelle atipiche (vertigini, perdita del controllo vescicale, disturbi della vista e dell'udito) può mimare i sintomi di una condizione medica generale (ictus, infarto cardiaco, sclerosi multipla, tumore cerebrale, ecc.) inducendo il paziente ed il medico ad effettuare numerosi esami fisici ed indagini strumentali prima di formulare la diagnosi corretta. Questo comporta che i pazienti con DP, soprattutto all'esordio della sintomatologia, ricorrano frequentemente ai servizi medici di primo livello con rischio di utilizzo inappropriato delle strutture sanitarie (3).

In letteratura, a fronte di numerose ricerche sull'associazione tra DP e utilizzo delle strutture sanitarie (4-6) e numerosi lavori che hanno indagato il rapporto di causalità tra DP e specifiche patologie mediche (7), sono presenti pochi studi che analizzano la comorbidità medica nei campioni di pazienti con DP. L'associazione tra DP e medicina generale è stata invece studiata dalla prospettiva opposta, vale a dire come prevalenza del DP in diverse sottopopolazioni mediche, in particolare in pazienti con problemi cardiaci. Tra i pazienti che si rivolgono agli ambulatori e ai servizi di cardiologia, circa il 10% soffre di DP (8) e percentuali anche più elevate sono state individuate tra le persone che effettuano test di funzionalità polmonare (11%) (9) o si recano in Pronto Soccorso per dolore al petto (25%) (10). Elevata frequenza di DP è stata riscontrata anche nei pazienti con patologie gastrointestinali come la sin-

drome dell'intestino irritabile (11) e patologie neurologiche come la cefalea e l'epilessia (12,13).

Considerando le popolazioni psichiatriche, i pochi studi epidemiologici pubblicati hanno evidenziato un aumento della prevalenza di patologie mediche generali nella popolazione affetta da disturbi d'ansia rispetto alla popolazione generale (14,15). Tra i disturbi d'ansia, il DP è quello che più frequentemente si associa a un disturbo medico generale e le patologie mediche generali più comunemente rappresentate sono in primo luogo l'ipertensione, la cefalea e l'ulcera peptica con tassi di comorbidità anche oltre il 20%; molto frequenti anche le patologie respiratorie (asma, bronchiti, enfisema), l'angina, il prolasso della valvola mitrale, il diabete e le patologie tiroidee (3,16-20).

Nessuno studio finora, a quanto ci risulta, ha indagato se i pazienti affetti da DP e patologia medica generale presentino differenze socio-demografiche e cliniche rispetto ai pazienti con DP senza comorbidità con patologie mediche. Gli studi effettuati sul DP in comorbidità con altre patologie psichiatriche, e in particolare con il disturbo depressivo maggiore, hanno rilevato che i pazienti affetti da una diagnosi di comorbidità presentano un DP più grave e hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli che soffrono esclusivamente di DP (21). Lo stesso tipo di influenza sull'espressività clinica e sul decorso del DP potrebbe esser dato dall'associazione del disturbo con patologie mediche generali.

Obiettivo del nostro studio è quello di valutare in un campione di pazienti affetti da DP la prevalenza di patologie mediche in comorbidità. Il secondo obiettivo dello studio è quello di confrontare le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei due sottocampioni individuati in base alla presenza o all'assenza di comorbidità con patologie mediche.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Il campione è stato reclutato tra tutti i pazienti giunti consecutivamente al Servizio Ambulatoriale per i disturbi depressivi e d'ansia del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino tra il settembre 2000 e il luglio 2003.

I pazienti, per essere inclusi nello studio, dovevano presentare una diagnosi principale di DP in accordo con i criteri del DSM-IV, come confermato alla SCID-I. Co-

stituiva inoltre criterio di inclusione la possibilità di indagare sulla storia clinica internistica e/o neurologica (esame di cartelle cliniche, intervista al medico di base, ecc.) e un'età superiore ai 18 anni.

