

Crisis de angustia provocadas: agentes evocadores e hipótesis fisiopatológicas. I: lactato de sodio

Alfonso Ontiveros Sánchez de la Barquera*
Rejean Fontaine**

Summary

Among the studied agents that cause panic attacks, sodium lactate infusion occupies a privileged place. The infusion of this substance produces the typical symptoms of the disease in 70% of the patients with panic attack disorder. This experimental manoeuvre has permitted the study of panic attacks under different theoretical approaches and sustained different hypotheses about their etiopathogenia. In this article the state of our current knowledge of sodium lactate infusion and its effects on panic disorder patients are reviewed.

Resumen

El lactato de sodio ocupa un lugar privilegiado entre los agentes que han sido estudiados para provocar crisis de angustia. La perfusión de esta sustancia reproduce los síntomas típicos de la enfermedad, en 70% de los pacientes que sufren del trastorno de ataques de angustia. Esta maniobra experimental ha permitido estudiar a las crisis de angustia bajo distintas aproximaciones teóricas, y sustentar diversas hipótesis sobre su etiopatogenia. En este artículo, se revisa el estado actual de nuestros conocimientos sobre la perfusión de lactato de sodio y sus efectos en los pacientes que sufren del trastorno de ataques de angustia.

Introducción

En 1926 Sigmund Freud diferenció por vez primera a las crisis de angustia de otras manifestaciones de ansiedad (24). Años después, las investigaciones de Donald Klein sobre el descubrimiento del efecto anti-angustia de la imipramina (43), sentaron las bases para la identificación precisa del proceso primario que conocemos en la actualidad como el trastorno de ataques de angustia.

El diagnóstico del trastorno de ataques de angustia y la agorafobia con ataques de angustia, de acuerdo a la tercera edición del Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales (DSM-III) (2), se basan en la presencia de al menos tres ataques de angustia espontáneos en el curso de tres semanas. Los ataques de angustia son recurrentes y se caracterizan

por un temor importante y paroxístico, de donde viene el término "pánico", así como por la presencia de varios síntomas físicos tales como: palpaciones, mareos, parestesias y temblor.

Cabe considerar que las crisis de angustia se presentan en diversas condiciones psiquiátricas (depresión, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo) y médicas (feocromocitoma, epilepsia focal, hipoglucemia, trastornos vertiginosos, hipertiroidismo, etc.) (76). Por lo que el clínico debe realizar un buen diagnóstico diferencial (3).

Los ataques de angustia se presentan en aproximadamente 1% de la población general (81) y la agorafobia con ataques de angustia espontáneos, que corresponde a un tercio de los agorafóbicos, tiene una prevalencia del 2%. Al adicionar estas dos categorías diagnósticas, la prevalencia anual del trastorno de ataques de angustia es de aproximadamente 3% (81). El trastorno de ataques de angustia es también importante porque se acompaña de diversas complicaciones médicas, familiares y sociales. Así, las enfermedades cardiovasculares (61,74), el abuso de drogas y alcohol (59) y la mortalidad prematura son tres veces más frecuentes entre los pacientes con ataques de angustia que en la población general (12).

La perfusión de lactato de sodio

En los años 40 se observó que los niveles séricos de ácido láctico estaban elevados durante el ejercicio físico, en los sujetos que sufrían de la denominada "neurosis de angustia" (11,38,40,41,54). Pitts y MacClure supusieron que estos altos niveles de lactato sérico podían ser ansiógenos por sí mismos y demostraron por vez primera que las perfusiones de lactato provocaban crisis de angustia en los pacientes que sufrían de crisis de angustia espontáneas, pero no en los sujetos testigo (65).

Se ha demostrado que alrededor del 70% de los pacientes que llenan los criterios de diagnóstico del trastorno de ataques de angustia [DSM-III (2), DSM-III-R (3),] presentan con la perfusión de lactato síntomas muy similares a aquéllos que sufren durante sus crisis de angustia espontáneas (49), en tanto que este efecto es excepcional en los sujetos control normales y en

* Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario Dr. José E. González. Investigador y profesor asociado UANL, Apdo. postal 3-4101, C.P. 64461. Monterrey, N.L.,

** Centre de Recherche, Hospital Louis-H. Lafontaine, Profesor asociado, Université de Montréal, (Québec), Canada.

los pacientes con otros trastornos psiquiátricos (5,21). La perfusión de lactato ha permitido así reproducir en los pacientes los síntomas que caracterizan su enfermedad lo que ha facilitado el estudio de la fisiopatología de las crisis de angustia y sustentar distintas hipótesis sobre su patogénesis.

Por todo ello, la perfusión de lactato se ha convertido en la alternativa experimental más importante para el estudio de las crisis de angustia espontáneas. A la fecha, más de 30 estudios han sido realizados bajo distintas aproximaciones experimentales (fenomenológica, fisiológica y psicológica) para estudiar a las crisis de angustia provocadas por el lactato. En este artículo se resume el estado actual de nuestros conocimientos sobre esta maniobra experimental.

