

Gdański Uniwersytet Medyczny

Katarzyna Jakuszkowiak-Wojten

**IMPULSYWNOŚĆ ORAZ SEKRECJA  
KORTYZOLU U CHORYCH Z ZABURZENIEM  
PANICZNYM**

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Promotor  
dr hab. n. med. Wiesław Jerzy Cubała

Pracę wykonano w Klinice Psychiatrii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu  
Medycznego

Gdańsk 2016

## **SPIS TREŚCI**

|   |    |
|---|----|
| SPIS TREŚCI.....                                      | 3  |
| SKRÓTY.....   | 4  |
| WYKAZ PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY.....          | 5  |
| WPROWADZENIE.....                                     | 6  |
| CELE PRACY.....                                       | 9  |
| METODY I MATERIAŁ BADAŃ.....                          | 10 |
| NAJWAŻNIEJSZE WNIOSKI Z PREZENTOWANYCH DONIESIEŃ..... | 11 |
| WYKAZ CYTOWANEGO PIŚMIENNICTWA.....                   | 13 |
| STRESZCZENIA PRAC.....                                | 15 |
| PODZIĘKOWANIA.....                                    | 21 |
| PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY.....            | 22 |

## **SPIS SKRÓTÓW**

**PD** - zaburzenie paniczne / ang. *Panic Disorder*

**PAS** - Skala Leku i Agorafobii / ang. *Panic and Agoraphobia Scale*

**CGI** - Skala Ogólnej Oceny Klinicznej / ang. *Clinical Global Impression Scale*

**BIS-11** - Skala Oceny Impulsywności Barrata (wersja 11) / ang. *Barrat Impulsiveness Scale 11th version*

**HADS** - Szpitalna Skala Lęku i Depresji / ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*

**DSM-IV-TR** - Klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. Wydanie czwarte / ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*

**SCID-I** - Ustrukturyzowany Wywiad Kliniczny do Badania Zaburzeń z Osi I / ang. *Structured Clinical Interview for Axis I Disorders*

**SCID-II** - Ustrukturyzowany Wywiad Kliniczny do Badania Zaburzeń z Osi II / ang. *Structured Clinical Interview for Axis II Disorders*

**PPN** - oś podwzgórze-przysadka-nadnercza / ang. *HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal axis*

**CAR** - kortyzolowa odpowiedź na przebudzenie / ang. *Cortisol Awakening Response*

**SSRI** - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny / ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*

**CBT** - terapia poznawczo-behawioralna / ang. *Cognitive Behavioural Therapy*

**5-HT** - 5-hydrokсыtryptamina / ang. *5-hydroxytryptamine*

## WYKAZ PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY

- Jakuszkowiak-Wojten K., Landowski J., Wiglusz M., Cubała W.J. (2015). [Impulsivity in anxiety disorders. A critical review.](#) Psychiatr Danub. Vol. 27 Suppl 1, pp. s: 452-455.  
Impact Factor: 1.301, Punktacja ministerstwa: 15
- Jakuszkowiak-Wojten K., Landowski J., Wiglusz M., Cubała W.J. (2015). [Cortisol as an indicator of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in patients with panic disorder: a literature review.](#) Psychiatr Danub. Vol. 27 Suppl 1, pp. s: 445-451.  
Impact Factor: 1.301, Punktacja ministerstwa: 15
- Jakuszkowiak-Wojten K., Landowski J., Wiglusz M., Cubała W.J., Gałuszko-Węgielnik M., Grabowski K. (2015). [Impulsivity in panic disorder as related to therapeutic intervention.](#) Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii., vol. 31, s: 201-206.  
Punktacja ministerstwa: 8
- Jakuszkowiak-Wojten K., Landowski J., Wiglusz M., Cubała W.J. (2016). [Cortisol awakening response in drug-naive panic disorder.](#) Neuropsychiatric disease and treatment. <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S107547>  
Impact Factor: 1.741, Punktacja ministerstwa: 15

*Łączny Impact Factor prezentowanych prac: 5,644*

*Łączna punktacja MNiSW prezentowanych prac: 53*

Dwie pierwsze prace to prace poglądowe, które prezentują problematykę impulsywności i osi PPN w zaburzeniu panicznym na podstawie dostępnej literatury. Dwie kolejne prace to prace oryginalne.