Sono stati esclusi i pazienti con diagnosi attuale o pregressa di schizofrenia o di altri disturbi psicotici. Sono stati esclusi, inoltre, i pazienti con attacchi di panico dovuti a condizioni mediche generali o indotti da sostanze. Tutti i pazienti hanno fornito il loro consenso informato prima di essere avviati al procedimento previsto dallo studio.

Valutazione psichiatrica

I pazienti sono stati valutati con un'intervista clinica semistrutturata costituita da quattro sezioni per la raccolta rispettivamente dei dati riguardanti:

1. Le caratteristiche socio-demografiche: sesso, età, stato civile, scolarità.
2. Le diagnosi di Asse I: attuali e longitudinali sono state formulate da psichiatri specialisti, ciascuno con esperienza clinica post-specialità di almeno tre anni, tramite l'intervista clinica strutturata nella versione adattata per il DSM-IV (SCID-I).
3. Caratteristiche cliniche del DP: età al primo attacco, età d'esordio del disturbo, durata del disturbo, caratteristiche sintomatologiche del primo attacco completo che ha segnato l'esordio del disturbo di panico nel paziente.

L'inquadramento dei pazienti comprendeva, infine, le seguenti scale di valutazione psicometrica: la Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), la SCRAS, la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D).

Valutazione delle condizioni mediche generali

Al fine di indagare la comorbilità del paziente con patologia medica generale, per ogni paziente è stata condotta un'attenta ricostruzione della storia internistica e/o neurologica. L'indagine è stata integrata dalla consultazione di eventuali cartelle cliniche e/o dalla consultazione con i medici curanti delle suddette patologie. Le patologie considerate sono state quelle di tipo cardiocircolatorio, respiratorio, gastrointestinale, endocrino, metabolico, nefrourologico e oncologico.

Analisi statistica

Ai fini statistici, il campione di pazienti con DP è stato suddiviso in due sottogruppi sulla base della presenza o dell'assenza di condizioni mediche generali associate. L'analisi statistica è stata effettuata con il software SPSS Statistical Package, Version 11.0 (SPSS, Inc Chicago, Ill.). Per analizzare le variabili continue è stato utilizzato il test

del t di Student, mentre per le variabili categoriali è stato utilizzato il test del Chi-quadro di Pearson. La correlazione statistica è stata considerata significativa per valori di $p < 0.05$.

RISULTATI

Condizioni mediche generali associate

Dei 108 pazienti con diagnosi principale di DP selezionati per lo studio, 27 (25.0%) presentavano condizioni mediche generali alterate. Nella **Tabella 1** è riportata la distribuzione delle comorbilità per condizioni mediche generali che sono state riscontrate nello studio. Si può notare che le patologie più frequenti sono quelle di tipo cardiocircolatorio (14.8%), seguite da quelle gastrointestinali (13.9%) e da quelle respiratorie (8.3%). Inoltre, dei 27 pazienti con DP con condizioni mediche generali, 17 (15.7 % sul totale) erano affetti da patologie concernenti un solo apparato, mentre 10 (9.2 % sul totale) avevano più di un tipo di patologia in comorbilità.

Condizioni mediche generali e caratteristiche del disturbo di panico

Le caratteristiche socio-demografiche del campione sono descritte nella **Tabella 2**. L'analisi della distribuzione divisa per sessi indica che il rapporto tra maschi e femmine nel campione del DP globalmente inteso è di 1:1.4. I due sottogruppi, pazienti con condizioni mediche generali e pazienti senza condizioni mediche generali, non differiscono significativamente per alcuna caratteristica socio-demografica.

Tabella 1. Comorbilità con condizione medica generale. Suddivisione per patologie

	N	%
Pazienti con almeno una CMG	27	25.0
Pazienti con CMG multiple	10	9.2
Cardiocircolatorie	16	14.8
Gastrointestinali	15	13.9
Respiratorie	9	8.3
Neurologiche	8	7.4
Endocrine	5	4.6
Metaboliche	3	2.8
Oncologiche	2	1.9
Nefrourologiche	1	0.9
Altro	0	0