Técnica de la perfusión de lactato

La técnica para realizar la perfusión de lactato ha sido revisada y depurada por el grupo de investigación del Instituto Psiquiátrico del Estado de Nueva York (49).

- a) Inicialmente el paciente recibe una perfusión de dextrosa al 5% o de solución fisiológica con o sin dextrosa durante 5 minutos o más a la velocidad necesaria para la administración del lactato de sodio.
- b) La perfusión de la solución inerte se suspende y se inicia la perfusión de lactato de sodio racémico 0.5 M a temperatura ambiente. El paciente debe de recibir durante 20 minutos 10 ml de la solución por kg de peso.
- c) El proceso debe efectuarse sin que el paciente se percate del cambio de soluciones.

Cabe señalar que si una crisis de angustia sobreviene durante la perfusión, ésta se suspende de inmediato, con lo que el estado de ansiedad se mantiene a un máximo de 5 a 10 minutos.

Evaluación de las crisis de angustia durante la perfusión de lactato

Los criterios que determinan la presencia o no de una crisis de angustia inducida por la perfusión de lactato, varían según cada laboratorio (55). En todo caso, se acepta que si los pacientes sienten durante la perfusión el arribo de una intensa ansiedad acompañada de un deseo de huida o de la sensación de no poderse controlar, esto constituye un ataque de angustia. La impaciencia y algunos síntomas físicos como el temblor y las parestesias con o sin angustia, pueden sobrevenir durante las perfusiones de lactato y no tienen ningún valor significativo. En cambio, ciertos síntomas típicos que caracterizan a las crisis de angustia espontáneas, tales como la sensación de disnea, la aceleración de la frecuencia cardiaca y el temor a perder el control, se presentan también con frecuencia en las crisis de angustia provocadas por la perfusión de lactato de sodio.

Se han empleado distintas escalas para evaluar los síntomas de ansiedad, experimentados durante las cri-

sis de angustia provocadas por la perfusión de lactato. Entre ellas están el Cuestionario de Crisis de Pánico (*Acute Panic Index*, API) (19), la Impresión Clínica Global (ICG) (37), la Escala *State Trait Anxiety* (75) y los criterios descritos en el DSM-III(2) y DSM-III-R (3). El cuestionario API fue diseñado por Liebowitz y colaboradores (19,49). Este cuestionario está compuesto por 17 preguntas que se evalúan en una escala del 0 al 3 (0 = no presente a 3 = severo) y se aplica antes y durante la perfusión de lactato.

Valor de la perfusión de lactato

Para la mayoría de los investigadores, las crisis que se experimentan con la perfusión de lactato de sodio son un buen modelo experimental para estudiar a las crisis de angustia espontáneas. La validez de esto último debe basarse, según Gorman, en la confirmación experimental de los postulados siguientes (33):

1. Los ataques de pánico inducidos por la perfusión de lactato deben de presentarse casi exclusivamente en los pacientes que sufren del trastorno de ataques de angustia.
2. Los ataques de angustia inducidos por el lactato deben tener características cuantitativas y cualitativas similares a aquellas de los ataques de angustia "naturales".
3. Los medicamentos que bloquean de manera eficaz los ataques de angustia espontáneos, deben también bloquear los ataques de angustia inducidos por el lactato.

En los últimos años, el primero de estos postulados, ha sido sujeto de controversia ya que, con la perfusión de lactato, algunos autores han reportado la aparición de crisis de angustia en pacientes que sufren de: agorafobia con ataques de angustia infrecuentes (55), depresión atípica con crisis de angustia (57), depresión mayor con crisis de angustia (13,56), ansiedad generalizada (14) y bulimia (53).

En relación al segundo postulado, sobre la necesaria similitud existente entre las crisis de angustia espontáneas y aquellas provocadas por el lactato, Dillon y colaboradores (19) reportaron, que durante las crisis de angustia se presentan generalmente 11 a 12 síntomas incluidos en el API, que estos síntomas son de intensidad moderada y que la suma total de las evaluaciones es similar en las crisis espontáneas como en las provocadas por el lactato. Estas observaciones han sido corroboradas por otros investigadores (33,49).

El tercer postulado que considera que los medicamentos que bloquean eficazmente los ataques de angustia espontáneos, deben también bloquear los ataques inducidos por la perfusión de lactato, ha sido apoyado de modo contundente por varios estudios. Así, el tratamiento exitoso con antidepresivos tricíclicos (imipramina y desipramina) (32,45,62,73,83), y con el IMAO fenelzina (42), vuelve inmunes al lactato a pacientes anteriormente sensibles a esta sustancia. Entre las benzodiazepinas que han mostrado ser eficaces para tratar a los pacientes que sufren de crisis de angustia, el alprazolam inhibe la presencia de crisis

de angustia al reperfundir el lactato en sujetos sensibles a esta sustancia (10,16). Por el contrario, fármacos como los betabloqueadores, sin efecto terapéutico en el trastorno de ataques de angustia no presentan esta acción (31). El hecho de que un mismo medicamento evite la presencia de crisis de angustia espontáneas y aquellas desencadenadas por la perfusión de lactato hace suponer que existe un mecanismo patofisiológico común a ambos tipos de crisis (32).