## WPROWADZENIE

Zaburzenie paniczne jest wieloczynnikowo uwarunkowanym zaburzeniem lękowym z istotną komponentą biologiczną oraz heterogennym zespołem ze składową psychologiczną, społeczną oraz wpływami czynników zarówno genetycznych, jak i środowiskowych. Dane epidemiologiczne wskazują, że zaburzenie paniczne jest jednym z najbardziej upośledzających i związanych z wysokim obciążeniem zaburzeń lękowych. Rozpowszechnienie zaburzenia lękowego bez agorafobii w populacji ogólnej sięga 3,7% [1]. Szacuje się, że u 20 % pacjentów przebieg zaburzenia jest przewlekły, nawracający i związany z dużym psychicznym dyskomfortem [2]. Negatywny wpływ zaburzenia panicznego na funkcjonowanie społeczne, rodzinne, zawodowe jest porównywalny do obserwowanego w depresji.

Modele neurobiologiczne zaburzenia panicznego dyskutują rolę dysfunkcji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN) [3], sekrecji neuropeptydu cholecystokininy [4], nadwrażliwości receptorów w pniu mózgu na mleczan czy dwutlenek węgla [5], zaburzeń wielu układów neurotransmiterów w mózgu [6]. Dowody z punktu widzenia badań klinicznych, eksperymentalnych, genetycznych wskazują na znaczny wpływ układu serotonergicznego na lęk [7].

Kortyzol wydaje się pełnić funkcję regulacyjną w przebiegu naturalnym zaburzeń lękowych. Kortyzolowa odpowiedź na przebudzenie (ang. Cortisol Awakening Response - CAR) jest nieinwazyjnym biomarkerem stresu i odzwierciedla naturalną odpowiedź osi PPN na przebudzenie związaną z nagłym wzrostem poziomu hormonów po przebudzeniu [8]. Sugeruje się, że CAR podlega kontroli hipokampa, a zmniejszona objętość hipokampa wiąże się ze zmniejszonym poziomem CAR. Wysoki poziom CAR może mieć związek z początkiem zaburzenia panicznego z agorafobią, natomiast niski poziom CAR wydaje się poprzedzać niekorzystny, przewlekły przebieg zaburzeń lękowych i może być wykładnikiem leżącego u podstawy zaburzenia wyczerpania osi PPN [9]. Kortyzol wydaje się być wykładnikiem lęku poza tym wpływa na aktywność ośrodków centralnego układu nerwowego, które stanowią substrat procesów neuropsychologicznych. Ostatnie badania wskazują, że mylna, katastroficzna interpretacja sygnałów z ciała nie mogłaby być obecna bez trudności w tolerowaniu niepewności związanej z tymi symptomami [10]. W rzeczywistości niektóre osoby chętnie radzą sobie z symptomami lękowymi poszukując aktywności dostarczających dreszczyku emocji np. skok z

dużej wysokości i nie rozwijają napadów lęku w związku z przypisaniem wrażeń fizycznych do specyficznych aktywności. Zmiany w kluczowych układach neurotransmiterów, które wpływają na poziom wzbudzenia fizjologicznego mogą prowadzić zarówno do nadmiernego wzbudzenia jak i zaburzeń uwagi i funkcji wykonawczych [11]. W zaburzeniu panicznym obserwowano obniżoną aktywację kory przedczołowej i obniżone hamowanie niepożądanego reakcji na bodziec [12]. Wskutek neuropsychologicznych deficytów w zakresie funkcji wykonawczych i uwagi dochodzi do wzrostu impulsywności [13]. Impulsywność definiowana jest jako predyspozycja do szybkich, nieplanowanych reakcji na bodźce wewnętrzne i zewnętrzne ze zmniejszonym braniem pod uwagę konsekwencji tych zachowań dla siebie i innych osób [14]. Najpowszechniejsze wykładniki impulsywności to odhamowanie, niemożność powstrzymania niewłaściwej reakcji, nieuwaga/rozproszenie, tendencja do niekończenia zadań, brak reakcji i podejmowanie nieodpowiednich decyzji. Doniesienia dotyczące impulsywności i lęku są niespójne. Różnorodność obserwacji i uzyskanych wyników związana jest ze stosowaniem różnych narzędzi do oceny impulsywności oraz związana z działaniem aktualnie przyjmowanych przez pacjenta leków. Impulsywność jest wieloczynnikowym konstruktem. Tradycyjnie uważa się, że impulsywność ma negatywny związek z lękiem. Jednakże badania ujawniają wysoki stopień współwystępowania zaburzeń lękowych i impulsywności jako cechy. Według neuroanatomicznej hipotezy Gormana napady lęku rozpoczynają się w związku z dysfunkcją sieci strachu (ang., *fear network*) w mózgu, która integruje struktury pnia mózgu, ciała migdałowe, środkowe podwzgórze i korę mózgu [15]. Przekątność serotonergiczną oddziałuje na te obszary włącznie z ciałami komórek nerwowych jąder szwu pnia mózgu, rozprzestrzeniając projekcje aksonalne na dalsze obszary [16,17]. Aktywacja sieci strachu prowadzi do aktywacji osi PPN. Nie ma jasności czy dysfunkcja osi PPN jest potencjalną przyczyną zaburzenia panicznego czy występuje jako konsekwencja przewlekłego stresu wywołanego napadami paniki. Wzajemne interakcje między układami monoamin a osią PPN mają duże znaczenie metodologiczne w badaniach pacjentów przyjmujących leki. Leki antydepresyjne wykazują normalizujący efekt na oś PPN obserwowany w wyniku leczenia [18]. Badania w grupie pacjentów z zaburzeniem panicznym bez uprzedniego leczenia mają istotną wartość metodologiczną, eliminując wpływ leków na ocenianie parametry.

