

DOI:10.12923/2353-8627/2025-0019

Czasopismo indeksowane
na liście MNiSW - 70 pkt.

Where does this panic attack come from? - about anxiety, its types and forms of therapy - Narrative review

Skąd ten atak paniki? – o lęku, jego rodzajach i formach terapii - Przegląd narracyjny

Patrycja Okoń ABE, <https://orcid.org/0009-0007-0988-5465>,
Aleksandra Nowak D, <https://orcid.org/0009-0009-9362-6515>,
Gabriela Nowak B, <https://orcid.org/0009-0001-1967-8378>,
Zofia Nurek B, <https://orcid.org/0009-0008-7589-3727>

The Student Research Group, II Department of Psychiatry and Psychiatric Rehabilitation, Medical University of Lublin, Poland

Abstract

Introduction: Anxiety disorders are common mental health problems that impact social functioning and public health. They result from interactions between environmental, biological, and genetic factors. Research focuses on brain mechanisms and structural changes linked to anxiety. Advances in neuroimaging and genetics allow for better identification of biomarkers, aiding diagnosis and therapy. This paper discusses the neurobiology of anxiety disorders and their clinical relevance, especially anxiety attacks.

Material and methods: This study is a narrative review of literature from the last five years in Scopus and PubMed on anxiety disorders with panic attacks. English-language publications, including original papers, systematic reviews, meta-analyses, and reviews, were considered. The aim was to provide a concise discussion of key neurobiological mechanisms, clinical concepts, and current therapeutic approaches.

Results: Research indicates that amygdala hyperactivity and reduced hippocampal volume correlate with intensified anxiety symptoms. Genetic variants predisposing to anxiety disorders have been identified. Dysfunction in serotonergic and GABAergic transmission plays a key role in emotion regulation. Stressful events in childhood and adolescence can permanently alter brain development, increasing the risk of later disorders. Findings also show that different anxiety disorders have distinct neurobiological profiles and functional consequences.

Conclusions: Anxiety disorders thus have a clear neurobiological basis, which can be identified through modern research methods. Genetic and environmental factors jointly increase the brain's sensitivity to anxiety. Early psychological intervention is crucial, as it may prevent lasting changes in the nervous system. Neurobiological differences between disorders highlight the need for individualized treatment. Current evidence supports the combined use of pharmacotherapy and psychotherapy targeting specific pathophysiological mechanisms.

Keywords: anxiety, panic disorder, generalized anxiety, panic attack, anxiety disorders with panic attacks

Streszczenie

Wstęp: Zaburzenia lękowe są jednymi z najczęstszych problemów psychicznych, znacząco wpływających na funkcjonowanie społeczne i zdrowie publiczne. Powstają w wyniku interakcji czynników środowiskowych, biologicznych i genetycznych. Badania koncentrują się na mechanizmach neuronalnych i zmianach strukturalnych mózgu związanych z reakcjami lękowymi. Postęp neuroobrazowania i genetyki umożliwił dokładniejsze określenie biomarkerów wrażliwości na lęk, co wspiera diagnostykę i opracowanie skuteczniejszych terapii. Celem pracy jest omówienie neurobiologii zaburzeń lękowych i ich znaczenia klinicznego, ze szczególnym uwzględnieniem napadów lęku.

Materiał i metody: Praca jest narracyjnym przeglądem literatury z ostatnich pięciu lat w bazach Scopus i PubMed dotyczącej zaburzeń lękowych z napadami lęku. Uwzględniono publikacje anglojęzyczne: prace oryginalne, przeglądy systematyczne, metaanalizy i przeglądowe. Celem było syntetyczne omówienie kluczowych mechanizmów neurobiologicznych, koncepcji

klinicznych i aktualnych terapii.

Dyskusja: Badania wykazały, że nadaktywność ciała migdałowatego oraz zmniejszona objętość określonych obszarów hipokampa są powiązane z zaostrzeniem objawów lękowych. Zidentyfikowano warianty genetyczne predysponujące do zaburzeń lękowych. Dysfunkcje transmisji serotoninerdycznej i GABA-ergicznej stanowią istotne mechanizmy wpływające na regulację emocji. Zdarzenia stresowe w dzieciństwie i adolescencji trwale przekształcają rozwój mózgu, co skutkuje wzrostem ryzyka wystąpienia późniejszych zaburzeń. Badania wykazały, że poszczególne zaburzenia lękowe mają różne profile neurobiologiczne i następstwa funkcjonalne.

Wnioski: Zaburzenia lękowe mają uchwytne podłoże neurobiologiczne, podlegające identyfikacji za sprawą metod badawczych. Czynniki genetyczne i środowiskowe współdziałają, zwiększając wrażliwość mózgu na lęk. Wczesne ingerencje psychologiczne są istotne, gdyż mogą zapobiegać trwałym zmianom w układzie nerwowym. Różnice neurobiologiczne pomiędzy zaburzeniami podkreślają konieczność indywidualizacji terapii. Badania popierają synergistyczne działanie farmakoterapii oraz psychoterapii, skierowane na konkretne mechanizmy patofizjologiczne.

Słowa kluczowe: lęk, lęk paniczny, atak paniki, zaburzenia lękowe z napadami lęku, uogólniony lęk

Introduction

Fear is an automatic, physiologically conditioned response to a recognized real or perceived danger and is characterized by a readiness to fight or flee. Anxiety accompanies fear but manifests itself as apprehension about future events and consists of a series of reactions that prepare the body for potentially threatening events. [4] Anxiety and the associated cognitive changes are an adaptive function that allows for early detection of danger, but when experienced as inappropriate, extremely in relation to the actual state of affairs, and disrupting the individual's functioning in the surrounding world, they manifest as pathological anxiety and form the basis for anxiety disorders. [10] According to estimates, anxiety disorders affect 301 million people, or 4.05% of the global population. On the basis of large population studies, up to 33.7% of the population suffers from anxiety disorders during their lifetime. [7] Women are 1.66 times more likely to be affected than men. [11] In adults, generalized anxiety disorders and panic disorders are the most common [3]. The prevalence of panic disorders is estimated at between 1.6% and 5.2%, based on studies. [7]

In accordance with the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), panic disorder (PD) consists of recurrent panic attacks and a fear of recurrence lasting at least one month, which may be accompanied by maladaptive behavioral changes. Panic attacks are sudden surges of fear that peak within a few minutes and are accompanied by characteristic symptoms such as palpitations, shortness of breath, and fear of death. Panic attacks can occur unexpectedly without any apparent trigger or can be expected as a reaction to a frightening situation [4] [3] [12]

Neurobiology of anxiety and its types

The most important neurobiological disorders underlying anxiety disorders include: changes in brain structures, neurotransmitter system disorders, genetic mutations, epigenetic changes, and functional network dysregulation. Higher methylation levels in the CpG region of the serotonin transporter gene (SLC6A4) promoter result in lower 5-HTT expression, which slows down serotonin reuptake. This means greater availability of 5-HT in the synapse, which reduces susceptibility to panic attacks. Patients with higher SLC6A4 methylation levels react less anxiously to elevated CO₂ levels in an experimental model that induces panic symptoms [13]. The amygdala plays a significant role in fear processing and is hyperactive in patients with phobias, while the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC) is involved in cognitive control and is connected to the amygdala. An fMRI study involving 43 people with ophidiophobia (fear of snakes) showed that high cognitive load reduced amygdala activity during the processing of neutral and phobic stimuli, which was partly due to increased dlPFC activity. The results indicate that cognitive effort can inhibit anxiety responses top-down, which has potential implications for the treatment of these disorders [14]. Social isolation during adolescence causes chronic stress and anxiety disorders because changes occur in structures critical for emotion control, such as the prefrontal cortex, anterior cingulate cortex (PFC), basolateral amygdala (BLA), and ventral tegmental area (VTA). A study of social isolation in mice showed that specific anxiety behaviors were the result of reduced PFC and VTA volume, increased BLA activity, and dysfunction of the PFC-BLA and PFC-VTA connections. Furthermore, reduction of the SLIT1 gene in the ventromedial prefrontal cortex induces anxiety behaviors that differ between males and females [16]. Reduced hippocampal and/

or amygdala size is found in patients with all anxiety disorders, suggesting that brain abnormalities manifest themselves in different ways. Increased anxiety is associated with a smaller volume of the hippocampal CA1 area. Higher anxiety correlates with a reduction in the volume of the CA4/DG area, while more severe traumatic experiences, especially in women, are associated with a smaller volume of the amygdala [17]. In patients with generalized anxiety disorder (GAD), increased connectivity between the right hippocampus and the left insula was detected. This was positively correlated with the severity of anxiety symptoms. However, no differences in hippocampal volume were found in patients compared to healthy participants [18]. The average volume of the insula among patients with social phobia was statistically significantly reduced compared to the control group. No significant correlations were found between the dimensions of this structure and demographic or clinical variables, and therefore the reduced volume of the insula may be related to the neuroanatomy of social anxiety disorder. However, the use of psychotropic drugs in some patients may have influenced the final results. In addition, increased mean levels of antioxidant enzymes (superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase) and malondialdehyde (MDA) among patients compared to the control group suggest that patients with social phobia exhibit increased oxidative stress and, consequently, a compensatory increase in the activation of antioxidant mechanisms [19].

GABA deficiency can lead to increased sensitivity to stress and the development of anxiety. Neurosteroids such as allopregnanolone, THDOC, androstanediol, and pregnenolone sulfate can directly activate GABA-A receptors at higher concentrations, compensating for GABA deficiency. Fluctuations in neurosteroid levels can induce anxiety symptoms and affective disorders in the luteal phase of the menstrual cycle, so taking neurosteroids may help reduce the severity of these symptoms [20].

Different types of anxiety are presented in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5. [12] First, there is generalized anxiety disorder (F41.1) and panic disorder (F41.0). The main symptoms in patients with PD and GAD are recurrent, overwhelming anxiety and somatic problems that cannot be attributed to specific medical conditions. Both GAD and PD are often accompanied by substance abuse. There is excessive worrying that occurs most days for at least six months. This leads to a feeling of significant anxiety and impairment in daily functioning. Somatic symptoms and pathological behaviors often accompany these disorders. The peak incidence of GAD occurs in late adolescence or early adulthood. According to DSM-5, PD is defined

as recurrent panic attacks accompanied by specific symptoms but without an obvious trigger.