CMG = condizione medica generale

Tabella 2. Caratteristiche socio-demografiche del campione

	TOTALE N = 108		DP senza condizioni mediche generali N = 81		DP con condizioni mediche generali N = 27		STATISTICA p Chi-quadrato
	N	%	N	%	N	%	
Sesso							
Femmine	63	58.3	47	58.0	16	59.2	0.910
Maschi	45	41.6	34	41.9	11	40.7	
Stato civile							
Single	44	40.7	34	42.0	10	37.0	0.799
Coniugato	56	51.9	42	51.9	14	51.9	
Separato/divorziato	6	5.6	4	4.9	2	7.4	
Vedovo	2	1.9	1	1.2	1	3.7	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	t-test
Età (anni)	36.07	10.320	35.93	9.998	36.52	11.420	0.797
Scolarità (anni)	11.76	3.791	12.02	3.578	10.96	4.345	0.209

DP = disturbo di panico

Nella **Tabella 3** sono illustrate le caratteristiche cliniche del campione. Né l'età del primo attacco di panico, né l'età d'esordio del DP, né la durata del disturbo risultano statisticamente significative nel confronto tra i pazienti con condizioni mediche generali rispetto a quelli senza condizioni mediche generali. Il confronto dei punteggi delle scale di valutazione compilate all'ingresso nello studio non rileva, in presenza o assenza di condizioni mediche generali associate, nessuna differenza di rilevanza statistica, a eccezione della SCRAS, per la quale si osserva un punteggio significativamente più alto tra i pazienti con DP e condizioni mediche generali associate ($p=0.037$) rispetto al sottogruppo dei DP senza condizioni mediche generali associate.

Per quanto concerne la tipologia sintomatologica dell'attacco (**Tabella 4**) la "dispnea, sensazione di asfissia" e le "vampate o colpi di freddo" sono significativamente più frequenti nei pazienti con DP e con-

dizioni mediche generali (rispettivamente $p=0.031$ e $p=0.045$). Il 37% dei pazienti con patologia medica in comorbilità, manifesta il sintomo "dolore e fastidio al petto" durante l'attacco di panico contro il 19.7% dei pazienti senza comorbilità; questi valori identificano un trend verso la significatività ($p=0.069$).

DISCUSSIONE

Il campione di pazienti con DP esaminato in questo studio presenta caratteristiche socio-demografiche e cliniche conformi ai dati presenti in letteratura e può essere considerato pertanto rappresentativo della popolazione di pazienti con DP. In particolare, è confermata la predominanza del sesso femminile (le donne rappresentano quasi i due/terzi del campione), in accordo con i dati sia clinici sia epidemiologici (22,23). Nel nostro campione l'esordio del disturbo avviene in

Tabella 3. Caratteristiche cliniche del campione

	TOTALE N = 108		DP senza condizioni mediche generali N = 81		DP con condizioni mediche generali N = 27		STATISTICA p t-test
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	
Età d'esordio 1° attacco	29.45	10.909	29.38	10.554	29.67	12.124	0.907
Età d'esordio DP	31.88	10.657	31.59	10.420	32.74	11.501	0.630
Durata di malattia	4.42	6.243	4.54	6.189	4.04	4.137	0.717
HAM-A	20.79	6.404	20.75	6.222	20.89	7.046	0.925
HAM-D	12.24	4.222	12.19	4.228	12.41	4.281	0.814
SCRAS	44.91	9.466	43.81	9.715	48.19	7.966	0.037

DP = disturbo di panico

Tabella 4. Caratteristiche sintomatologiche dell'attacco di panico

Sintomatologia	TOTALE N = 108		DP senza condizioni mediche generali N = 81		DP con condizioni mediche generali N = 27		STATISTICA <i>p</i> Chi-quadrato
	N	%	N	%	N	%	
Sintomatologia cardiaca	79	73.1	59	72.8	20	74.1	0.900
Dispnea, sensazione di asfissia	65	60.2	44	54.3	21	77.8	0.031
Dolore e fastidio al petto	26	24.1	16	19.8	10	37.0	0.069
Sintomatologia gastrointestinale	28	5.9	20	24.7	8	29.6	0.612
Tremore	53	49.1	43	53.1	10	37.0	0.149
Sudorazione	69	63.9	50	61.7	19	70.4	0.418
Vampate o colpi di freddo	50	6.3	33	40.7	17	63.0	0.045
Capogiro o sbandamento	67	62.0	51	63.0	16	59.3	0.731
Derealizzazione o depersonalizzazione	28	25.9	23	28.4	5	18.5	0.310
Paura di perdere il controllo o di impazzire	49	45.4	38	46.9	11	40.7	0.577
Paura di morire	69	63.9	51	63.0	18	66.7	0.729
Parestesie	29	26.9	20	24.7	9	33.3	0.380