En resumen, dos de los postulados sobre el valor de la perfusión de lactato como modelo experimental de las crisis de angustia paroxísticas, han sido confirmados con datos experimentales.

Características biológicas de los pacientes con crisis de angustia que responden al lactato como inductor de crisis

En general, parece ser que los pacientes que sufren del trastorno de ataques de angustia al compararlos con sujetos control normales, presentan una disminución de la presión de dióxido de carbono (PCO_2) y de la concentración de bicarbonato (HCO_3) (6,29,30). Esto parece ser ocasionado por una alcalosis respiratoria compensada, secundaria a una hiperventilación crónica (30). Los pacientes con ataques de angustia parecen presentar también cifras de frecuencia cardíaca (5,15,23,47,49,52,78) y de tensión arterial sistólica y diastólica más altas, en comparación con los sujetos control normales (15,30,52).

En 18 estudios se ha demostrado que la perfusión de lactato de sodio aumenta de manera significativa la frecuencia cardíaca y respiratoria, tanto en los pacientes con el trastorno de ataques de angustia como en los sujetos control normales (5,6,7,8,15,18,20,23,28,30,42,47,48,49,52,66,78,79). Otros estudios han reportado que durante la perfusión de lactato el aumento en la frecuencia cardíaca y la tensión arterial es más importante en los pacientes que en los controles normales (20,49).

Con excepción de algunos estudios (26), en el estado basal la frecuencia respiratoria parece ser más alta en los pacientes sensibles a la perfusión de lactato en comparación con los pacientes insensibles (5,29,30). Además, los pacientes que tienen ataques de angustia durante la perfusión de lactato, presentan un aumento de la presión sanguínea (20), frecuencia cardíaca (49) y respiratoria (26,29). La perfusión de lactato provoca una disminución de la PCO_2 (28,29,50,52), aumento del HCO_3 (7,8) y del pH séricos (29,49). Por otro lado, en comparación con sujetos control normales, durante la perfusión de lactato se registra en los pacientes un aumento de la conductibilidad galvánica de la piel (46,66). La disminución del fosfato sérico (PO_4) reportado en grupos de pacientes positivos a la perfusión de lactato (7,8,26,29,52,64), parece ser secundaria a la hiperventilación crónica. Gorman y colaboradores (28,29) han sugerido que los bajos niveles de PO_4 antes de la perfusión de lactato podrían predecir a los pacientes que serán positivos a esta maniobra experimental. Sin embargo, esta hipótesis no ha sido corroborada por otros investigadores (8,26,52). En algunos

estudios se ha encontrado que los pacientes que presentan un ataque de angustia durante la perfusión de lactato, presentan niveles séricos más altos de MHPG (ácido 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol), producto del metabolismo de la norepinefrina (15,18). Esto reflejaría que la actividad noradrenérgica pre-infusión es más alta en los pacientes sensibles al lactato (60). Si bien varias hormonas han sido estudiadas: hipotálamo-hipofisarias (corticotrofina, luteinizante, del crecimiento y prolactínica), beta-endorfinas, cortisol y hormonas tiroideas, pocos estudios han reportado diferencias o cambios significativos en los pacientes en relación a los sujetos control normales (4,10,18).

En resumen, en el estado basal y durante la perfusión los pacientes sensibles al lactato de sodio, muestran algunas diferencias en distintos parámetros biológicos comparados con los pacientes insensibles a esta maniobra y los sujetos control normales.

Reiman y colaboradores (70,71) han mostrado, gracias a la tomografía por emisión de positrones (TEP), que pacientes con el trastorno de ataques de angustia sensibles al lactato, presentan una asimetría anormal del flujo sanguíneo, del volumen sanguíneo y del metabolismo por extracción de oxígeno a nivel del giro parahipocámpico del lóbulo temporal (región derecha > región izquierda) (70). Estos investigadores han observado también gracias a la TEP, que distintas regiones parecen ser "activadas" durante las crisis de angustia inducidas por el lactato (72). La corteza temporal recibe proyecciones de la región parahipocámpica (58), por lo que una anomalía funcional a este nivel podría estar presente en los pacientes sensibles al lactato de sodio (71,72). Así mismo, el aumento bilateral del flujo sanguíneo a nivel del lóbulo temporal observado en estos estudios, podría ser secundario a la activación de la región parahipocámpica (72). Durante las crisis de pánico inducidas por medio de la perfusión de lactato, se han observado también cambios a nivel del flujo sanguíneo cerebral total (77) con disminución del flujo sanguíneo cortical, que podrían ser ocasionados por los efectos compensatorios a la hiperventilación que se presenta durante las crisis de angustia (27,30,36).