It may include maladaptive behavioral changes (avoidance, excessive self-control, withdrawal from activities). Somatic symptoms are common, such as headaches, tinnitus, and palpitations. In the early stages, symptoms may suggest hyperthyroidism, arrhythmia, asthma, COPD, use or withdrawal of medications (e.g., levothyroxine, phenylephrine, antidepressants/anxiolytics), and use or withdrawal of stimulants. Agoraphobia (F40.00) is a fear of open or closed spaces, or everyday situations, such as standing in line or being in a crowd. The study patients live in fear or avoids potentially stressful situations where they perceive no means of escape. They may also avoid circumstances in which help may not be available in the event of a panic attack or paralyzing symptoms (loss of bladder and/or bowel control). Treatment involves cognitive-behavioral therapy with exposure therapy, often using virtual reality (VR) technology [24].

Specific phobia (F40.218), (F40.228), (F40.23x) involves experiencing fear in relation to a specific object or situation. It can manifest itself as a panic attack or generalized anxiety. These phobias often appear after an episode of intense fear and loss of control. They can be triggered by actual contact with the stimulus, but also by the mere thought of it [25].

Social anxiety disorder (F40.10) is the fear of situations in which an individual may be evaluated by others. It leads to avoidance of social situations or experiencing them with intense anxiety. It can take various forms, from fear of almost all social situations (generalized social anxiety) to fear limited to public speaking. Social anxiety is associated with high neuroticism and low positive temperament (the tendency to experience positive emotions and motivation). There is also a group of people for whom the dominant risk factor is high autonomic arousal. In such cases, physiological anxiety reactions occur, such as an accelerated heartbeat [27].

Separation anxiety disorder (F93.0) appears as a natural part of individual development, usually in preschool or early school age. However, if it is intense, lasts for a long time and interferes with daily functioning, it can be considered separation anxiety. It is often the case that separation anxiety experienced in childhood becomes the starting point for other disorders in the future, such as panic disorder or depression in adolescence and adulthood [28]. Separation anxiety and generalized anxiety affect the development of the cerebral cortex in different ways—it may develop with varying intensity, suggesting that there are different patterns of brain maturation [29].

Selective mutism (F94.0) manifests itself as a lack

of verbal communication in certain situations or when interacting with specific people. Children suffering from mutism may, for example, talk to their parents but avoid talking to their grandparents, teachers, or peers. Selective mutism leads to social anxiety in adolescence and adulthood. A large proportion of cases of mutism occur postoperatively, e.g., after cerebellar surgery [30], [31].

Conditions of anxiety disorders

The etiology of anxiety disorders is multifactorial and complex—it may include both biological factors, such as genetic predisposition, and the influence of the external environment and individual characteristics. When discussing the etiology of anxiety disorders, it is important to determine the extent to which genetic predisposition plays a role. Genome-wide association studies (GWAS) indicate a small number of loci associated with the occurrence of anxiety disorders compared to the number of genes responsible for the occurrence of schizophrenia or depression. The latest studies, transcriptome-wide association studies (TWAS) [32], indicate that there are indeed loci in the human genome that may be associated with the occurrence of anxiety disorders. The study identified 10 genes whose genetic regulation and expression may be associated with the risk of anxiety, including KANSL1-AS1, CRHR1, CRHR1-IT1, and DND1P1. The study also showed a link between the expression of specific genes and areas of the brain, particularly the cerebral cortex, frontal cortex, and anterior cingulate cortex. It turns out that the expression of anxiety genes occurs in specific cell types - the results of the study point to cerebellar cells, as well as inhibitory, excitatory, monoaminergic, and cholinergic neurons. A genome-wide association study [33] identified five loci among samples from Americans of European descent and one locus among samples from Americans of African descent. The strongest signals came from loci on chromosomes 3, 6, and 7. Previous studies indicate that the signal from chromosome 7, near the MAD1L1 gene, was positively correlated with the occurrence of schizophrenia and bipolar disorder, which may suggest a common genetic background for these conditions and anxiety disorders. The signal from chromosome 6 near ESR1, the gene responsible for the estrogen receptor, may suggest differences in the frequency and predisposition to anxiety disorders. In samples from African Americans, a single signal was detected near the locus of the TRPV6 gene responsible for calcium channels in the small intestine. This suggests a potential involvement of ionic mechanisms in the etiology of anxiety disorders. The genes responsible for the manifestation of these disorders in people of European descent and in the African population do not always overlap. It can therefore be

concluded that the genetic component of anxiety disorders differs between populations. It has also been discovered that specific genetic combinations indirectly influence the predisposition to anxiety disorders. [34]

The results of a study examining the triallelic polymorphism of the serotonin transporter gene promoter indicate a link between the 5-HTTLPR polymorphism and neuroticism. Higher levels of neuroticism are correlated with a greater predisposition to generalized anxiety disorder. It turns out that men with the S'S' genotype showed higher levels of neuroticism than male carriers of the L' allele. In women, the opposite relationship was observed - carriers of the L' allele showed higher neuroticism than women with the S'S' genotype. The origin of anxiety disorders lies not only in genetic factors. The results of a Finnish study indicate that the occurrence of mental disorders in parents may cause a higher incidence of anxiety disorders in their offspring. [35] Statistical analysis showed that there is a link between the occurrence of mental health disorders in parents and anxiety disorders in their offspring, with the risk in children being higher if both parents had mental disorders. It was also shown that mental disorders present only in the mother were more strongly associated with the occurrence of anxiety in offspring than mental health disorders present only in the father. The results of the study suggest that the impact of mental disorders in parents was the same regardless of whether these disorders were diagnosed before or after the birth of the child. Other studies suggest that high morning cortisol levels may also contribute to the development of anxiety disorders [36]. The study focused on the SERPINA6/SERPINA1 gene region encoding proteins responsible for cortisol bioavailability. The study and statistical analysis proved that higher morning cortisol levels in the blood are directly related to anxiety disorders, as higher levels increase the risk of anxiety by 16%. Another factor causing anxiety symptoms and anxiety disorders may be intolerance to uncertainty. It is defined as severe stress and unpleasant emotions that arise in a situation where an individual lacks clear and reliable information. Until now, it has been believed that intolerance of uncertainty was only a probabilistic factor in anxiety disorders, which would mean that it affects the likelihood of a given outcome, but is not essential, as other causes and components can compensate for it.

A study was conducted to determine whether it is an essential source for the development of anxiety disorders. [37] In this context, a necessary factor is defined as a factor without which a given condition cannot occur. Analysis of the results showed that intolerance of uncertainty was a necessary and statistically significant condition for the onset of symptoms of generalized anxiety disorder, as

well as social and school-related anxiety disorders. This relationship was observed at all checkpoints. Indeed, not all participants who initially had high levels of intolerance to uncertainty developed symptoms of anxiety disorders. None of the participants in the group that did not show intolerance to uncertainty from the outset developed symptoms of anxiety. The conclusion is as follows: intolerance of uncertainty is an important risk factor for anxiety disorders, and without it, these disorders will not appear, but its presence does not guarantee that they will definitely develop. Other studies show that the emergence of anxiety disorders can also be influenced by the socio-political situation or environmental factors, such as armed conflicts or epidemics. The study was conducted to analyze the prevalence of anxiety disorders among Sudanese adolescents after the start of the civil war in Sudan in 2023. [38] 434 people (50.8%) were diagnosed with generalized anxiety disorder and moderate or severe symptoms. The study showed that factors such as gender, age, displacement, and exposure to the loss of a family member correlated with the severity of symptoms. The results indicate that participants aged 17-18 had an 80% higher risk of anxiety disorders compared to the reference group (aged 11-13), while female participants in the study had a 90% higher incidence of anxiety disorders than males. Participants in the analysis who had suffered injuries or were exposed to the loss of a family member were 130% more likely to experience anxiety than those who had not.

However, armed conflicts are not the only environmental factors that can cause anxiety disorders. According to numerous studies, the COVID-19 pandemic has also contributed significantly to the occurrence of these disorders. The anxiety experienced by the population during the pandemic particularly affected people who already had intolerance of health uncertainty before the pandemic. [40] Pandemic anxiety has been shown to be strongly associated with symptoms of obsessive-compulsive disorder and panic disorder. [41] [42] It has also been proven that the COVID-19 pandemic had a significant impact on the onset of anxiety disorders or anxiety symptoms in susceptible individuals. Risk factors included age, student status, female gender, and coexisting chronic disease, and were strongly correlated with higher levels of anxiety during the pandemic. The results also indicate that time spent during the day focusing on COVID-19—for example, following news about it—also increased anxiety levels. [43] Household type and social status can also be considered contributing factors to anxiety disorders. The study indicates that people living alone were at greater risk of anxiety disorders than those living in multi-person households. In addition, a link has been established between marital status and

the risk of generalized anxiety disorders – single men were more vulnerable to these disorders than single women. The analysis shows that married women were more vulnerable than married men. It can be concluded that both loneliness, especially among men, and marital status, which is associated with certain expectations and responsibilities, may be causes of anxiety disorders.

Symptoms of anxiety disorder with panic attacks

Anxiety disorders with panic attacks are characterized by recurrent episodes of intense anxiety. Their symptoms can be described as both homogeneous—certain symptoms are common to most cases—and heterogeneous, depending on the type of anxiety and its clinical specifications. These symptoms can lead to negative consequences that reduce patients' quality of life. According to the ICD-10 classification criteria, panic disorder should be diagnosed when at least several panic attacks with autonomic symptoms occur within a month in situations where there is no objective threat, the attacks occur without any predictable cause, and there is a relative relief from anxiety symptoms between attacks (which does not exclude the presence of fear of further attacks, i.e., anticipatory anxiety). It is important to be able to recognize whether a given condition can be called an anxiety attack. To do this, you need to familiarize yourself with the accompanying symptoms. The DSM-5 Classification Criteria for Anxiety Disorders define a panic attack as a sudden surge of intense fear or intense discomfort that reaches peak within a few minutes, during which four (or more) of the following symptoms occur: heart palpitations or rapid heartbeat, sweating, trembling, feeling of breathlessness, choking, chest pain, nausea, abdominal pain, dizziness, feeling of instability, fainting, chills or hot flashes, paresthesia, etc. One of the characteristic and most commonly reported symptoms during anxiety attacks is rapid heart rate. These findings prompted researchers to conduct a study on the mHealth application PanicMechanic, which guides its users through panic attack-related disorders. The application is used to measure heart rate during a panic attack and has a function to assess the level of anxiety during an attack. During recorded PAs, the study found that the average HR was in the range of 85-100 beats/minute, but fluctuated by about 15 beats per minute - the heart rate was within the normal range, but there was a significant difference between the peak HR PA and the baseline level. It was estimated that the average duration from peak to baseline heart rate is approximately 30 seconds during a panic attack. Considering that previous studies indicate that an anxiety attack lasts about 10 minutes, these results suggest that PA consists of several cycles of HR peaks and returns to the initial state [22]. The heterogeneous

symptoms of anxiety disorders can be distinguished depending on the type and source of anxiety. For this reason, it is necessary to distinguish between different types of anxiety, which may be accompanied by different symptoms. The most common types of anxiety are social anxiety, agoraphobia, and interoceptive phobia (fear of internal bodily signals characteristic of panic attacks). The symptoms of these anxiety disorders can be traced using questionnaires/surveys used in diagnostics or clinical trials. The Albany Panic and Phobia Questionnaire (APPQ) is used to assess the level of anxiety and avoidance in various phobic situations. The questionnaire consists of three factor groups that reflect different types of anxiety. The social phobia subscale includes an assessment of anxiety about, among other things, talking to people and giving speeches. The agoraphobia subscale describes, among other things, fear of traveling long distances alone or driving on the highway. The interoceptive anxiety subscale includes fear of intense exercise on a hot day, anesthesia at the dentist, etc.