## INTRODUCTION

Panic Disorder (PD) has a multifactor pathophysiology with hypotheses focusing on the alteration of neurotransmission accompanied by important psychological components and inputs from both genetic and environmental factors. Epidemiological data show that PD is one of the most disabling anxiety disorders and it is associated with high burden to the society. The prevalence of PD without agoraphobia in the general population is roughly 3.7% [1]. In some 20% of patients the course of the disorder is chronic, recurrent and associated with profound distress [2]. Negative effects of PD on social, familiar and occupational functioning are comparable to those of major depression. Neurobiological models of panic disorder discuss a role of dysregulation in the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system [3], the neuropeptide cholecystokinin secretion [4], hypersensitive receptor function for lactate or carbon dioxide in the brainstem [5], disturbances in several neurotransmitter systems of the brain [6]. Evidence from clinical and experimental research and genetic studies points to a substantial impact of the 5-HT system on the neurobiology of PD, and supports the proposed specific inhibitory influence of 5-HT on panic [7].

In PD cortisol seems to play role in the regulation of anxiety symptoms. Cortisol Awakening Response (CAR) is a non-invasive biomarker of stress system activity that reflects the natural response of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis on awakening being the acute rise in hormone level [8]. It was suggested that CAR is under hippocampal control and reduced hippocampal volume was associated with the blunted CAR. High CAR may be associated with the onset of panic disorder with agoraphobia, while lower CAR seems to predict an unfavourable, chronic course of anxiety disorders and may be an indicator of underlying exhaustion of the HPA axis [9]. Cortisol seems to be an exponent of anxiety, farther affects the activity of the centres of the central nervous system which are substrates of neuropsychological processes.

The current findings suggest that catastrophic misinterpretation of bodily symptoms are associated with difficulties tolerating the uncertainty associated with such symptoms [10]. In fact some individuals readily sick out panic-related symptoms through thrill-seeking activities, e.g. bungee jumping, but not develop panic attacks due to attribution of physical sensations to the specific activity [10]. Alterations in key neurotransmitter systems that modulate level of physiological arousal may lead to both disturbed bottom-up alerting and top-down attentional executive control processes [11]. Hypo-activation in prefrontal cortex (PFC) and insufficient top-



down control were observed in PD patients [12]. The result of neuropsychological deficits in executive function and attention leads to higher impulsivity [13]. Impulsivity has been defined as 'a predisposition toward rapid, unplanned reactions to internal and external stimuli with diminished regard to the negative consequences of these reactions to the individuals or others' [14]. The most common neuropsychological indicators of impulsivity are: disinhibition, or the inability to withhold an inappropriate response, inattention/distraction, or the tendency to drift off during a task and fail to respond and poor decision making [13]. Literature findings regarding anxiety and impulsivity are inconsistent. The diversity of the observations obtained results from variable impulsivity measure tools and concomitant of psychotropic medication received by the study objects. Impulsivity is a multifactorial construct. Traditionally impulsivity was seen as displaying a negative relationship with anxiety. However, the data revealed high rates of comorbidity between anxiety disorders and impulsivity trait.

According to the neuroanatomical hypothesis panic attacks originate from a dysfunction in the brain fear network that integrates various structures of the brainstem, the amygdala, the medial hypothalamus, and cortical regions [15]. The 5-HT system is well positioned to influence these areas with its neuronal cell bodies in the brainstem raphe nuclei and widespread axonal projections to the forebrain regions [16, 17]. Activation of the fear network leads to HPA activation. It is not clear whether the HPA axis dysfunctions are a potential cause of panic disorder or a consequence of permanent stress induced by recurrent panic attacks.