Hipótesis sobre la sensibilidad al lactato

Pitts y MacClure (65) creían que las crisis de angustia que se presentan con la perfusión de lactato, estarían ocasionadas por una disminución del calcio sérico ionizado. La perfusión de lactato parece acompañarse de una disminución del calcio sérico ionizado (25), pero la perfusión de EDTA (ácido etilendiaminotetra-acético) que produce hipocalcemia no da lugar a crisis de angustia (64).

Estos mismos autores y otros (38,54,65) pensaban también que los niveles plasmáticos de lactato durante el ejercicio físico, provocaban por ellos mismos crisis de angustia. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los niveles séricos de lactato durante el ejercicio, son similares en los pacientes ansiosos y los testigos normales (26). Así, en los primeros estudios efectuados con pacientes que padecían de la denominada "neurosis de angustia" (11,38,40,41), los eleva-

dos niveles plasmáticos de lactato reflejarían más una mala condición física que una susceptibilidad especial. Sin embargo, cabe señalar que muchos pacientes con crisis de angustia recurrentes evitan realizar ejercicios físicos porque temen padecer de crisis de angustia durante o poco después de realizarlos.

Los hallazgos de Gorman y colaboradores, (30) de Cohen y White (11) y otros investigadores (35,80) en relación a las crisis de angustia provocadas por la inhalación de dióxido de carbono (CO₂), han permitido a Klein emitir la hipótesis de que los pacientes con crisis de angustia espontáneas podrían presentar una alteración en un hipotético sistema de alarma ante la sofocación (44). Estos pacientes serían en consecuencia, hipersensibles a un aumento sérico del CO₂. Parece ser que el lactato no atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica, pero es metabolizado en bicarbonato que a su vez es metabolizado en CO₂ y agua (82). El aumento del CO₂ en el sistema nervioso central por difusión a través de la barrera hematoencefálica produce acidosis cerebral por aumento de la concentración del ion bicarbonato (HCO₃). Así, es posible que la perfusión de lactato dé lugar a un aumento de los niveles de CO₂ en áreas del tronco cerebral que controlan la función respiratoria, esto aun y con una disminución de la PCO₂ arterial (periférica). Lo anterior se apoya por la observación de que la perfusión de bicarbonato de sodio, aunque no tan potente como el lactato, produce crisis de angustia en los pacientes que sufren del trastorno de ataques de angustia (29). Lo anterior permitiría explicar a través de un solo mecanismo, la producción de crisis de angustia por medio de lactato y la inhalación de CO₂ (33).

Carr y Sheehan (9) han especulado que la disfunción primaria existente en el trastorno de crisis de angustia radica en el sistema de óxido-reducción del tallo cerebral. Así, cualquier cambio que ocasiona una disminución del pH intraneuronal (por ejemplo CO₂) estimularía los quimiorreceptores centrales y provocaría crisis de angustia en los sujetos susceptibles. La perfusión de lactato modificaría directamente el equilibrio de óxido-reducción del NAD y NADH.

A nivel neurológico, Redmond (69) fue el primero en sugerir la intervención del *locus coeruleus* en la conducta ansiosa. El *locus coeruleus*, núcleo noradrenérgico situado en el tronco cerebral, estimulado química o eléctricamente da lugar a conductas parecidas al miedo en los primates (22). Su destrucción química o quirúrgica inhibe la aparición de tal comportamiento (22,39,69). Por tanto, en los pacientes que sufren del trastorno de ataques de angustia podría existir una alteración en la regulación de este núcleo cerebral noradrenérgico que sería estimulado por la perfusión de lactato de sodio (34). Esta teoría se apoya en las observaciones realizadas con la clonidina, un agonista de los receptores alfa-2 noradrenérgicos presinápticos con efecto inhibitorio de la liberación de noradrenalina (17), que posee propiedades antipánico indudables si se administra en dosis única antes de la perfusión de lactato de sodio (51).

El rol de los factores cognoscitivos posiblemente implicados en el fenómeno de sensibilidad al lactato, ha sido también considerado por algunos autores (55,67).