The Anxiety Sensitivity Index (ASI) is a psychological questionnaire used to measure the extent to which a person fears anxiety symptoms, believing that they have serious physical, social, or psychological consequences. This index measures beliefs such as “if my heart beats too fast, I will have a heart attack” or “if my anxiety gets worse, I will definitely go crazy.” In 2020, a study was conducted on a new questionnaire - The Center for Epidemiologic Studies Anxiety Scale (CESA). It differs from most surveys in that it includes items related to blood phobia. The CESA focused on this phobia because of the serious public health consequences it entails, such as the avoidance of doctors or injections [44]. The study involved interviews with patients diagnosed with anxiety disorders, and 75% of respondents reported difficulties with traveling by public transport. All participants reported that they found the public transport system overwhelming, and most experienced feelings of confinement and inability to escape while traveling. In order to reduce the risk of an anxiety attack while traveling, the interviewees developed various coping strategies, such as traveling with a loved one, avoiding certain places, and in extreme cases, staying at home [39]. It is also worth paying attention to specific groups of patients who are at greater risk of developing anxiety disorders with panic attacks. These include women, single people, people who have experienced emotional abuse in the past, and people who tend to use emotional strategies to cope with anxiety. In the case of interoceptive fear, the older age of patients plays an important role [15] [21]. Anxiety disorders and their symptoms vary greatly depending on gender. A study was conducted on sensitivity to unpredictable threats as a potential mechanism for gender differences

in panic symptoms. Compared to men, women reported greater panic symptoms and increased fear potentiation in anticipation of predictable and unpredictable threats, but only sensitivity to unpredictable threats mediated the relationship between gender and greater panic symptoms [21]. From a pathophysiological point of view, anxiety disorders have been presented as pathologies associated with dysfunctions in the brain systems responsible for the defensive response to threat, with a central feature of anxiety disorders is the initiation of excessive defensive mobilization at lower intensity and greater distance from the threat. The latest etiological models of PD have emphasized that physical symptoms associated with panic are particularly important for PD patients and are linked to a dysfunctional defense response. According to study which involved the use of a provocative task, e.g., respiratory symptoms (hyperventilation) or a biological challenge (e.g., caffeine administration), observed increased activation of the defense network as well as increased defensive reflex responses, indicating excessive defensive mobilization in response to induced somatic symptoms [26]. In relation to the above information, the symptomatology of panic disorder is of key importance, not only for the diagnostic process, but also for effective therapeutic support.

Treatment

Most patients who meet the ICD-11 or DSM-5 criteria for anxiety disorders are eligible for treatment. The treatment plan depends on the severity of the disease, the presence of comorbidities, complications related to substance abuse, history of previous treatments, economic issues, availability of treatment options, and patient preferences. Treatment includes psychotherapy, pharmacotherapy, physical exercise, and other interventions. [6]

Patient education is fundamental; caffeine, alcohol, and nicotine should be avoided, and sleep quality should be ensured. [1] The pharmacological basis for the treatment of panic disorders is antidepressants and benzodiazepines. [2] Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs: fluoxetine, sertraline, paroxetine, escitalopram, citalopram) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs: venlafaxine, duloxetine) are the first-line pharmacotherapy for all types of anxiety disorders and panic disorders. [4] These drugs are usually well tolerated, although at the beginning of therapy patients may experience anxiety, increased anxiety symptoms, insomnia, or headaches. The anxiolytic effect begins after 2-4 weeks. [6]

Tricyclic antidepressants (TCAs—imipramine, amitriptyline, nortriptyline) are as effective as SSRIs and SNRIs, but they have more intense and frequent

side effects, which makes them problematic in long-term treatment and therefore not the first choice for panic disorder. [4], [6] Unlike first-line antidepressants, benzodiazepines do not cause increased anxiety when first used. They can provide rapid symptom control in patients with suicidal tendencies. Initial treatment with benzodiazepines carries a risk of sedation and dizziness. [6] Treatment with benzodiazepines is usually effective and safe in short-term therapy, but their use in maintenance therapy requires a cautious approach and consideration of the risks and benefits.

Long-term treatment with benzodiazepines is justified in patients who are resistant to other methods of treatment [6]. A distinction should be made between acute anxiety and chronic anxiety. Acute anxiety occurring in panic attacks may require treatment with benzodiazepines (alprazolam, clonazepam, diazepam, lorazepam). They act quickly and produce effects within 30-60 minutes, promoting a feeling of relaxation and reducing the physical symptoms of anxiety. Thanks to their rapid action, they are effective in the treatment of panic attacks, but due to their addictive potential and susceptibility to tolerance, their long-term use may require a gradual increase in dosage to achieve the same effect as at the beginning of treatment, which makes them unsuitable for patients with a history of psychoactive substance abuse. [4] [1] Benzodiazepines can be combined with SSRIs and SNRIs in the first weeks of therapy to accelerate the effects of serotonergic drugs and reduce the anxiety that often accompanies patients at the beginning of their use. Benzodiazepines should be dosed according to a regular schedule, rather than on an as-needed basis, which is only justified in the short-term treatment of acute anxiety.

Beta-blockers are often used in the treatment of panic disorders, despite limited evidence of their benefits [3], which can be justified by the intention to eliminate physical symptoms of anxiety such as tachycardia or hand tremors. They are most commonly used in social phobia. [4] Buspirone is a mild sedative that takes effect after about two weeks of use. It has no addictive potential and withdrawal symptoms are minimal, but its effects are weaker than other forms of treatment. [4]

When the initial treatment fails, the psychiatrist should consider changing the dose of the current medication or switching to another one.

Clinicians say that most patients who are resistant to one class of drugs are responsive to another. Alternative approach in the case of drug resistance is to extend the current therapy with another drug, but the most preferred form is to switch drugs within the same class or introduce a drug from another group. [6] Anxiety disorders are usually characterized by periods of increase and decrease.

It is recommended to continue SSRI and SNRI treatment for at least 6-12 months to minimize the risk of relapse. The treatment of panic disorder is preferably carried out with SSRIs and SNRIs rather than tricyclic antidepressants (TCAs) and benzodiazepine monotherapy due to their lower risk of side effects, despite the fact that the efficacy of all these drug groups is comparable. [3]

There is no evidence to suggest that lower doses of medication may be sufficient in the maintenance phase, therefore the same doses as in the acute phase are recommended. [6]

Although 64.5% of patients experience remission in the first year of treatment, relapses of panic disorder are common. The protective effect of SSRIs, SNRIs, TCAs, and benzodiazepines decreases after discontinuation, resulting in an increased risk of relapse, with 21.4% of patients experiencing recurrent panic attacks within a year. [7] In standard treatment for panic disorder, psychological therapy is used alongside pharmacotherapy.

Cognitive behavioral therapy (CBT) is the best-known and most effective form of psychotherapy. [3] CBT is based on the relationship between cognition, emotions, and behavior. It can be used as monotherapy, although the best results are seen when psychotherapy is combined with pharmacotherapy. [9], [3] The therapy is targeted and based on cooperation between the therapist and the patient to transform thought patterns and behaviors, and thus the perception of reality and mood. The CBT is usually tailored to the individual needs of the patient, making it personalized, and involves gradual exposure to anxiety-provoking situations. [9] [1]

Interoceptive exposure is an important element of CBT, in which patients intentionally induce somatic symptoms of panic so that they are no longer associated with fear. [3]

The therapy focuses on equipping patients with behavioral tools that make their response and adaptation to anxiety-inducing conditions more effective. [4] The effects of psychotherapy usually appear later than those of pharmacotherapy, and the choice of method depends on patient preferences, side effects and economic conditions. [6]

It is likely that pharmacotherapy and psychotherapy affect different neural circuits, suggesting that their effects are additive. There is no clear evidence of synergy between them, but there are more arguments in favor of combining both methods, as their different mechanisms may be complementary, and no negative effects resulting from such a combination have been observed. [6] A meta-analysis of mixed anxiety disorders was conducted, which showed that both CBT and pharmacotherapy have long-lasting effects and that there are no statistically significant differences between them. [7] Alternative

methods of combating anxiety include breathing training, which uses capnometric biofeedback to reduce the number of hyperventilation episodes, significantly reducing panic symptoms [2], and meditation [8].

There is a real need to search for new anti-panic drugs. Promising work is being done on the amygdala, which controls anxiety responses via GABA-A receptors. Benzodiazepines also target GABA_A receptors, but their lack of selectivity for the subunits of this receptor causes side effects that pose a problem in planning pharmacotherapy. Work on drugs that will be more selective for those GABA_AR subunits that are strictly responsible for anxiolytic and anti-panic effects and do not exhibit as significant side effects as known benzodiazepines is promising. [5] Other drugs in development include agonists and antagonists of serotonin, glutamate, and neuropeptide Y receptors, as well as sigma and beta-carboline ligands, but with mainly preclinical data. [6]

Based on current data, the effectiveness of anxiety disorder treatment correlates with the underlying neurobiological mechanisms. Pharmacotherapy using SSRI and SNRI drugs affects the dysfunction of the serotonergic system by influencing the regulation of limbic structures, including the amygdala, and modulating connections with the prefrontal cortex responsible for cognitive supervision of anxiety responses.

Benzodiazepine drugs, by enhancing GABAergic transmission, rapidly reduce the hyperactivity of the brain's defensive networks, which is extremely important in the short-term treatment of acute panic attacks. Cognitive-behavioral therapy and interoceptive exposure can lead to the stabilization of the functioning of the neural networks responsible for the perception of fear by reducing the excessive activity of the amygdala and strengthening the regulatory role of the prefrontal cortex.