The interplay between monoaminergic systems and HPA axis is critical when methodological considerations appear in studies in medicated patients. Antidepressants seem to exhibit HPA axis modulatory effect influencing the observed outcome [18]. The studies in drug-naïve population substantially contribute to the observations when subjects are controlled for medication.

## **CELE PRACY**

- Porównanie impulsywności u zdrowych osób oraz u chorych z zaburzeniem panicznym bez uprzedniego leczenia farmakologicznego.
- Ocena kortyzolowej odpowiedzi na przebudzenie (CAR) u pacjentów z zaburzeniem panicznym.

## MATERIAŁ I METODY BADAŃ

Do badania włączono 21 ambulatoryjnych pacjentów z diagnozą zaburzenia panicznego bez uprzedniego leczenia farmakologicznego. Kryteria włączenia: wiek 18-60 lat, diagnoza zaburzenia panicznego bez agorafobii postawiona na podstawie SCID-I (DSM-IV-TR). Kryteria wyłączenia: obecność chorób somatycznych, neurologicznych, przyjmowanie leków psychotropowych w wywiadzie (włączając suplementy diety), zaburzenia o podłożu endokrynologicznym, zapalnym, autoimmunologicznym w wywiadzie, aktualne problemy stomatologiczne, choroby jamy ustnej czy ślinianek, infekcja w ciągu ostatnich dwóch tygodni, ciąża, laktacja, nadużywanie alkoholu lub przyjmowanie narkotyków w ostatnich 12 miesiącach, antykoncepcja hormonalna w ciągu ostatniego roku, próby samobójcze w wywiadzie, palenie 25 lub więcej papierosów dziennie.

Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych osób dobranych pod względem wieku i płci, statusu menopauzalnego, parametrów metabolicznych. Wszystkie osoby biorące udział w badaniu zostały zbadane przy pomocy SCID-I (DSM-IV-TR) oraz miały wykonane rutynowe badanie fizykalne. Żadna z osób z grupy kontrolnej nie miała w wywiadzie historii przyjmowania leków psychotropowych z suplementami diety włącznie, aktualnych problemów stomatologicznych, chorób jamy ustnej czy ślinianek, infekcji w ciągu ostatnich dwóch tygodni. Pozostałe kryteria wykluczenia: ciąża, laktacja, nadużywanie alkoholu lub przyjmowanie narkotyków w ostatnich 12 miesiącach, antykoncepcja hormonalna w ciągu ostatniego roku, próby samobójcze w wywiadzie, palenie 25 lub więcej papierosów dziennie.

Sześć osób dostarczyło niekompletne próbki śliny, te próbki zostały wykluczone z analizy kortyzolu. Analizę kortyzolu przeprowadzono u 14 pacjentów i 14 osób z grupy kontrolnej.

Impulsywność oceniano przy użyciu skali BIS-11. Nasilenie zaburzenia panicznego było oceniane przy pomocy PAS. Poziom lęku i depresji mierzony był przy użyciu skali HADS. Uczestnicy badania zostali poinstruowani jak pobierać próbki śliny w domu, w powszednim, pracującym dniu. Próbki śliny były pobierane do saliwetek (Salivette, Sarstedt, DE). Proszono uczestników o pobieranie próbek śliny natychmiast po przebudzeniu i w dalszej kolejności po 15 i 30 minutach od przebudzenia. Pacjenci otrzymali listę z ograniczeniami dietetycznymi, restrykcjami dotyczącymi picia kawy, herbaty oraz mycia zębów przed pobraniem próbek śliny. Próbki śliny u kobiet pobierane były pomiędzy trzecim a dziesiątym dniem cyklu menstruacyjnego.

Badanie zostało wykonane w zgodzie z Deklaracją Helsińską, po aprobachie Komisji Etyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego (NKEBN/295/2011). Każdy z uczestników badania podpisał świadomą zgodę na badanie.