Existen estudios que han demostrado que el nivel de ansiedad de los sujetos antes de la perfusión de lactato, es un factor que parece favorecer la aparición posterior de sus efectos ansiógenos tanto en el plan psíquico (66) como en el fisiológico (6). Por otra parte, la aparición de crisis de angustia durante la perfusión de lactato no responde a una ley del "todo o nada". De hecho, los sujetos presentan durante la perfusión de lactato, un cierto número de síntomas de ansiedad que en función de los criterios empleados para juzgar la aparición de una crisis de angustia, serán o no considerados como positivos o negativos (55). Al parecer, las condiciones experimentales y el ambiente en el que se realizan las perfusiones, juegan también un papel importante en la modulación de la intensidad de los síntomas de ansiedad que aparecerán durante las mismas (6,15,55). Según la teoría de la respuesta fóbica de Ackerman y Sachar (1), los sujetos experimentan cambios fisiológicos (síntomas de crisis de angustia) que asocian a determinadas circunstancias, y que por fenómenos de aprendizaje dan lugar a que se presenten nuevas crisis, ante la aparición de los estímulos aprendidos. Así, el lactato provocaría crisis de angustia de una manera no específica por una respuesta psicológica condicionada. En apoyo a esto, estudios recientes han mostrado que los pacientes que presentaron crisis de angustia durante la perfusión de lactato, en relación a aquellos que no la presentaron, se caracterizaban por tener, previos a la perfusión, más altos niveles de ansiedad (84) del MHPG y de la frecuencia cardíaca (15,18). Todo esto parece traducir un nivel más elevado de ansiedad previo a la perfusión.

Conclusiones

A pesar de las controversias existentes, la perfusión de lactato sigue siendo la maniobra experimental más reconocida para el estudio de las crisis de angustia. La mayor parte de los investigadores coinciden en afirmar que existe una sensibilidad biológica particular a esta sustancia en los pacientes que sufren del trastorno de crisis de angustia. Sin embargo, es importante considerar que las crisis de angustia provocadas por el lactato de sodio, son similares, pero no idénticas a las crisis de angustia espontáneas y que los factores cognoscitivos implicados en la positividad a esta sustancia, son también importantes.

En relación a la perfusión de lactato, algunos aspectos que merecen una mayor atención de la investigación son los siguientes:

- 1) se conoce poco sobre las maniobras experimentales que aumentarían la sensibilidad al lactato de sodio, en los pacientes con crisis de angustia espontáneas,
- 2) al prestar más atención a los pacientes sensibles al lactato, las características de los pacientes insensibles a esta sustancia han sido poco estudiadas y,
- 3) aunque algunos estudios lo sugieren (33), los factores genéticos posiblemente implicados en la sensibilidad al lactato son aún inciertos.

A pesar de la extensa investigación realizada con la prueba de la perfusión de lactato de sodio, las causas últimas de la sensibilidad a esta sustancia son todavía desconocidas. Sin embargo, no deja de llamar la atención que los pacientes con el trastorno de ataques de angustia sean sensibles a una sustancia que se genera durante los ciclos biológicos aeróbicos y anaeróbicos como parte del metabolismo. La prueba de perfu-

sión de lactato de sodio nos ha permitido estudiar experimentalmente a las crisis de angustia, y las aportaciones sobre su fisiopatología son extraordinarias. La perfusión de lactato sigue siendo el agente evocador de crisis de angustia mejor conocido y el modelo experimental comparativo de otros agentes con esta propiedad.