DP = disturbo di panico

età adulta, all'inizio della quarta decade, dato che si colloca agli estremi superiori dell'intervallo segnalato dalla letteratura (15-35 anni) (22). Bisogna ricordare però che dal nostro campione sono stati esclusi i pazienti con età inferiore ai 18 anni e questo ha contribuito a spostare in avanti l'età d'esordio del nostro campione. Abbiamo ritenuto opportuno distinguere l'età d'esordio del primo attacco (29,45 anni) dall'età di esordio del DP vero e proprio (31,88 anni) per il quale è richiesta rigorosamente la soddisfazione di tutti i criteri esplicitati nel DSM-IV.

Obiettivo del nostro studio è stato in primo luogo quello di valutare le percentuali di comorbidità del DP con la patologia medica generale. Dal confronto tra le frequenze di comorbidità calcolate nel nostro campione e quelle riportate in letteratura (3,16-20), si osserva che per tutti i sottogruppi di malattie (cardiovascolari, respiratorie, ecc.) i nostri valori sono leggermente più

bassi. Circa un quarto del nostro campione presentava una condizione medica associata, mentre in letteratura sono riportati valori anche fino al 50% (24). Le malattie cardiovascolari, quelle di più frequente riscontro, sono riportate in letteratura in oltre il 20% dei pazienti con DP, mentre nel nostro campione non raggiungono il 15%. Queste discrepanze possono essere giustificate dal fatto che la maggior parte degli altri Autori ha considerato la prevalenza *lifetime* delle patologie mediche, mentre nella nostra ricerca si sono valutate esclusivamente le malattie presenti e attive al momento dell'entrata nello studio. Per quanto riguarda la diagnosi di cefalea, così frequente nei precedenti studi e riportata solo da 4 (3.7%) dei nostri pazienti, un dato così basso potrebbe essere in parte correlato al criterio restrittivo da noi scelto; per la diagnosi di cefalea abbiamo, infatti, preteso che il paziente ci indicasse con precisione il sottotipo di cefalea (cefalea muscolo-tensiva,

emicrania, ecc.) il che presumeva in genere che il paziente si fosse già rivolto a uno specialista neurologo.

Nel nostro campione le patologie più frequentemente riscontrate risultavano essere quelle cardiovascolari e quelle gastrointestinali in accordo con quanto osservato da altri Autori (3,16,17) che riportavano l'ipertensione e l'ulcera peptica come disturbi medici più frequenti tra i pazienti con il DP. La frequenza elevata di problemi cardiovascolari e gastrointestinali potrebbe essere attribuita a una disregolazione del sistema nervoso autonomo nel DP. La riduzione dell'attività vagale a favore di quella adrenergica gioca, infatti, un ruolo importante sia nello sviluppo della sintomatologia del panico sia nello sviluppo delle patologie mediche che si presentano in concomitanza (alterazione del tono vasale e alterazione della frequenza cardiaca per le patologie cardiovascolari, alterazione della motilità gastrica per le patologie gastrointestinali) (25,26).

Il secondo scopo del nostro studio è stato quello di mettere a confronto le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti con DP in comorbilità con patologia medica generale con quelle dei pazienti affetti esclusivamente da DP.