## **NAJWAŻNIEJSZE WNIOSKI Z PREZENTOWANYCH DONIESIEŃ**

- Kluczowym odkryciem prezentowanego badania jest stwierdzenie wyższego poziomu impulsywności w grupie pacjentów z zaburzeniem panicznym bez agorafobii, bez uprzedniego leczenia farmakologicznego w porównaniu do grupy kontrolnej.
- Impulsywność wydaje się być stałą cechą, nie ulegającą zmianie po skutecznym leczeniu
- Nie obserwowano różnicy w wielkości CAR (kortyzolowa odpowiedź na leczenie) w grupie wymienionych wyżej pacjentów z zaburzeniem panicznym w porównaniu do kontroli.
- Nie potwierdzono również korelacji między poziomem CAR a nasileniem lęku u pacjentów z zaburzeniem panicznym.

Wyniki prezentowanych badań dotyczące podwyższonej impulsywności w grupie pacjentów z zaburzeniem panicznym odpowiadają innym doniesieniom dotyczącym wyższej impulsywności w grupie chorych z zaburzeniami lękowymi. Dane z powyższego badania wydają się być zaskakujące wobec tradycyjnego podejścia do zaburzeń lękowych, które zakłada, że charakterystyczne dla pacjentów z zaburzeniami lękowymi są: unikanie zranienia, nadmierna kontrola, zahamowanie behawioralne. Pacjenci z zaburzeniami lękowymi mogą zachować się impulsywnie w sytuacji doświadczania negatywnych emocji jak np. sytuacja niepewności, obniżony nastrój. Impulsywność wydaje się pełnić rolę w regulacji negatywnych stanów emocjonalnych w tej grupie chorych.

Dane dotyczące zaburzeń osi PPN w zaburzeniu panicznym są niejednoznaczne. Stwierdzono zarówno cechy nadreaktywności jak i zmniejszonej reaktywności. Brak wzrostu CAR w grupie pacjentów z zaburzeniem panicznym w porównaniu do grupy kontrolnej w przedstawionej pracy wskazuje na brak odpowiedzi osi PPN. Podobne wyniki CAR do prezentowanych, uzyskano w niektórych badaniach prowadzonych na podobnej grupie pacjentów

z zaburzeniem panicznym bez agorafobii, z krótkim czasem trwania choroby, bez współchorobowości innych zaburzeń psychicznych.

Jak wynika z przeglądu piśmiennictwa w zaburzeniach lękowych, takich jak zaburzenie paniczne bez agorafobii, zespół lęku uogólnionego czy fobia społeczna, poziom CAR pozostawał niezmienny w porównaniu do grupy kontrolnej. Istnieje hipoteza, że niski CAR będący wskaźnikiem hipokortyzolemii może być wyznacznikiem niekorzystnego, przewlekłego przebiegu zaburzeń lękowych i stanowić wykładnik leżący u jej podłoża wyczerpania osi PPN. Być może dysfunkcja osi PPN w zaburzeniu panicznym, potwierdzana w niektórych pracach, odzwierciedla konsekwencje dystresu spowodowanego współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi i przebiegiem choroby.

Warto zwrócić uwagę, iż dane odnoszące się do grupy badanych w ramach pracy doktorskiej pacjentów obejmują populację, u której nie występowała współchorobowość innych zaburzeń psychicznych, bez suicydalności, o krótkim czasie trwania zaburzenia, uprzednio psychiatrycznie nie leczonych.

## WYKAZ CYTOWANEGO PIŚMIENNICTWA

1. Kessler RC, Chiu WT, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 415–424.
2. Cosci F. The psychological development of panic disorder: implications for neurobiology and treatment. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012; 34: 09-31.
3. Erhardt A, Ising M, Unschuld PG, Kern N, Lucae S, Pütz B, Uhr M, Binder EB, Holsboer F, Keck ME. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31: 2515-1522.
4. Zwanzger P, Domschke K, Bradwejn J. Neuronal network of panic disorder: the role of the neuropeptide cholecystokinin. *Depress Anxiety*. 2012; 29:762-774.
5. Esquivel G, Schruers KR, Maddock RJ, Colasanti A, Griez EJ. Acids in the brain: a factor in panic? *J Psychopharmacol*. 2010; 24: 639-647.
6. Maron E., Shlik J. Serotonin function in panic disorder: important, but why? *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31: 1-11.
7. Deakin JF, Graeff FG. 5-HT and mechanisms of defence. *J Psychopharmacol*. 1991; 5: 305-315.
8. Vreeburg S, Hoogendijk WJG., DeRijk, RH et al. Salivary cortisol levels and the 2-year course of depressive and anxiety disorders. *Psychoendocrinology* 2013; 38: 1494-1502.
9. Petrowski K, Herold U, Joraschky P, Wittchen HU, Kirschbaum KA. Striking pattern of cortisol non-responsiveness to psychosocial stress in patients with panic disorder with concurrent normal cortisol awakening responses. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35: 414-421.
10. Carleton RN, Abrams MP, Asmundson GJ, Antony MM, McCabe RE. Pain-related anxiety and anxiety sensitivity across anxiety and depressive disorders. *J Anxiety Disord*. 2009; 23: 791-798.
11. Geiger MJ, Neufang S, Stein DJ, Domschke K. Arousal and the attentional network in panic disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2014; 29: 599-603.