The multi-level nature of treatment emphasizes the complementarity of pharmacological and

psychotherapeutic measures against the neurobiological background of anxiety disorders.

Conclusions

Anxiety is an integral part of the defensive response and constitutes an adaptive behavior, but when uncontrolled, it leads to anxiety disorders with global reach. Anxiety disorders are characterized by complex etiology, based, among other things, on genetic, environmental, and neurobiological factors.

Pathophysiologically, disturbances in the functioning of neural networks processing threats play a key role: excessive activity of the amygdala, structural disorders of the hippocampus, insula, and prefrontal cortex, and disorders in neurotransmitter systems, mainly serotonergic and GABAergic. Polymorphisms and gene methylation contribute to susceptibility to anxiety, and data indicate significant gender differences in the development of disorders, which is an area for further research.

Panic disorder manifests itself through sudden, intense anxiety attacks that significantly reduce quality of life. The diagnosis of anxiety disorders is based on DSM-5 criteria and professional questionnaires. Effective therapy is a synergetic combination of pharmacotherapy (SSRIs, SNRIs, benzodiazepines) and cognitive-behavioral therapy involving interoceptive exposure.

Future research should focus on identifying predictive biomarkers for treatment and developing drugs that selectively target GABA-A receptor subunits, which may increase the safety and effectiveness of therapy and enhance a personalized approach to the patient.

Acknowledgements

We would like to thank Dr. Ewelina Soroka for her invaluable contribution and assistance in preparing this work.

Wprowadzenie

Strach stanowi automatyczną uwarunkowaną fizjologicznie reakcję na rozpoznane rzeczywiste bądź pozornie rzeczywiste niebezpieczeństwo i charakteryzuje się gotowością do walki lub ucieczki. Lęk towarzyszy strachowi jednak objawia się jako obawa przed przyszłymi wydarzeniami, składa się z szeregu reakcji prowadzących do przygotowania organizmu do potencjalnie zagrażających zdarzeń. [4] Lęk oraz towarzyszące mu zmiany poznawcze stanowią funkcję adaptacyjną pozwalającą na wczesne wykrycie zagrożenia, jednakże gdy są doświadczane nieadekwatnie,

ekstremalnie do faktycznego stanu rzeczy oraz zakłócają jednostce funkcjonowanie w otaczającym świecie wtedy objawiają się jako lęk patologiczny i stanowią podstawę do zaburzeń lękowych.[10] Według szacunków zaburzenia lękowe dotyczą 301 milionów ludzi, co daje 4,05% globalnej populacji. Według dużych badań populacyjnych do 33,7% populacji cierpi na zaburzenia lękowe w ciągu swojego życia.[7] Kobiety narażone są 1,66 razy bardziej niż mężczyźni. [11] Przy czym u osób dorosłych najczęściej manifestują się uogólnione zaburzenia lękowe i zaburzenia paniczne [3]. Według badań częstość występowania zaburzeń panicznych szacuje się na

poziomie od 1,6% do 5,2%. [7] Według podręcznika diagnostycznego i statystycznego zaburzeń psychicznych DSM-5 zaburzenia paniczne (PD) stanowią nawracające ataki paniki oraz trwającą co najmniej miesiąc obawę o nawrót ataków czemu mogą towarzyszyć nieadaptacyjne zmiany zachowania. Ataki paniki stanowią gwałtowne przyływy strachu i osiągają szczyt w ciągu kilku minut, towarzyszą im charakterystyczne objawy takie jak kołatanie serca, duszność, strach przed śmiercią. Ataki paniki mogą pojawić się nieprzewidziane bez wpływu wyraźnego czynnika wyzwalającego lub spodziewanie w wyniku reakcji na sytuację budzącą strach [4] [3] [12]

Neurobiologia lęku i jego rodzaje

Najważniejsze zaburzenia neurobiologiczne stanowiące podłoże zaburzeń lękowych obejmują: zmiany w strukturach mózgu, zaburzenia układu neuroprzekazników, mutacje genetyczne, zmiany epigenetyczne oraz dysregulacje sieci funkcjonalnych. Wyższy poziom metylacji w regionie CpG promotora genu transportera serotoniny (SLC6A4) powoduje niższą ekspresję 5-HTT, co spowalnia wychwyt zwrotny serotoniny. Oznacza to większą dostępność 5-HT w synapsie, co zmniejsza podatność na ataki paniki. Pacjenci z wyższym poziomem metylacji SLC6A4 reagują mniej lękowo w warunkach podwyższonego poziomu CO₂ w eksperymentalnym modelu wywołującym objawy paniki [13]. Ciało migdałowe odgrywa znaczącą rolę w procesie przetwarzania strachu i wykazuje nadaktywność u pacjentów z fobiami, natomiast grzbietowo-boczna część kory przedczołowej (dlPFC) uczestniczy w kontroli poznawczej oraz jest połączona z ciałem migdałowatym. W badaniu fMRI z udziałem 43 osób z ofidofobią (strachem przed węzami) wykazano, że duże obciążenie poznawcze zmniejszało aktywność ciała migdałowatego podczas przetwarzania bodźców neutralnych oraz fobicznych, co było częściowo spowodowane przez zwiększoną aktywność dlPFC. Wyniki wskazują, że wysiłek poznawczy może odgórnie hamować reakcje lękowe, co ma potencjalne znaczenie dla terapii tych zaburzeń [14]. Izolacja społeczna w okresie dojrzewania stanowi przyczynę przewlekłego stresu i zaburzeń lękowych, ponieważ zachodzą wówczas zmiany w strukturach kluczowych dla kontroli emocji, takich jak kora przedlimbiczna, przednia kora zakrętu obręczy (PFC), podstawne ciało migdałowe boczne (BLA) i pole brzuszne nakrywki (VTA). Badanie izolacji społecznej na myszach wykazało, że specyficzne zachowania lękowe były wynikiem zredukowanej objętości PFC i VTA, zwiększonej aktywności BLA oraz dysfunkcji połączenia PFC-BLA i PFC-VTA. Ponadto, redukcja genu SLIT1 w brzuszno-przyśrodkowej korze przedczołowej indukuje zachowania lękowe, które różnią się u samców oraz

samic [16]. Zredukowane rozmiary hipokampa i/lub ciała migdałowatego występują wśród pacjentów z wszelkimi zaburzeniami lękowymi, sugerując, że nieprawidłowości budowy mózgu manifestują się różnie. Zwiększony niepokój wiąże się z mniejszą objętością obszaru CA1 hipokampa. Wyższe pobudzenie lękowe koreluje z redukcją objętości obszaru CA4/DG, natomiast silniejsze doświadczenia traumatyczne - szczególnie u kobiet - wiążą się z mniejszą objętością ciała migdałowatego [17]. U pacjentów z zespołem lęku uogólnionego (GAD) wykryto zwiększoną łączność prawego hipokampa z lewą wyspą. Było to dodatnio skorelowane z nasileniem objawów lęku. Nie stwierdzono natomiast różnic w samej objętości hipokampa u pacjentów chorych w porównaniu do zdrowych uczestników [18]. Średnia objętość wyspy wśród chorych na fobię społeczną była statystycznie znacznie zmniejszona względem grupy kontrolnej. Nie wykryto żadnych istotnych korelacji między wymiarami tej struktury a zmiennymi demograficznymi czy klinicznymi, a zatem zmniejszona objętość wyspy może być związana z neuroanatomią zaburzenia lękowego o podłożu społecznym. Aczkolwiek, stosowanie leków psychotropowych wśród niektórych pacjentów mogło mieć wpływ na ostateczne wyniki. Ponadto, zwiększone średnie poziomy aktywności enzymów antyoksydacyjnych (dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej i katalazy) oraz malondialdehydu (MDA) wśród pacjentów chorych w stosunku do grupy kontrolnej sugerują, że pacjenci z fobią społeczną wykazują zwiększony stres oksydacyjny, a w konsekwencji - kompensacyjny wzrost aktywacji mechanizmów antyoksydacyjnych [19]. Niedobór GABA może prowadzić do zwiększonej wrażliwości na stres i rozwoju lęku. Neurosteroidy, takie jak allopregnanolon, THDOC, androstanediol i siarczan pregnenolonu mogą w wyższych stężeniach bezpośrednio aktywować receptory GABA-A, kompensując niedobór GABA. Wahania poziomu neurosteroidów mogą indukować objawy lękowe i afektywne zaburzenia w fazie lutealnej cyklu menstruacyjnego, zatem przyjmowanie neurosteroidów może przyczynić się do zmniejszenia nasilenia tych objawów [20].

Poszczególne rodzaje lęku przedstawione są w podręczniku diagnostycznym i statystycznym zaburzeń psychicznych DSM-5. [12] Po pierwsze, wyróżnić można zaburzenie lękowe uogólnione (Generalised Anxiety Disorder; F41.1), oraz zaburzenie paniczne (Panic Disorder; F41.0.) Główne objawy u pacjentów z PD oraz GAD to nawracający, wszechogarniający niepokój oraz problemy somatyczne, które nie dają się przypisać konkretnym schorzeniom. GAD i PD często towarzyszą nadużywaniu substancji. Występuje nadmierne martwienie się, które występuje przez większość dni, od co najmniej sześciu miesięcy. Doprowadza ono do poczucia znacznego

niepokojem i upośledzenia codziennego funkcjonowania. Często towarzyszą objawy somatyczne oraz zachowania patologiczne. Szczyt zachorowań na GAD przypada na okres późnego dojrzewania lub wczesnej dorosłości. Według DSM-5, PD definiowany jest jako nawracające ataki paniki, którym towarzyszą specyficzne objawy, ale nie posiadają ewidentnego czynnika wyzwalającego. Może obejmować nieadaptacyjne zmiany zachowania (unikanie, nadmierna samokontrola, rezygnacja z aktywności). Często występują objawy somatyczne - bóle głowy, szumy uszne, kołatanie serca. Objawy mogą na wczesnym etapie sugerować nadczynność tarczycy, arytmie, astmę, POChP, zażywanie lub odstawienie leków (np. lewotyroksyny, fenylefryny, leków przeciwdepresyjnych/przeciwłękowych), oraz zażywanie lub odstawienie używek. Agorafobia (F40.00) to lęk przed otwartymi lub zamkniętymi miejscami, lub codziennymi sytuacjami, np. stanie w kolejce, tłumie. Chory trwa w strachu lub unika sytuacji potencjalnie stresowych, gdzie zauważa brak możliwości ucieczki. Może też unikać okoliczności, w których w razie wystąpienia ataku paniki lub objawów paraliżujących (utrata kontroli oddawania moczu i/lub kału), pomoc może nie być dostępna. W leczeniu stosuje się terapię poznawczo-behawioralną z terapią ekspozycyjną, z częstym zastosowaniem technologii wirtualnej rzeczywistości (VR) [24].