REFERENCIAS

1. ACKERMAN S, SACHAR E: The lactate theory of anxiety: A review and reevaluation. *Psychosom Med*, 36:69-74, 1974.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 3rd ed. revised. American Psychiatric Association, pág. 494, Washington DC, 1980.
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd ed. American Psychiatric Association, págs. 139-151, Washington DC, 1981.
4. APPLEBY IL, KLEIN DF, SACHAR EJ, LEVITT M: Biochemical indices of lactate-induced panic: A preliminary report. En: Klein DF, Rabkin J (eds). *Anxiety: New Research and Changing Concepts*. Raven Press, págs. 411-423, Nueva York, 1981.
5. ARONSON TA, CARASITI I, MCBANE D, WHITAKER-AZMITIA P: Biological correlates of lactate sensitivity in panic disorder. *Biol Psychiatry*, 25:469-481, 1989.
6. ARONSON TA, WHITAKER-AZMITIA P, CARASETI I: Differential reactivity to lactate infusions: The relative role of biological, psychological, and conditioning variables. *Biol Psychiatry*, 25:469-481, 1989.
7. BONN J, HARRISON J, REES W: Lactate induced anxiety: Therapeutic application. *Br J Psychiatry*, 119:468-470, 1971.
8. BONN J, HARRISON J, REES W: Lactate infusions in the treatment of "free-floating anxiety". *Can Psychiatr As J*, 18:41-45, 1973.
9. CARR DB, SHEEHAN DV: Panic anxiety: A new biological model. *J Clin Psychiatry*, 45:323-330, 1984.
10. CARR DB, SHEEHAN DV, SURMAN OS, COLEMAN JH, GREENBLATT DJ, HENINGER GR, JONES, KJ, LEVINE PH, WATKINS WD: Neuroendocrine correlates of lactate-induced anxiety and their response to chronic alprazolam therapy. *Am J Psychiatry*, 143:483-494, 1986.
11. COHEN ME, WHITE P: Life situations, emotions and neurocirculatory asthma (anxiety neurosis, neurasthenia, effort syndrome). *Proc Assoc Res Nerv Ment Dis*, 28:832-869, 1950.
12. CORYELL W, NOYES R, CLANCY J: Excess mortality in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 39:701-703, 1982.
13. COWLEY DS, DAGGER SR, DUNNER DL: Lactate-induced panic in primary affective disorder. *Am J Psychiatry*, 143:646-648, 1986.
14. COWLEY DS, DAGGER SR, McCLELLAN J, ROY-BYRNE PP, DUNNER DL: Response to lactate infusions in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*, 24:409-414, 1988.
15. COWLEY DS, HYDE TS, DAGGER SR, DUNNER DL: Lactate infusions: The role of baseline anxiety. *Psychiatry Res*, 21:169-179, 1987.
16. CHARNEY DS, HENINGER GR: Noradrenergic function and the mechanism of action of anti-anxiety treatment. I. The effect of long-term alprazolam treatment. *Arch Gen Psychiatry*, 42:458-467, 1985.
17. CHARNEY DS, HENINGER GR, REDMOND DE: Yohimbine-induced anxiety and increased noradrenergic function in humans: effects of diazepam and clonidine. *Life Sci*, 33:19-29, 1983.
18. DEN BOER JA, WESTENBERG GMH, KLOMPMAKERS AD, VAN LINT L: En: Behavioral biochemical and neuroendocrine concomitants of lactate-induced panic anxiety. *Biol Psychiatry*, 26:612-622, 1989.
19. DILLON DJ, GORMAN JM, LIEBOWITZ MR, KLEIN DF: Measurement of lactate-induced panic and anxiety. *Psychiatry Res*, 20:97-105, 1987.
20. EHLERS A, MARGRAF J, ROTH WT, TAYLOR CB, MADDOCK PJ, SHEIKH J, KOPELL BS: Lactate infusions and panic attacks: do patients and controls respond differently? *Psychiatry Res*, 17:295-503, 1986.
21. FINK M, FAVLOT MA, VOLAVAKA J: Anxiety precipitated by lactate. *New Engl J Med*, 277:1328-1336, 1970.
22. FOOTE SL, BLOOM FE, ASTON-JONES G: Nucleus locus coeruleus: New evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev*, 63:844-914, 1983.
23. FREEDMAN RR, IANNI P, ETTEGGUI E, POHL R, RAINEY JM: Psychophysiological factors in panic disorder. *Psychopathology*, 17 (Suppl 1):66-73, 1984.
24. FREUD S: Qu'il est justifié de séparer de la neurasthénie un certain complexe symptomatique sous le nom de "névrose d'angoisse" (1885). *Névrose, Psychose et Perversion*. P.U.F. págs. 15-38, Paris, 1973.
25. FYER AJ, GORMAN JM, LIEBOWITZ MR, LEVITT M, DANIELSON E, MARTINEZ J, KLEIN DF: Sodium lactate infusion, panic attacks, and ionized calcium. *Biol Psychiatry*, 1437-1447, 1984.
26. GAFFNEY FA, FENTON BJ, LANE LD, LAKE CR: Hemodynamic, ventilatory, and biochemical responses of panic patients and normal controls with sodium lactate infusion and spontaneous panic attacks. *Arch Gen Psychiatry*, 45:53-60, 1988.
27. GORMAN JM, ASKANAZI J, LIEBOWITZ MR, FYER AJ, STEIN J, KINNEY JM, KLEIN DF: Response to hyperventilation in a group of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 141:857-861, 1984.
28. GORMAN JM, COHEN BS, LIEBOWITZ MR, FYER AJ, ROSS D, DAVIES S, KLEIN DF: Blood gas changes and hypophosphatemia in lactate-induced panic. *Arch Gen Psychiatry*, 43:1067-1071, 1986.
29. GORMAN JM, BATTISTA D, GOETZ R, DILLON DJ, LIEBOWITZ MR, FYER AJ, KAHN PJ, SANDBERG D, KLEIN DF: A comparison of sodium bicarbonate and sodium lactate infusion in the induction of panic attacks. *Arch Gen Psychiatry*, 46:145-150, 1989.
30. GORMAN JM, FYER MR, GOETZ R, ASKANAZI J, LIEBOWITZ MR, FYER AJ, KINNEY J, KLEIN DF: Ventilatory physiology of patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 45:31-39, 1988.
31. GORMAN JM, LEVY FG, LIEBOWITZ MR, MCGRATH P, APPLEBY IL, DILLON DJ, DAVIES SO, KLEIN DF: Effect of Acute betaadrenergic blockade on lactate-induced panic. *Arch Gen Psychiatry*, 40:1079-1082, 1983.
32. GORMAN JM, LIEBOWITZ MR, DILLON D, FYER AJ, COHEN BS, KLEIN D: Antipanic drug effects during lactate infusion in lactate-refractory panic patients. *Psychiatry Res*, 21:205-212, 1987.
33. GORMAN JM: Panic disorders. En: Klein DF (Ed.). *Mod Probl Pharmacopharmacol* vol 22, págs. 36-90., Karger Basel, Nueva York, 1987.
34. GORMAN JM, LIEBOWITZ MR, FYER AJ, STEIN J: A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry*, 146:148-161, 1989.