Mentre non emergono differenze nelle caratteristiche socio-demografiche, i due sottogruppi presentano alcune differenze dal punto di vista clinico. Innanzitutto, si osserva che i pazienti con DP con condizioni mediche generali presentano punteggi significativamente più elevati alla SCRAS; questa scala è una scala compilata dall'esaminatore per valutare le diverse dimensioni sintomatologiche del DP, e il punteggio complessivo ottenuto fornisce una misura dell'intensità della sintomatologia e della gravità del panico. Il riscontro di un punteggio più elevato alla SCRAS suggerisce che nel DP la presenza di una patologia medica concomitante si associ a una forma più severa del disturbo. Dal momento che una maggior gravità del DP rappresenta uno dei fattori predittivi negativi di risposta al trattamento (27,28), i pazienti con DP con condizioni mediche generali dovrebbero avere una prognosi meno favorevole rispetto ai soggetti con DP senza condizioni mediche generali proprio come succede per i pazienti con DP che presentano una comorbilità con depressione maggiore e altri disturbi psichiatrici. La maggior difficoltà nei pazienti con DP con condizioni mediche generali a ottenere la guarigione sia con trattamenti farmacoterapici sia psicoterapici è segnalata in letteratura da alcuni Autori (3,24); altri riportano, invece, che la presenza di patologia medica non influenza la risposta al trattamento del paziente con DP (7). L'influenza della comorbilità medica sulla risposta al trattamento potrebbe essere oggetto di indagine nella prosecuzione di questo studio.

Spostando l'attenzione sulla tipologia sintomatologica dell'attacco di panico, l'analisi statistica mette in evidenza come alcuni sintomi ("dispnea, sensazione di asfissia", $p=0.031$; "vampate o colpi di freddo", $p=0.045$; "dolore e fastidio al petto", $p=0.069$) siano più frequenti nel DP con condizioni mediche generali. In questi pazienti, quindi, l'attacco di panico si manifesta maggiormente con sintomi dispnoici e/o da disregolazione termica. L'elevato riscontro di dispnea e sensazione di asfissia potrebbe caratterizzare l'attacco di panico dei pazienti affetti da sintomatologie respiratorie, mentre i brividi e le vampate sono sintomi tipici della disregolazione termica che si riscontra nelle patologie tiroidee. Questa considerazione giustifica solo in parte la tipologia sintomatologica dell'attacco poiché nel nostro campione le patologie più rappresentate sono quelle cardiovascolari e quelle gastrointestinali, mentre le malattie respiratorie ed endocrine sono meno frequenti.

In conclusione, il nostro studio conferma che il DP è complicato frequentemente da comorbilità con patologie mediche generali, soprattutto malattie cardiovascolari e gastrointestinali. Il DP con condizioni mediche generali si presenta come una forma più grave e con caratteristiche sintomatologiche specifiche. Nella valutazione iniziale del paziente con DP occorre quindi tenere in considerazione, al pari della comorbilità psichiatrica, anche la comorbilità con patologie mediche generali.

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed.-TR. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
2. Svensson TH: Periferical, Autonomic Regulation of Locus Coeruleus Noradrenergic Neurons in the Brain: Putative Indications for Psychiatry and Psychopharmacology. *Psychopharmacology*, 1987, 92, 1-7.
3. Rogers MP, White K, Warshaw MG, Yonkers KA, Rodriguez-Villa F, Chang G, et al.: Prevalence of medical illness in patients with anxiety disorders. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 1994, 24, 83-96.
4. Katon W, VonVorff M, Lin E: Panic disorder: relationship to high medical utilization. *American Journal of Medicine*, 1992, 75 (suppl 1A), 115.
5. Marsky AJ, Delamater BA, Orav JE: Panic disorder patients and their medical care. *Psychosomatics*, 1999, 40, 50-56.
6. Lynch P, Galbraith KM: Panic in the emergency room. *Canadian Journal of Psychiatry*, 2003, 48, 361-366.
7. Zaubler TS, Katon W: Panic disorder and medical comorbidity: A review of the medical and psychiatric literature. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 1996, 60, 2 (suppl A), 12A-38A.
8. Goldberg R, Morris P, Christian F, Badger J, Chabot S, Edlund M: Panic disorder in cardiac outpatients. *Psychosomatics*, 1990, 31, 168-173.