Fobia swoista (F40.218), (F40.228), (F40.23x) polega na doświadczaniu lęku w odniesieniu do konkretnego obiektu lub sytuacji. Może się objawiać jako atak paniki lub lęk uogólniony. Fobie te często pojawiają się po epizodzie silnego strachu i utracie kontroli. Mogą być wywoływane przez rzeczywisty kontakt z bodźcem, ale też przez samą myśl o nim [25].

Społeczne zaburzenie lękowe (F40.10) to lęk przed sytuacjami, w których jednostka może być oceniana przez innych. Prowadzi on do unikania sytuacji społecznych lub przeżywania ich z intensywnym niepokojem. Może przyjmować różne formy - od lęku przed niemal wszystkimi sytuacjami społecznymi (uogólniony lęk społeczny), po lęk ograniczony do wystąpień publicznych. Lęk społeczny wiąże się z wysoką neurotycznością i niskim pozytywnym temperamentem (skłonnością do odczuwania pozytywnych emocji i motywacji). Istnieje też grupa osób, u których dominującym czynnikiem ryzyka jest wysokie pobudzenie autonomiczne. Występują wówczas fizjologiczne reakcje lękowe, takie jak np. przyspieszone bicie serca [27].

Separacyjne zaburzenie lękowe (F93.0) pojawia się jako naturalny element rozwoju osobniczego, zwykle w wieku przedszkolnym lub wczesnoszkolnym. Jeśli jednak jest intensywny, trwa długo i zakłóca codzienne funkcjonowanie, może być uznany za lęk separacyjny. Często zdarza się, że lęk separacyjny, którego pacjent

doświadczał w dzieciństwie staje się punktem wyjścia innych nieprawidłowości w przyszłości np. zaburzeń paniki czy depresji w okresie adolescencji i dorosłości [28]. Lęk separacyjny i uogólniony wpływają na rozwój kory mózgowej w różny sposób - może ona rozwijać się z odmienną intensywnością, co sugeruje, że istnieją różne wzorce dojrzewania mózgu [29].

Mutyzm selektywny (F94.0) objawia się jako brak werbalnego kontaktu w danych sytuacjach lub w trakcie kontaktu z określonymi ludźmi. Dziecko cierpiące na mutyzm może np. rozmawiać z rodzicami, ale unikać rozmowy z dziadkami, nauczycielami czy rówieśnikami.

Mutyzm wybiórczy prowadzi do lęku społecznego w okresie dojrzewania i dorosłości. Duża część przypadków mutyzmu występuje pooperacyjnie np. po operacji mózdzku [30], [31].

Uwarunkowania zaburzenia lękowego

Etiologia zaburzeń lękowych jest wieloczynnikowa i złożona - może obejmować zarówno czynniki biologiczne np. predyspozycje genetyczne jak i wpływ środowiska zewnętrznego oraz cech osobniczych. Omawiając etiologię zaburzeń lękowych, należy ustalić jaką jej część stanowią predyspozycje genetyczne. Przeprowadzone badania asocjacyjne na całym genomie (GWAS) wskazują na niewielką liczbę loci związanych z wystąpieniem zaburzeń lękowych w porównaniu z liczbą genów odpowiadających za wystąpienie schizofrenii lub depresji. Nowsze badania - badanie asocjacyjne na całym transkryptomie (TWAS) [32] - wskazują na to, że w ludzkim genomie istotnie występują loci, które mogą być związane z zaistnieniem zaburzeń lękowych. We wspomnianym badaniu wyodrębniono 10 genów, których genetyczna regulacja oraz ekspresja może być związana z ryzykiem wystąpienia lęku - geny te obejmują m.in. KANSL1-AS1, CRHR1, CRHR1-IT1 oraz DND1P1. Badanie to wykazało również związek ekspresji konkretnych genów z obszarami znajdującymi się w mózgu - szczególnie korze mózgowej, korze czołowej oraz przedniej korze zakrętu obręczy. Okazuje się, że ekspresja genów lękowych zachodzi w konkretnych typach komórek - wyniki badania wskazują na komórki mózdzku, a także neurony hamujące, pobudzające oraz monoaminergiczne i cholinergiczne. Badanie asocjacyjne na całym genomie [33] zidentyfikowało 5 loci wśród próbek pochodzących od Amerykanów europejskiego pochodzenia i 1 locus pochodzący od Amerykanów afrykańskiego pochodzenia. Najsilniejsze sygnały pochodziły z loci na chromosomie 3, 6, a także 7. Wcześniejsze badania znamionują, że sygnał z chromosomu 7, niedaleko genu MAD1L1 był pozytywnie skorelowany z wystąpieniem schizofrenii i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, co może przemawiać za wspólnym tłem genetycznym tych jednostek chorobowych z zaburzeniami lękowymi. Sygnał z chromosomu 6

w pobliżu ESR1 - genu odpowiadającego za receptor estrogenowy może sugerować różnice w częstości i predyspozycji do występowania zaburzeń lękowych. W próbkach pochodzących od Amerykanów afrykańskiego pochodzenia wykryto jeden sygnał znajdujący się w pobliżu locus genu TRPV6 odpowiadającego za kanały wapniowe w jelicie cienkim. Sugeruje to potencjalny udział mechanizmów jonowych w etiologii zaburzeń lękowych. Geny odpowiadające za ujawnienie się tych zaburzeń u osób pochodzenia europejskiego i w populacji afrykańskiej nie zawsze się pokrywają. Można zatem wysunąć wniosek, że komponenta genetyczna zaburzeń lękowych różni się między populacjami. Odkryto również, że konkretne kombinacje genetyczne wpływają na predyspozycje do wystąpienia zaburzeń lękowych w sposób pośredni. [34] W wyniku badania podczas którego badano trójalleliczny polimorfizm promotora genu transportera serotoniny wskazują na związek polimorfizmu 5-HTTLPR z cechą neurotyczności. Wyższy poziom neurotyczności jest skorelowany z większą predyspozycją do wystąpienia uogólnionego zaburzenia lękowego. Okazuje się, że mężczyźni z genotypem S'S' wykazywali wyższy poziom neurotyczności niż mężczyźni nosiciele allelu L'. U kobiet występowała odwrotna zależność - nosicielki allelu L' wykazywały wyższą neurotyczność, niż kobiety o genotypie S'S'. Okazuje się, że geneza zaburzeń lękowych leży nie tylko w czynnikach genetycznych. Wyniki fińskiego badania wskazują na to, że występowanie zaburzeń psychicznych u rodziców może powodować częstsze występowanie zaburzeń lękowych u ich potomstwa. [35] Analiza statystyczna wykazała, że istnieje powiązanie między występowaniem zaburzeń zdrowia psychicznego u rodziców i zaburzeniami lękowymi u ich potomstwa, przy czym ryzyko u dzieci było wyższe, jeśli dwoje rodziców miało zaburzenia psychiczne. Wykazano również, że zaburzenia psychiczne wyłącznie u matki miały większy związek z wystąpieniem lęku u potomstwa niż w przypadku zaburzeń zdrowia psychicznego obecnych tylko u ojca. Wyniki badania sugerują, że wpływ zaburzeń psychicznych u rodziców był taki sam, niezależnie od tego czy zaburzenia te zdiagnozowano przed czy po narodzinach dziecka. Inne badania przemawiają, że do rozwinięcia zaburzeń lękowych może przyczyniać się także wysoki poranny poziom kortyzolu [36]. W badaniu skupiono się na regionie genu SERPINA6/SERPINA1 kodującego białko odpowiadające za biodostępność kortyzolu. W badaniu i analizie statystycznej dowiedziono, że wyższy poranny poziom kortyzolu we krwi ma bezpośredni związek z zaburzeniami lękowymi - wyższy poziom zwiększa ryzyko lęku o 16%. Innym czynnikiem stanowiącym przyczynę objawów lęku oraz zaburzeń lękowych może być nietolerancja niepewności. Jest ona definiowana

jako silny stres i nieprzyjemne emocje pojawiające się w sytuacji, w której danemu osobnikowi brakuje jasnych i pewnych informacji. Dotychczas uważano, że nietolerancja niepewności jest jedynie probabilistycznym czynnikiem zaburzeń lękowych, oznaczałoby to, że wpływa na prawdopodobieństwo wystąpienia danego wyniku, nie jest jednak niezbędna, gdyż inne przyczyny i składniki mogą ją kompensować. Przeprowadzono badanie mające na celu ustalić, czy jest ona niezbędnym źródłem rozwinięcia się zaburzeń lękowych. [37] Czynnikiem niezbędnym definiowanym w tym kontekście jako czynnik, bez którego dane schorzenie nie może wystąpić. Analiza wyników wykazała, że nietolerancja niepewności była koniecznym i istotnym statystycznie warunkiem pojawienia się objawów uogólnionego zaburzenia lękowego, a także zaburzeń lękowych o podłożu społecznym i związanym ze szkołą. Tę zależność obserwowano we wszystkich punktach kontrolnych. Istotnie, nie wszyscy jego uczestnicy, którzy na początku mieli wysoki poziom nietolerancji niepewności rozwinieli objawy zaburzeń lękowych. Z grupy, która od początku nie wykazywała nietolerancji niepewności żaden z badanych nie rozwinął objawów lęku. Wniosek jest następujący - nietolerancja niepewności jest ważnym czynnikiem ryzyka zaburzeń lękowych i bez niej te zaburzenia się nie pojawiają, jej obecność nie gwarantuje jednak, że rozwiną się one na pewno. Inne badania dowodzą, że na pojawienie się zaburzeń lękowych może mieć wpływ także sytuacja społeczno-polityczna lub czynniki środowiskowe - m.in. konflikty zbrojne czy epidemie. Przeprowadzono badanie, które miało na celu analizę częstości występowania zaburzeń lękowych wśród sudańskich nastolatków po rozpoczęciu wojny domowej w Sudanie w 2023 roku. [38] U 434 osób (50,8%) zdiagnozowano uogólnione zaburzenie lękowe i występowanie umiarkowanych lub ciężkich objawów. Badanie dowiodło, że takie czynniki jak płeć, wiek, przesiedlenie, a także narażenie na utratę członka rodziny korelowały z nasileniem objawów. Wyniki wskazują, że uczestnicy w wieku 17-18 lat mieli o 80% większe ryzyko wystąpienia zaburzeń lękowych w stosunku do grupy odniesienia (wiek 11-13 lat), natomiast u uczestniczek płci żeńskiej poddanych badaniu częstotliwość zaistnienia zaburzeń lękowych była większa o 90% niż u płci męskiej. Uczestnicy analizy, którzy doznali obrażeń lub byli narażeni na utratę członka rodziny mieli o 130% większe prawdopodobieństwo wystąpienia lęku niż osoby, które tego nie doświadczyły.