35. GRIEZ E JL, LOUSBERG H, VAN DEN HOUT MA: CO₂ vulnerability in panic disorder. *Psychiatry Res*, 20:87-95, 1987.
36. GUR RC, GUR RE, RESNICK SM: The effect of anxiety on cortical cerebral blood flow and metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab*, 7:173-177, 1987.
37. US DEPARTMENT OF HEALTH EDUCATION AND WELFARE, BIOMETRIC LABORATORY: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology Revised*. George Washington University, págs. 217-222, Washington, 1976.
38. HOLMGREN A, STROM G: Blood lactate concentration in relation to absolute and relative work load in normal men and in mitral stenosis, atrial septal defect and vasoregulatory asthenia. *Acta Med Scandinavica*, 163:185-193, 1959.
39. HUANG HY, REDMOND DE, SYNDER DR: Loss of fear following bilateral lesions of the locus coeruleus in the monkey. *Neuroscience Abstr*. 2:573, 1976.
40. JONES M, MELLERSH V: Comparison of exercise response in anxiety states and normal controls. *Psychosom Med*, 8:180-187, 1946.
41. JONES M, SCARISBRICK R: The effect of exercise on soldiers with neurocirculatory asthenia. *Psychosomatic Med*, 8:188-194, 1946.
42. KELLY D, MITCHELL-HEGGS N, SHERMAN D: Anxiety and the effects of sodium lactate assessed clinically and physiologically. *Brit J Psychiat*, 119:129-141, 1971.
43. KLEIN DF: Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacologia*, 5:397-408, 1964.
44. KLEIN DF: The pathophysiology of panic anxiety. *J Clin Psychiatry*, 52(suppl 2):10-11, 1991.
45. KLEIN DF: Anxiety reconceptualized. En: Klein DF, Rabkin JG (Eds): *Anxiety: New Research and Changing Concepts*. Raven Press, págs. 235-264, New York, 1981.
46. KNOTT V, CHAUDRY R, LAPIERRE Y: Panic induced by sodium lactate: electrophysiological correlates. *Prog Neuropsychopharmacol*, 5:511-514, 1981.
47. LADER M, MATHEUS A: Physiological changes during spontaneous panic attacks. *J Psychosom Res*, 14:377-381, 1970.
48. LAPIERRE YD, KNOTT VS, GRAY R: Psychophysiological correlates of sodium lactate. *Psychopharmacol Bull*, 20:5057, 1984.
49. LIEBOWITZ MR, EVER AJ, GORMAN JM, DILLON D, APPLEBY IL, LEVY G, ANDERSON S, LEVITT M, PAUJ M, DAVIS SO, KLEIN DF: Lactate provocation of panic attacks: I. Clinical and behavioral findings. *Arch Gen Psychiat*, 41:746-770, 1984.
50. LIEBOWITZ MR, GORMAN JM, FYER AJ: Possible mechanisms for lactate's induction of panic. *Am J Psychiatry*, 143:495-502, 1985.
51. LIEBOWITZ MR, FYER AJ, MCGRATH P, KLEIN DF: Clonidine treatment of panic disorders. *Psychopharmacol Bull*, 17:122-123, 1981.
52. LIEBOWITZ MR, GORMAN JM, FYER AJ, LEVITT M, DILLON D, LEVY G, APPLEBY IL, ANDERSON S, PAUJ M, DAVIS SO, KLEIN DF: Lactate provocation of panic attacks. II; biochemical and physiological findings. *Arch Gen Psychiatry*, 42:709-719, 1985.
53. LINDY DC, WALSH BT, GORMAN JM, ROOSE SP, GLADIS M, DEVLIN MJ, GLASSMAN AH: Lactate infusions in patients with bulimia. *Psychiatry Res*, 26:287-292, 1988.
54. LINKO E: Lactic acid response to muscular exercise neurocirculatory and asthenia. *Ann Med Int*, 39:161-176, 1950.
55. MARGRAF J, EHLERS GA, ROTH WT: Sodium lactate infusions and panic attacks: A review and critique. *Psychosom Med*, 48:23-51, 1986.
56. MCGRATH PJ, STEWART JW, LIEBOWITZ MR, MARKOWITZ JM, QUITKIN FM, KLEIN DF, GORMAN JM: Lactate provocation of panic attacks in depressed outpatients. *Psychiatry Res*, 25:41-47, 1988.
57. MCGRATH P, STEWART J, HARRISON W, QUITKIN FM, RABKIN JG: Lactate infusions in patients with depression and anxiety. *Psychopharmacol Bull*, 21:555-557, 1985.
58. MORAN MA, MUFSON EJ, MESULAM MM: Neural inputs into the temporopolar cortex of the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 256:88-103, 1987.