12. Ball TM, Ramsawh HJ, Campbell-Sills L, Paulus MP, Stein MB. Prefrontal dysfunction during emotion regulation in generalized anxiety and panic disorder. *Psychol Med.* 2013; 43: 1475-1486.
13. Metcalf O, Pammer K. Impulsivity and related neuropsychological features in regular and addictive first person shooter gaming. *Cyberpsychol Behav Soc Netw.* 2014; 17: 147-152.
14. Moeller F.G., Barrat E.S., Doughert D.M., Schmitz J.M., Swann A.C. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1783-1793.
15. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry.* 2000; 157: 493-505.
16. Jacobs BL., Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev.* 1992; 72: 165-229.
17. Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry.* 1998; 44: 151-162.
18. Cubała WJ, Landowski J. Układ serotonergiczny i oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa (LPPN) w depresji. *Psychiatria Polska* 2006; 40: 415-430.

## STRESZCZENIA PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY

1. **Jakuszkowiak-Wojten K., Landowski J., Wiglusz M., Cubala W.J. (2015). Impulsivity in anxiety disorders. A critical review. Psychiatr Danub. Vol. 27 Suppl 1, pp. s: 452-455.**

### Background

Anxiety symptoms and disorders are common. High comorbidity between anxiety and other psychiatric disorders has been observed in community. Still, the relationship between impulsivity and anxiety disorders is controversial and not well explored.

### Material and methods

The aim of this paper is to review measures of trait impulsivity in anxiety disorders. A literature review of the theoretical bases of the relationship between anxiety disorders and impulsivity is presented.

### Results

Impulsivity is a key feature of numerous psychiatric disorders. Traditional conceptualizations suggest that impulsivity might display a negative relationship with anxiety. However, an association of impulsivity in patients with anxiety disorders is present. Some studies support proposition that anxiety may influence impulsivity in individuals with predisposition toward behavioural disinhibition.

### Conclusion

There is a link between anxiety and impulsivity in psychiatric patients characterized by problems with impulse control (e.g. pathological gambling, self-harming behaviour, eating disorders), mood disorders and anxiety disorders. Behavioural and pharmacological interventions for decreasing impulsivity may effectively be used in the treatment.

### Wprowadzenie

Symptomy i zaburzenia lękowe są szeroko rozpowszechnione. Obserwuje się dużą współchorobowość zaburzeń lękowych i innych zaburzeń psychicznych w populacji. Związek między impulsywnością i zaburzeniami lękowymi jest kontrowersyjny i nie do końca zbadany.

### Materiał i metody

Celem pracy był przegląd badań dotyczących cechy impulsywności w zaburzeniach lękowych. Zaprezentowano przegląd literatury na temat podłoża teoretycznego związku impulsywności i zaburzeń lękowych.

### Wyniki

Impulsywność jest kluczową cechą wielu zaburzeń psychicznych. Tradycyjnie uważa się, że impulsywność ma negatywny związek z lękiem. Jednakże widoczna jest korelacja między impulsywnością i lękiem u pacjentów w zaburzeniach lękowymi. Niektóre z badań sugerują, że lęk może wpływać na impulsywność u osób z predyspozycją do odhamowanego zachowania.

### Podsumowanie

Istnieje związek między lękiem i impulsywnością w grupie pacjentów psychiatrycznych, którzy cierpią na zaburzenia kontroli impulsów (hazard patologiczny, zachowania samo uszkadzające, zaburzenia odżywiania), zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe. W terapii, w celu zmniejszenia impulsywności, użyteczne są zarówno behawioralne jak i farmakologiczne interwencje.

## **2. Jakuszkowiak-Wojten K., Landowski J., Wiglusz M., Cubala W.J. (2015). Cortisol as an indicator of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in patients with panic disorder: a literature review. Psychiatr Danub. Vol. 27 Suppl 1, pp. s: 445-451.**

Dysregulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) is seen in numerous mental disorders. Data of HPA axis disturbance in panic disorder are inconsistent. In panic disorder HPA axis hyperactivity has been observed with elevated cortisol levels. However, hypocortisolism has also been noted. Salivary cortisol as a biomarker of HPA-axis activity has received special attention. The aim of this paper is to review the findings on cortisol levels in panic disorder.

Zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN) są obecne w wielu zaburzeniach psychicznych. Dane dotyczące zaburzeń osi PPN w zaburzeniu panicznym są niejednoznaczne. Obserwowano podwyższoną aktywność osi PPN i podwyższone stężenie kortyzolu, jednakże są również doniesienia na temat hipokortyzolizmu w zaburzeniu panicznym. Kortyzol oznaczany w ślinie ślinowej jako biomarker aktywności PPN zasługuje na szczególną uwagę. Celem pracy był przegląd badań dotyczących poziomu kortyzolu w zaburzeniu panicznym.



- 3. Jakuszkowiak-Wojten K., Landowski J., Wiglusz M., Cubala W.J., Gałuszko-Węgielnik M., Grabowski K. (2015). Impulsivity in panic disorder as related to therapeutic intervention. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii., vol. 31, s: 201-206.**

### Objectives

Impulsivity is a key feature of several psychiatric disorders. However, the relationship between impulsivity and anxiety disorders is controversial and not well explored. The aim of this study was to compare impulsivity in healthy control and drug-naïve panic disorder patients before and after 8 weeks of therapeutic intervention.

### Materials and methods

We examined 21 healthy volunteers and 15 psychotropic drug-naïve outpatients with panic disorder without agoraphobia before and after 8 weeks of treatment with escitalopram or Cognitive Behavioural Therapy (CBT). The severity of Panic Disorder was assessed based on the Panic and Agoraphobia Scale (PAS), CGI (Clinical Global Impression Scale), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Impulsivity was evaluated based on the Barratt Impulsiveness Scale, 11th version (BIS-11).

### Results

The clinically significant improvement was observed with PAS, CGI and HADS-A in both treatment groups after the therapeutic intervention. That improvement was similar in both groups and both methods had equal efficacy in PD treatment. No statistically significant change in the score of total impulsivity before and after treatment was found regardless of the treatment applied (i.e. escitalopram or CBT).

### Conclusions

Future research should be performed to examine the impact of impulsivity on panic disorders outcome. Higher impulsivity seems to be an independent and persistent trait in patients with panic disorder not linked with PD severity.

### Cel pracy

Impulsywność jest dominującą cechą wielu zaburzeń psychicznych. Jednakże związek między impulsywnością a zaburzeniami lękowymi jest kontrowersyjny i niewystarczająco zbadany. Celem badania było porównanie impulsywności u zdrowych osób oraz chorych z zaburzeniem panicznym

bez uprzedniego leczenia farmakologicznego, przed terapią i po ośmiu tygodniach interwencji terapeutycznej.

#### Materiał i metody

Zbadano 21 zdrowych ochotników oraz 15 ambulatoryjnych pacjentów z zaburzeniem panicznym bez agorafobii, którzy nie byli wcześniej leczeni farmakologicznie, przed leczeniem oraz po ośmiu tygodniach leczenia escitalopramem lub terapią poznawczo-behawioralną (CBT). Nasilenie zaburzenia panicznego oceniano przy użyciu skal: PAS (Skala Oceny Lęku i Agorafobii), CGI (Skala Ogólnej Oceny Klinicznej), HADS (Szpitalna Skala Lęku i Depresji). Impulsywność oceniania była przy użyciu skali BIS-11 (Skala Oceny Impulsywności Barrata – wersja 11).

#### Wyniki

Statystycznie istotna poprawa stanu klinicznego obserwowana była w skalach PAS, CGI, HADS w obu leczonych grupach pacjentów przed terapią i po interwencji terapeutycznej. Poprawa na podobnym poziomie wystąpiła w obu grupach i obie metody okazały się równie skuteczne w leczeniu zaburzenia panicznego. Nie obserwowano statystycznie znaczącej zmiany całkowitej impulsywności w grupie chorych przed leczeniem i po leczeniu (escitalopram lub CBT).

#### Ograniczenia

Liczba badanych była stosunkowo niewielka. Badanie prowadzono w grupie pacjentów bez agorafobii, bez uprzedniego leczenia farmakologicznego.

#### Wnioski

Istnieje potrzeba realizacji kolejnych badań oceniających wpływ impulsywności na przebieg zaburzenia panicznego. Podwyższona impulsywność wydaje się niezależną i trwałą cechą, niezwiązaną z ciężkością objawów w grupie pacjentów z zaburzeniem panicznym.