Konflikty zbrojne nie są jednak jedynymi czynnikami środowiskowymi, które mogą stanowić genezę zaburzeń lękowych. Według licznych badań, do wystąpienia tych zaburzeń w dużym stopniu przyczyniła się także pandemia COVID-19. Lęk występujący w populacji podczas pandemii dotykał szczególnie osoby, które

jeszcze przed pandemią nie tolerowały niepewności zdrowotnej. [40] Udowodniono, że lęk pandemiczny ma silne powiązania z objawami zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych, a także lęku panicznego. [41] [42] Dowiedziano także, że pandemia COVID-19 miała duży wpływ na wystąpienie zaburzeń lękowych lub objawów lęku u osób podatnych. Czynniki ryzyka obejmowały m.in. wiek, status studenta, płeć żeńską lub współistnienie choroby przewlekłej i były silnie skorelowane z wyższymi poziomami lęku podczas pandemii. Wyniki wskazują także, że czas spędzany w ciągu dnia na skupianiu się na COVID-19 - na przykład śledzenie informacji na ten temat - również powodował zwiększenie poziomu lęku. [43] Do czynników przyczyniających się do wystąpienia zaburzeń lękowych można zaliczyć także typ gospodarstwa domowego i status społeczny. Badanie wskazuje na to, że osoby mieszkające samotnie miały większe ryzyko wystąpienia zaburzeń lękowych niż osoby mieszkające w wieloosobowych gospodarstwach domowych. Ponadto dowiedziano związku między stanem cywilnym a ryzykiem wystąpienia uogólnionych zaburzeń lękowych - samotni mężczyźni byli bardziej narażeni na te zaburzenia niż samotne kobiety. Z analizy wynika, że zamężne kobiety były bardziej narażone niż żonaci mężczyźni. Można wysnuć wnioski, że zarówno samotność, szczególnie wśród mężczyzn, a także status matrymonialny, z którym związane są określone oczekiwania i obowiązki, mogą stanowić przyczyny wystąpienia zaburzeń lękowych.

Symptomatologia zaburzenia lękowego z napadami lęku

Zaburzenia lękowe z napadami lęku charakteryzują się nawracającymi napadami intensywnego lęku, ich symptomatologię można określić zarówno jako homogeniczną - pewne objawy są wspólne dla większości przypadków - jak i heterogeniczną, w zależności od rodzaju lęku oraz jego specyfikacji klinicznej. Objawy te mogą prowadzić do negatywnych konsekwencji, które obniżają jakość życia pacjentów. Według kryteriów klasyfikacji ICD-10, zespół lęku napadowego należy rozpoznać w przypadku wystąpienia w ciągu około miesiąca co najmniej kilku napadów lęku z objawami autonomicznymi w sytuacjach, w których brak jest obiektywnego zagrożenia, napady pojawiają się bez związku z przewidywalną przyczyną, pomiędzy napadami lęku następuje względne uwolnienie się od objawów lęku (co nie wyklucza obecności obaw przed wystąpieniem kolejnych napadów lęku czyli tzw. antycypacyjnego, lęku oczekiwania). Ważne, aby posiadać umiejętność rozpoznania, czy dany stan można nazwać napadem lęku. W tym celu należy zapoznać się z objawami mu towarzyszącymi. Kryteria Klasyfikacji Zaburzeń Lękowych wg. DSM-5 definiują atak paniki jako nagły przypływ intensywnego strachu lub intensywnego dyskomfortu, który osiąga szczyt w

ciągu kilku minut, a w trakcie którego występują cztery (lub więcej) z następujących objawów: palpacja serca lub przyspieszone tętno, pocenie się, drżenie, uczucie duszności, dławienia się, ból w klatce piersiowej, nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, uczucie niestabilności, omdlenia, dreszcze lub uderzenia gorąca, parestezje itd. Jednym z charakterystycznych i najczęściej zgłaszanych objawów podczas napadów lękowych jest przyspieszone tętno. Wnioski te skłoniły badaczy do wykonania badania nad aplikacją mHealth - PanicMechanic, prowadzącą jej użytkowników przez zaburzenia związane z atakami paniki. Aplikacja służy do pomiarów rytmu serca podczas ataku paniki, posiada funkcję oceny poziomu lęku w trakcie ataku. Podczas zarejestrowanych PA badanie wykazało, że średnie HR mieściło się w przedziale 85-100 uderzeń/minutę, ale wahało się o około 15 uderzeń/minutę - częstość uderzeń serca mieściła się w granicach normy, ale istnieje znacząca różnica między szczytem HR PA, a poziomem bazowym. Oszacowano, że średni czas trwania od szczytu do bazowej częstości akcji serca wynosi około 30 sekund podczas ataku paniki. Biorąc pod uwagę, że wcześniej wykonywane badania wskazują, że atak lęku trwa około 10 minut, wyniki te sugerują, że PA składa się z kilku cykli szczytów HR i powrotów do stanu wyjściowego [22]. Objawy heterogeniczne zaburzeń lękowych można zróżnicować w zależności od rodzaju i źródła lęku. Z tego względu należy wyodrębnić poszczególne typy lęku, którym mogą towarzyszyć odmienne symptomy. Najczęściej występującymi typami lęku są lęk społeczny, agorafobia, fobia interoceptywna (lęk przed wewnętrznymi sygnałami z ciała charakterystycznymi dla ataków paniki). Objawy tych zaburzeń lękowych można prześledzić na przykładzie kwestionariuszy/ankiet stosowanych w diagnostyce, czy w badaniach klinicznych. Kwestionariusz Paniki i Fobii Albany (APPQ) - służy do oceny poziomu lęku i unikania w różnych sytuacjach fobicznych. Kwestionariusz składa się z trzech grup czynnikowych, które odzwierciedlają różne typy lęków. Podskala fobii społecznej obejmuje ocenę lęku m.in. przed rozmową z ludźmi, wygłaszaniem przemówień. Podskala agorafobii opisuje m.in. lęk przed podróżowaniem samotnie na duże odległości, jazdą po autostradzie. Podskala lęku interoceptywnego obejmuje lęk przed uprawianiem intensywnego sportu w upalny dzień, znieczuleniem u dentysty itp.

Wskaźnik Wrażliwości na Lęk (ASI) to psychologiczny kwestionariusz służący do pomiaru stopnia, w jakim dana osoba boi się objawów lęku, wierząc, że mają one poważne konsekwencje fizyczne, społeczne lub psychiczne. Wskaźnik ten mierzy przekonania, np. „jeśli moje serce bije zbyt szybko, to zaraz dostanę ataku serca” lub „jeśli mój lęk się nasili, na pewno zwariuję”. W 2020 roku przeprowadzono badanie nowego kwestionariusza - The

Center for Epidemiologic Studies Anxiety Scale (CESA). Od większości ankiet wyróżnia go obecność elementów związanych z fobią chorób krwi. CASE skupiło się na tej fobii ze względu na poważne konsekwencje dla zdrowia publicznego, jakie niesie ze sobą np. unikanie lekarzy lub zastrzyków [44]. Przeprowadzono badania polegające na wywiadzie z pacjentami ze zdiagnozowanym zaburzeniem lękowym. 75% osób udzielających wywiadu zgłaszało trudności z podróżowaniem przy użyciu środków transportu. Wszyscy biorący udział w badaniu zgłaszali, że postrzegają system mobilności jako przytłaczający, większość doświadczyła uczucia zamknięcia i niemożności ucieczki w trakcie podróżowania. W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia ataku lęku podczas podróży, osoby udzielające wywiadów opracowały różne strategie radzenia sobie tj.: podróżowanie z bliskim, unikanie niektórych miejsc, a w skrajnych przypadkach - pozostawanie w domu [39]. Warto również zwrócić uwagę na poszczególne grupy pacjentów, które wykazują większe ryzyko zachorowania na zaburzenia lękowe z napadami lęku. Należą do nich: kobiety, osoby samotne, osoby doświadczające w przeszłości przemocy emocjonalnej, osoby skłonne do stosowania strategii emocjonalnych w radzeniu sobie z lękiem. W przypadku strachu interoceptywnego istotną rolę odgrywa starszy wiek pacjentów [15] [21]. Zaburzenia lękowe oraz ich objawy wykazują silne zróżnicowanie w zależności od płci. Wykonano badanie odnoszące się do wrażliwości na nieprzewidywalne zagrożenie jako potencjalny mechanizm różnic płciowych w objawach paniki. Kobiety, w porównaniu do mężczyzn, zgłaszały większe objawy paniki i zwiększoną potencjalizację przestraszenia w oczekiwaniu na przewidywalne i nieprzewidywalne zagrożenie, ale tylko wrażliwość na nieprzewidywalne zagrożenie pośredniczyła w związku między płcią a większymi objawami paniki [21]. Z patofizjologicznego punktu widzenia, zaburzenia lękowe zostały przedstawione jako patologie związane z dysfunkcjami w układach mózgowych odpowiedzialnych za obronną reakcję na zagrożenie - centralną cechą zaburzeń lękowych jest inicjacja przesadnej mobilizacji obronnej przy niższej intensywności i większej odległości od zagrożenia. Ostatnie modele etiologiczne PD podkreśliły, że objawy cielesne związane z paniką mają szczególne znaczenie dla pacjentów z PD i są powiązane z dysfunkcyjną reakcją obronną. Przeprowadzone badanie polegające na zastosowaniu zadania prowokacyjnego np. objawów oddechowych (hiperwentylacja) lub wyzwania biologicznego (np. podanie kofeiny), obserwowano zwiększoną aktywację sieci obronnej, jak również zwiększone reakcje odruchowe obronne, co wskazuje na przesadną mobilizację obronną w odpowiedzi na wywołane objawy somatyczne [26]. W odniesieniu

do powyższych informacji symptomatologia lęku napadowego ma kluczowe znaczenie, nie tylko dla procesu diagnostycznego, ale i dla skutecznego wsparcia terapeutycznego.

Leczenie

Większość pacjentów spełniających kryteria ICD-11 lub DSM-5 obejmujące zaburzenia lękowe kwalifikuje się do leczenia.