9. Pollack MH, Kravin R, Otto MW, Worthington J, Gould R, Sabatino SA, Rosenbaum JF: Prevalence of panic in patients referred for pulmonary function testing at a major medical center. *American Journal of Psychiatry*, 1996, 153, 110-113.
10. Huffman JC, Pollack MH: Predicting panic disorder among patients with chest pain: an analysis of the literature. *Psychosomatics*, 2003, 44, 222-236.
11. Lydiard RB, Greenwald S, Weissman MM, Johnson J, Drossman DA, Ballenger JC: Panic disorder and gastrointestinal symptoms: findings from the NIMH Epidemiologic Catchment Area project. *American Journal of Psychiatry*, 1994, 151, 64-70.
12. Stewart WF, Shechter A, Liberman J: Physician consultation for headache pain and history of panic: Results from a population-based study. *American Journal of Medicine*, 1992, 92 (suppl 1 A), 35S-40S.
13. Weilburg JB, Schachter S, Worth J, Pollack MH, Sacks GS, Ives JR, Schomer DL: EEG abnormalities in patients with atypical panic attacks. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1995, 56, 358-362.
14. Wells KB, Golding JM, Burnam MA: Chronic medical conditions in a sample of the general population with anxiety, affective, and substance use disorders. *American Journal of Psychiatry*, 1989, 146, 1440-1446.
15. McLaughlin T, Geissler EC, Wan GJ: Comorbidities and associated treatment charges in patients with anxiety disorders. *Pharmacotherapy*, 2003, 23, 1251-1256.
16. Noyes R, Clancy PR, Hoenk PR, Slymen DJ: The prognosis of anxiety neurosis. *Archives of General Psychiatry*, 1980, 37, 173-178.
17. Katon W: Panic disorders and somatization: A review of 55 cases. *American Journal of Medicine*, 1984, 77, 101-106.
18. Katon W: Panic disorder: epidemiology, diagnosis, and treatment in primary care. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1986, 47 (suppl 10), 21-27.
19. Kaplan DS, Masand PS, Gupta S: The relationship of irritable bowel syndrome (IBS) and panic disorder. *Annual Clinical Psychiatry*, 1996, 8, 81-88.
20. Simon NM, Blacker D, Korbly K, Sharma SG, Worthington JJ, Otto MW, et al.: Hypothyroidism and hyperthyroidism in anxiety disorders revisited: new data and literature review. *Journal of Affective Disorders*, 2002, 69, 209-217.
21. Reich J, Warshaw M, Peterson LG, White K, Keller M, Lavori P, et al.: Comorbidity of panic and major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 1993, 27 (suppl 1), 23-33.
22. Eaton WW, Kessler RC, Wittchen HU, Magee WJ: Panic and panic disorder in the United States. *American Journal of Psychiatry*, 1994, 151, 413-420.
23. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al.: The cross-national epidemiology of panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 1997, 54, 305-309.
24. Schmidt NB, Telch MJ: Nonpsychiatric medical comorbidity, health perceptions, and treatment outcome in patients with panic disorder. *Health Psychol*, 1997, 16, 114-122.
25. Haug TT, Svebak S, Hausken T, Wilhemsen J, Berstad A, Ursin H: Low vagal activity as mediating mechanism for the relationship between personality factors and gastric symptoms in functional dyspepsia. *Psychosomatic Medicine*, 1994, 56, 181-186.
26. Klein E, Cnaanni E, Harel T, Braun E, Ben-Haim SA: Altered heart rate variability in panic disorder patients. *Biology Psychiatry*, 1995, 37, 18-24.
27. Black DW, Wesner RB, Gabel J, Bowers W, Monahan P: Predictors of short-term treatment response in 66 patients with panic disorder. *Journal of Affective Disorders*, 1994, 30, 233-241.
28. Pollack MH, Otto MW, Sachs GS, Leon A, Shear MK, Deltito JA, et al.: Anxiety psychopathology predictive of outcome in patients with panic disorder and depression treated with imipramine, alprazolam, and placebo. *Journal of Affective Disorders*, 1994, 30, 273-281.