- 4. Jakuszkowiak-Wojten K., Landowski J., Wiglusz M., Cubala W.J. (2016). Cortisol awakening response in drug-naive panic disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment* (2016) <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S107547>**

#### Background

It is unclear whether HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal) is involved in pathophysiology of panic disorder (PD). The findings remain inconsistent. Cortisol awakening response (CAR) is a

non-invasive biomarker of stress system activity. We designed the study to assess CAR in drug-naïve PD patients.

### Material and methods

We assessed cortisol awakening response in 14 psychotropic drug-naïve outpatients with PD and 14 healthy controls. The severity of PD was assessed with Panic and Agoraphobia Scale (PAS). The severity of anxiety and depression was screened with HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale).

### Results

No significant difference in CAR between PD and control group was found. No correlations were observed between CAR and anxiety severity measures in PD patients and controls.

### Limitations

The number of participating subjects was relatively small, the study results apply to non-suicidal drug-naïve panic disorder patients without agoraphobia and with short-illness duration. There was a lack of control on subjects' compliance with the sampling instructions.

### Conclusion

The study provides no support for elevated CAR levels in drug-naïve PD patients without agoraphobia.

### Wprowadzenie

Udział osi PPN w patofizjologii zaburzenia panicznego pozostaje niejasny. Doniesienia na ten temat są niejednoznaczne. CAR (Cortisol Awakening Response) jest nieinwazyjnym biomarkerem stresu. Celem badania była ocena CAR u pacjentów z zaburzeniem panicznym, uprzednio farmakologicznie nie leczonych.

### Materiał i metody

Zbadano poziom CAR w grupie 14 pacjentów ambulatoryjnych pacjentów, uprzednio psychiatrycznie nie leczonych z zaburzeniem panicznym oraz 14 osób z grupy kontrolnej. Nasilenia zaburzenia panicznego oceniane było przy pomocy skali PAS. Natężenie lęku i depresji badano skalą HADS.

### Wyniki

Nie stwierdzono znaczących różnic w poziomie CAR u pacjentów z zaburzeniem panicznym i w grupie kontrolnej. Nie obserwowano korelacji między natężeniem lęku a poziomem CAR w obu grupach.

### Ograniczenia

Badana grupa była stosunkowo mała, wyniki odnoszą się do pacjentów bez wywiadu samobójczego, z zaburzeniem panicznym bez agorafobii, z krótkim okresem choroby. Nie wiadomo na ile badani przestrzegali instrukcji pomiaru śliny.

### Wnioski

Badanie nie potwierdza podwyższonych wartości poziomu CAR w grupie pacjentów z zaburzeniem panicznym, bez agorafobii, uprzednio nie leczonych.

## **PODZIĘKOWANIA**

Bardzo dziękuję Promotorowi dr hab. n. med. Wiesławowi Jerzemu Cubale i prof. dr hab. n. med. Jerzemu Landowskiemu z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego za wsparcie i opiekę merytoryczną.

Koleżankom i Kolegom z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego a szczególnie dr n. med. Mariuszowi S. Wigłuszowi dziękuję za życzliwość i pomoc w rekrutacji pacjentów.

## PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY

- Jakuszkowiak-Wojten K., Landowski J., Wiglusz M., Cubąła W.J. (2015). Impulsivity in anxiety disorders. A critical review. *Psychiatr Danub.* Vol. 27 Suppl 1, pp. s: 452-455.  
Impact Factor: 1.301, Punktacja ministerstwa: 15
- Jakuszkowiak-Wojten K., Landowski J., Wiglusz M., Cubąła W.J. (2015). Cortisol as an indicator of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in patients with panic disorder: a literature review. *Psychiatr Danub.* Vol. 27 Suppl 1, pp. s: 445-451.  
Impact Factor: 1.301, Punktacja ministerstwa: 15
- Jakuszkowiak-Wojten K., Landowski J., Wiglusz M., Cubąła W.J., Gałuszko-Węgielnik M., Grabowski K. (2015). Impulsivity in panic disorder as related to therapeutic intervention. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii.*, vol. 31, s: 201-206.  
Punktacja ministerstwa: 8
- Jakuszkowiak-Wojten K., Landowski J., Wiglusz M., Cubąła W.J. (2016). Cortisol awakening response in drug-naive panic disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment.*  
<http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S107547>  
Impact Factor: 1.741, Punktacja ministerstwa: 15