Plan terapii zależy od ciężkości choroby, występowaniu chorób współistniejących, powikłaniach związanych z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, historii poprzednich terapii, kwestiach ekonomicznych, dostępności opcji terapii oraz preferencji pacjenta. Leczenie obejmuje psychoterapię, farmakoterapię, ćwiczenia i inne interwencje. [6] Edukacja pacjenta jest fundamentalna, należy unikać kofeiny, alkoholu, nikotyny oraz zadbać o jakość snu. [1] Farmakologiczną podstawę leczenia zaburzeń panicznych stanowią leki przeciwdepresyjne i benzodiazepiny. [2]

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI- fluoksetyna, sertralina, paroksetyna, escitalopram, citalopram) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI- wenlafaksyna, duloksetyna) stanowią pierwszy rzut farmakoterapii wszystkich rodzajów zaburzeń lękowych i zaburzeń panicznych. [4]

Zazwyczaj leki te są dobrze tolerowane, chociaż na początku terapii pacjentom może towarzyszyć niepokój, nasilenie objawów lękowych, bezsenność czy bóle głowy.

Działanie przeciwłękowe rozpoczyna się po 2-4 tygodniach. [6]

Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TCA- imipramina, amitryptylina, nortryptylina) manifestują zbliżoną skuteczność co SSRI i SNRI, jednak wykazują bardziej natężone oraz częstsze działania niepożądane przez co stanowią problem w leczeniu długoterminowym i dlatego nie stanowią one wyboru pierwszego rzutu w zaburzeniach panicznych. [4], [6]

Benzodiazepiny w przeciwieństwie do pierwszorzutowych leków przeciwdepresyjnych nie powodują zwiększonego uczucia lęku przy początkowym stosowaniu.

Mogą zapewnić szybką kontrolę objawów u pacjentów suicydalnych. Wstępna terapia benzodiazepinami niesie ryzyko sedacji, zawrotów głowy. [6] Leczenie benzodiazepinami jest zazwyczaj skuteczne i bezpieczne w krótkotrwałej terapii, natomiast ich stosowanie w leczeniu podtrzymującym wymaga ostrożnego podejścia oraz rozważenia ryzyka i korzyści.

Długotrwałe leczenie benzodiazepinami jest uzasadnione u pacjentów wykazujących oporność na inne metody leczenia [6] Należy rozgraniczyć

pojęcie lęku ostrego od lęku przewlekłego. Lęk ostry występujący w atakach paniki może wymagać leczenia benzodiazepinami (alprazolam, klonazepam, diazepam, lorazepam). Działanie jest szybkie i przynosi efekty w ciągu 30-60 minut, sprzyjają uczuciu zrelaksowania i zmniejszają fizyczne objawy lęku. Dzięki szybkiemu działaniu są skuteczne w terapii ataków paniki jednak przez potencjał uzależniający i podatność na tolerancję, ich długotrwałe stosowanie może wiązać się z koniecznością stopniowego zwiększania dawki, aby uzyskać taki sam efekt jak na początku leczenia, przez co też są niewskazane dla pacjentów z historią nadużywania substancji psychoaktywnych.[4] [1] Benzodiazepiny można kojarzyć z SSRI i SNRI w pierwszych tygodniach terapii celem przyspieszenia efektów działania leków serotonergicznym oraz zmniejszenia lęku, często towarzyszącego pacjentom na początku ich stosowania. Benzodiazepiny należy dawkować wedle regularnego schematu, a nie na zasadzie prn - zasadnej tylko w krótkotrwałym leczeniu ostrego lęku.

W terapii zaburzeń panicznych często stosowane są beta-blokery pomimo ograniczonych dowodów na korzyści płynące z ich stosowania [3], które można uzasadnić intencją eliminacji fizycznych objawów lęku takich jak tachykardia czy drżenie rąk, najczęściej są wykorzystywane w fobii społecznej. [4]

Buspiron to łagodny środek uspokajający, zaczyna działać po około dwóch tygodniach od stosowania, nie ma potencjału uzależniającego, efekty odstawienne są minimalne, ale jego działanie jest słabsze niż pozostałych form leczenia. [4] Gdy pierwotne leczenie zawodzi lekarz psychiatra powinien rozważyć zmianę dawki dotychczas stosowanego leku lub zmianę na inny.

Klinicyści twierdzą, że większość pacjentów opornych na jedną klasę leków zareaguje na inną, kolejną koncepcją w przypadku oporności na lek jest rozszerzenie dotychczasowej terapii kolejnym, jednak najbardziej preferowaną formą jest zamiana leków z tej samej klasy lub wprowadzenie leku z innej grupy. [6] Zazwyczaj zaburzenia lękowe mają charakter wzrastający i zanikający. Zaleca się aby leczenie SSRI i SNRI było kontynuowane przez co najmniej 6-12 miesięcy, aby zminimalizować ryzyko nawrotów. SSRI i SNRI są preferowane w leczeniu zaburzeń panicznych od TCA i monoterapii benzodiazepinami ze względu na mniejsze ryzyko działań niepożądanych, pomimo tego, że skuteczność wszystkich tych grup leków jest porównywalna.[3] Brak dowodów na to, czy niższe dawki leków mogą być wystarczające w fazie podtrzymującej dlatego zalecane są takie same jak w fazie ostrej.[6]

Mimo, że 64,5% pacjentów doświadcza remisji w pierwszym roku leczenia to nawroty zaburzeń panicznych są częste. Ochronne działanie SSRI, SNRI, TCA i

benzodiazepin spada po ich odstawieniu, w wyniku czego ryzyko nawrotu wzrasta, 21,4% pacjentów doświadcza ponownych ataków paniki jeszcze przed upływem roku. [7]

W standardowej terapii zaburzeń panicznych obok farmakoterapii występuje terapia psychologiczna. Terapia poznawczo-behawioralna (CBT) jest najlepiej poznaną i najskuteczniejszą formą psychoterapii. [3] CBT jest oparta na wzorze relacji między poznaniem, emocjami i zachowaniem, może być stosowana w monoterapii, aczkolwiek najlepsze efekty są zauważalne przy połączeniu psychoterapii wraz z farmakoterapią. [9], [3]

Terapia jest celowana oraz oparta na współpracy terapeuty z pacjentem, by przekształcić schematy myślowe i zachowania, a tym samym odbieranie rzeczywistości i nastrój. CBT najczęściej dostosowuje się wedle indywidualnych potrzeb pacjenta przez co jest spersonalizowana, polega na stopniowej ekspozycji na sytuacje wywołujące lęk. [9] [1]

Ekspozycja interoreceptywna stanowi istotny element CBT, w którym pacjenci intencjonalnie wywołują somatyczne objawy paniki, aby przestały być kojarzone ze strachem. [3]

Terapia skupia się na wyposażeniu w narzędzia behawioralne, które u efektywniają reakcję i adaptację na warunki lekowe. [4] Efekty psychoterapii zazwyczaj pojawiają się z opóźnieniem w porównaniu z działaniem farmakoterapii, a wybór metody zależy od preferencji pacjenta, działań niepożądanych oraz warunków ekonomicznych. [6]

Prawdopodobnie farmakoterapia oraz psychoterapia oddziałują na różne obwody neuronalne, co sugeruje addytywność efektów. Brak ewidentnych dowodów na synergii ich działania, jednak więcej jest argumentów przemawiających za łączeniem obu metod, gdyż ich różne mechanizmy mogą działać uzupełniająco, a nie zaobserwowano negatywnych skutków wynikających z takiej kombinacji. [6] Przeprowadzono metaanalizę dotyczącą mieszanych zaburzeń lękowych, z której wynika, że zarówno CBT jak i farmakoterapia mają długotrwałe efekty i brak jest między nimi istotnych statystycznie różnic. [7]

Alternatywne metody zwalczania lęku obejmują m.in. trening oddechowy, który za pośrednictwem biofeedbacku kapnometrycznego zmniejsza ilość epizodów hiperwentylacji, co znacznie osłabia objawy paniki [2], medytację [8].

Istnieje realna potrzeba poszukiwania nowych leków o działaniu przeciwpanicznym.

Obiecujące są prace nad ciałem migdałowatym kontrolującym reakcje lękowe za pośrednictwem recept. GABA-A. Benzodiazepiny również są ukierunkowane na łączenie z rec. GABAa, jednak brak selektywności

wobec podjednostek tego receptora powoduje działania niepożądane stanowiące problem w planowaniu farmakoterapii, obiecujące są prace nad lekami, które będą bardziej selektywne wobec tych podjednostek GABA_AR, które odpowiadają stricte za działanie przeciwlękowe i przeciwpaniczne oraz nie wykazują aż tak istotnych działań niepożądanych jak znane benzodiazepiny. [5] Innymi lekami w fazie rozwoju są m.in. agoniści i antagoniści receptorów serotoniny, glutaminianu, neuropeptydu Y oraz ligandy sigma i beta-karboliny, jednak z danymi głównie przedklinicznymi. [6]

Bazując na aktualnych danych, efektywność stosowanego leczenia zaburzeń lękowych koreluje z mechanizmami neurobiologicznymi znajdującymi się u ich podłoża. Farmakoterapia wykorzystująca leki z grup SSRI i SNRI wpływa na dysfunkcję układu serotonergicznego oddziałując przy tym na regulację aktywności struktur limbicznych w tym ciała migdałowatego a także modulując zespolenia z korą przedczołową odpowiadającą za nadzór poznawczy reakcji lękowych.

Leki z grupy benzodiazepin nasilając przekąźnictwo GABAergiczne wpływają na szybkie obniżenie nadpobudliwości obronnych sieci mózgu, co jest niezwykle istotne w krótkotrwałym leczeniu ostrych napadów paniki. Terapia poznawczo-behawioralna oraz ekspozycja interoceptywna może prowadzić do stabilizacji funkcjonowania sieci neuronalnych odpowiedzialnych za odczuwanie strachu poprzez obniżenie nadmiernej aktywności ciała migdałowatego oraz wzmocnienie regulacyjnej roli kory przedczołowej.

Wielopoziomowy charakter leczenia podkreśla dopełnianie się działań farmakologicznych oraz psychoterapeutycznych na tle neurobiologicznego podłoża zaburzeń lękowych.

Wnioski

Lęk jest nieodłącznym elementem reakcji obronnej, stanowi działanie adaptacyjne, jednak niekontrolowany prowadzi do zaburzeń lękowych o globalnym zasięgu. Zaburzenia lękowe charakteryzują się złożoną etiologią, opartą między innymi na czynnikach genetycznych, środowiskowych oraz neurobiologicznych.

Patofizjologicznie zasadniczą rolę stanowią zaburzenia funkcjonowania sieci neuronalnych przetwarzających zagrożenie: nadmierna aktywność ciała migdałowatego, zaburzenia strukturalne hipokampa, wyspy i kory przedczołowej oraz zaburzenia w układach neuroprzekąźnikowych głównie serotonergicznym i GABAergicznym. Polimorfizmy oraz metylacja genów przyczyniają się do podatności na lęk, dane wskazują na istotne różnice płciowe w rozwoju zaburzeń, co stanowi pole do dalszych badań.

Zespół lęku napadowego objawia się poprzez

nagle, intensywne napady lęku, które znacznie obniżają jakość życia. Diagnoza zaburzeń lękowych opiera się na kryteriach DSM-5 oraz profesjonalnych kwestionariuszach. Efektywna terapia stanowi synergię farmakoterapii (SSRI, SNRI, benzodiazepiny) z terapią poznawczo-behawioralną obejmującą ekspozycję interoceptywną.

Przyszłe badania powinny skupić się na rozpoznawaniu biomarkerów predykcyjnych leczenia oraz rozwoju leków o działaniu selektywnym na podjednostki receptorów GABA-A, co może wpłynąć na wzrost bezpieczeństwa oraz efektywność terapii a także zwiększenie spersonalizowanego podejścia do pacjenta.

Podziękowania

Chciałybyśmy podziękować Pani Doktor Ewelinie Soroce, za nieoceniony wkład i pomoc w przygotowaniu powyższej pracy.

Conflict of interest

The authors have declared no conflict of interest.

References

- Munir S, Takov V. Generalized Anxiety Disorder. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
- Cackovic C, Nazir S, Marwaha R. Panic Disorder. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023
- DeGeorge KC, Grover M, Streeter GS. Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults. *Am Fam Physician*. 2022;106(2):157-164.
- Chand SP, Marwaha R. Anxiety. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023
- Quagliato LA. MD, Carta MG, Nardi AE. Panic Disorder Seeks More Specific Drugs for Treatment: Might the Amygdala Be the Best Target?. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2022; 42(5):p 427-428
- Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS, Costa DLC, Denys D, Dilbaz N, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders – Version 3. Part I: Anxiety disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2022; 24(2), 79-117.
- Freire RCR, Nardi AE. Is it possible to prevent relapse in panic disorder? *Expert Review of Neurotherapeutics* 2023; 23(8), 677-679.
- Oft AC, Philip S, Holz E, Sathi S, Geng X, Hoge E. Effect of meditation or escitalopram on work performance in patients with anxiety disorders. *J Affect Disord*. 2024; 1;364:104-107.
- Chand SP, Kuckel DP, Huecker MR. Cognitive Behavior Therapy. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023
- Kenwood M.M., Kalin N.H., Barbas H. The prefrontal cortex, pathological anxiety, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacol*. 2022;47, 260-275
- Javadi S.F., Hashim I.J., Hashim M.J. et al. Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. *Middle East Curr Psychiatry*. 2023; 30:44
- American Psychiatric Publishing: Diagnostic and Statistical manual of mental disorders Fifth Edition DSM-5, 2013, Washington

13. Leibold NK, Weidner MT, Ziegler C, Ortega G, Domschke K, Lesch KP et al. DNA methylation in the 5-HTT regulatory region is associated with CO₂-induced fear in panic disorder patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020;36:154-159.
14. Loos E, Schickantz N, Fastenrath M, Coynel D, Milnik A, Fehlmann B, et al. Reducing Amygdala Activity and Phobic Fear through Cognitive Top-Down Regulation. *J Cogn Neurosci.* 2020;32(6):1117-1129.
15. Kim HJ, Kim J, Yook KH, Choi TK, Lee SH. Early Trauma Subtypes are Differentially Related to Anxiety Symptomatology and Suicidal Ideation in Panic Disorder. *Psychiatry Investig.* 2023;20(12):1211-1220.
16. Wang ZJ, Shwani T, Liu J, Zhong P, Yang F, Schatz K, et al. Molecular and cellular mechanisms for differential effects of chronic social isolation stress in males and females. *Mol Psychiatry.* 2022;27(7):3056-3068.
17. Sambuco N, Bradley MM, Lang PJ. Hippocampal and amygdala volumes vary with transdiagnostic psychopathological dimensions of distress, anxious arousal, and trauma. *Biol Psychol.* 2023;177:108501.
18. Liu S, Cao L, Li H, Du Y, Wang M, Xiao H et al. Trait anxiety mediates the association between hippocampal-insula functional connectivity and anxiety symptom severity in adults with and without generalized anxiety disorder. *J Affect Disord.* 2024;344:1-7.
19. Atmaca M, Koc M, Mermi O, Korkmaz S, Aslan S, Yildirim H. Insula volumes are altered in patients with social anxiety disorder. *Behav Brain Res.* 2021;400:113012.
20. Reddy DS. Neurosteroid replacement therapy for catamenial epilepsy, postpartum depression and neuroendocrine disorders in women. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(2):e13028.
21. Burani K, Nelson BD. Gender differences in anxiety: The mediating role of sensitivity to unpredictable threat. *Int J Psychophysiol.* 2020;153:127-134.
22. McGinnis E, O'Leary A, Gurchiek R, Copeland WE, McGinnis R. A Digital Therapeutic Intervention Delivering Biofeedback for Panic Attacks (PanicMechanic): Feasibility and Usability Study. *JMIR Form Res.* 2022;6(2):e32982.
23. Tsai S-J, Cheng C-M, Chang W-H, et al. Panic disorder and suicide. *Psychological Medicine.* 2025;55:e38.
24. Arnfred B, Bang P, Hjorthøj C, Christensen CW, Stengaard Moeller K, Hvenegaard M et al. Group cognitive behavioural therapy with virtual reality exposure versus group cognitive behavioural therapy with in vivo exposure for social anxiety disorder and agoraphobia. *BMJ Open.* 2022;12(2):e051147.
25. Zsido AN, Kiss BL, Basler J, Birkas B, Coelho CM. Key factors behind various specific phobia subtypes. *Sci Rep.* 2023;13(1):22281.
26. Benke C, Alius MG, Hamm AO, Pané-Farré CA. Decreased defensive reactivity to interoceptive threat after successful exposure-based psychotherapy in patients with panic disorder. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):177.
27. Tung ES, Brown TA. Distinct Risk Profiles in Social Anxiety Disorder. *Clin Psychol Sci.* 2020;8(3):477-490.
28. Walter HJ, Bukstein OG, Abright AR, Keable H, Ramtekkar U, Ripperger-Suhler J et al. Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Anxiety Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2020;59(10):1107-1124.
29. Zhou Z, Li Y, Zhang Y, Liu J, Ai H, Liu M et al. Differential effects of generalized anxiety and separation anxiety on brain structural development during adolescence. *J Affect Disord.* 2023;339:478-485.
30. McAfee SS, Robinson G, Gajjar A, Zhang S, Bag AK, Raches D et al. Cerebellar mutism is linked to midbrain volatility and desynchronization from speech cortices. *Brain.* 2023;146(11):4755-4765.
31. Suresh H, Morgan BR, Mithani K, Warsi NM, Yan H, Germann J et al. Postoperative cerebellar mutism syndrome is an acquired autism-like network disturbance. *Neuro Oncol.* 2024;26(5):950-964.
32. Su Xi, Li Wenqiang, Lv Luxian, Li Xiaoyan, Yang Jinfeng, Luo Xiong-Jian et al. Transcriptome-Wide Association Study Provides Insights Into the Genetic Component of Gene Expression in Anxiety. *Front. Genet.* 2021;12:740134.
33. Levey DF, Gelernter J, Polimanti R, Zhou H, Cheng Z, Aslan M et al. Reproducible Genetic Risk Loci for Anxiety. *Am J Psychiatry.* 2020 Jan 177(3):223-232.
34. Chang HA, Fang WH, Liu YP, Tzeng NS, Shyu JF, Wan FJ et al. Sex-specific pathways among tri-allelic serotonin transporter polymorphism, trait neuroticism and generalized anxiety disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2020;45(6):379-386.
35. Khanal P, Ståhlberg T, Upadhyaya S, Heinonen E, Ortin-Peralta A, Sourander A. Parental psychopathology and offspring anxiety disorders in childhood and adolescence: A Finnish nationwide register study. *Journal of Affective Disorders.* 2025;368:374-382
36. Chan H, Wu AMS, Assessing the Role of Cortisol in Anxiety, Major Depression, and Neuroticism: A Mendelian Randomization Study Using SERPINA6/SERPINA1 Variants, *Biological Psychiatry Global Open Science.* 2024;4(3):1000294
37. Marchetti I, Pedretti LM, Iannattone S, Colpizzi I, Farina A, Di Blas L et al. Is intolerance of uncertainty a necessary condition for anxiety symptoms in adolescents? *Journal of Anxiety Disorders.* 2025;112:102999
38. Awad MH, Elmutasim M, Mohamed MM, Hemmeda L. Generalized anxiety disorder and associated factors among Sudanese adolescents during the Sudan Army conflict. *Global Epidemiology.* 2025;9:100190
39. Ratering C, van der Heijden R, Martens K, Moving around with an anxiety disorder, *Transportation Research Part F: Traffic Psychology and Behaviour.* 2024;100:493-506
40. Byam LJ, Penney AM, COVID-19 anxiety and its relation to anxiety-related disorder symptoms and mechanisms, *Acta Psychologica.* 2024;244:104179
41. Alharbi AA, Alqassim AY, Muaddi MA, Makeen AM, Hagawi AM, Shaabi LA, et al. Generalized anxiety disorder symptoms during COVID-19 pandemic in Jazan, Saudi Arabia, *Heliyon.* 2022;8(5):e09424
42. M.Hasanpour, S.Maroufizadeh, H.Mousavi, F.Noughani, M.Afshari. Prevalence of generalized anxiety disorder among nursing students in Iran during the COVID-19 pandemic: A web-based cross-sectional study, *International Journal of Africa Nursing Sciences.* 2021;15:100360
43. Park SM, Kim DB, Joo MJ, Park EC, Association between living alone and generalized anxiety disorder in Korean adults, *Journal of Affective Disorders.* 2024;362:630-637
44. Faro A, Eaton WW. A Diagnostic-Oriented Screening Scale for Anxiety Disorders: The Center for Epidemiologic Studies Anxiety Scale (CESA). *Front Psychol.* 2020;11:957.

Corresponding author

Patrycja Okoń

e-mail: patrycja.okon12@gmail.com

The Student Research Group, II Department of Psychiatry and Psychiatric Rehabilitation, Medical University of Lublin, Poland

Otrzymano: 25.11.2025

Zrecenzowano: 27.12.2025, 24.01.2026

Przyjęto do publikacji: 04.03.2026