59. MULLANEY JA, TRIPPETT CJ: Alcohol dependence and phobias, clinical description and relevance. *Brit J Psychiatry*, 135:565-573, 1979.
60. NESSE RM, CAMERON OG, CURTIS GC, MCCANN DS, HUBER-SMITH MJ: Adrenergic function in patients with panic anxiety. *Arch Gen Psychiatry*, 41:771-776, 1984.
61. NOYES R, CLANCY J, HOENK PR, SLYMEN DJ: The prognosis of anxiety neurosis. *Arch Gen Psychiatry*, 37(2): 173-178, 1980.
62. ORTIZ A, RAINEY JM, FROHMAN CE, PHOL R, YERAGANI VK: Effects of imipramine on lactate-induced panic anxiety. En: Shagass C y colaboradores (eds). *Biological Psychiatry*. Elsevier Publishing, págs. 636-638, Nueva York, 1985.
63. PAPP LA, COPLAN J, GORMAN JM: Neurobiology of anxiety. En: Tasman A, Riba M (eds). *Review of Psychiatry* Vol. 11. American Psychiatric Press Inc, págs. 306, Londres, 1992.
64. PITTS FN, ALLEN RE: Biochemical introduction anxiety. I. En: Fann I, Karacan I, Porkorny AD, Williams RI (eds). *Phenomenology and Treatment of Anxiety*. Spectrum Publications, págs. 125-140, Nueva York, 1979.
65. PITTS FN, MCCLURE JN: Lactate metabolism in anxiety neurosis. *N Engl J Med*, 277:1329-1336, 1967.
66. RAINEY JM, FROHMAN CE, FREEDMAN RR, POHL RB, ETTEDEGUI E, WILLIAMS M.: Specificity of lactate infusion as a model of anxiety. *Psychopharmacol Bull*, 20:45-49, 1984.
67. RAPPE R, MATTICK R, MURRELL E: Cognitive mediation in the affective component of spontaneous panic attacks. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 17:243-253, 1986.
68. READ DJC: A Clinical method for assessing the ventilatory response to CO₂. *Aust Ann Med*, 26:20-32, 1967.
69. REDMOND DE: New and old evidence for the involvement of brain norepinephrine system in anxiety. En: Fann WE, Karacan I, Pokorny AD, Williams R. (eds). *Phenomenology and Treatment of Anxiety*. Spectrum Publications, págs. 153-208, Nueva York, 1979.
70. REIMAN EM, RACHLE ME, BUTLER FK, HERSCOVITCH P, ROBINS E: A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature*, 310:638-635, 1984.
71. REIMAN EM, RACHINE ME, ROBINS E, BUTLER FK, HERSCOVITCH P, FOX P, PERLMUTTER J: The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *Am J Psychiatry*, 143:469-477, 1986.
72. REIMAN EM, RACHLE ME, ROBINS E, MINTUN MA, FUSSELMAN MJ, FOX PT, PRICE JL, HACKMAN KA: Neuroanatomical correlates of a lactate-induced anxiety attack. *Arch Gen Psychiatry*, 46:493-500, 1989.
73. RIFKIN A, KLEIN DF, DILLON D, LEVITT M: Blockade by imipramine or desipramine of panic induced by sodium lactate. *Am J Psychiatry*, 138:676-677, 1981.
74. SIMS A, PRIOR P: Arteriosclerosis related deaths in severe neurosis. *Compr Psychiatry*, 23:181-185, 1982.
75. SPIELBERGER CD, GORSUCH RL, LUSHENE RE: *State-Trait-Anxiety Inventory*. Palo Alto Consulting Psychologists Press, Palo Alto, Cal, 1970.
76. STEIN BS: Panic disorder and medical illness. *Psychosomatics*, 27:833-838, 1986.
77. STEWART RS, DEVOUS D SR, RUSH AJ, LANE L, BONTE FJ: Cerebral blood flow changes during sodium-lactate-induced panic attacks. *Am J Psychiatry*, 145:442-449, 1988.
78. TAYLOR CB, SHEIKH J, AGRAS WS, ROTH WT, MARGRAF J, EHLERS A, MADDOCK RJ, GOSSARD D: Ambulatory heart rate changes in patients with panic attacks. *Am J Psychiatry*, 143:478-481, 1986.
79. UHDE TW, BOULENGER JP, ROY-BYRNE PP, GERACI MF, VITTONI BJ, POST RM: Longitudinal course of panic disorder: clinical and biological considerations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 9:30-31, 1985.

80. VAN DEN HOUT MA, VAN DER MOLEN GM, GRIEZ E: Reduction of CO₂-induced anxiety in patients with panic attacks after repeated CO₂ exposure. *Am J Psychiatry*, 20:87-95, 1987.
81. WEISSMAN MM, MERKANGAS KR: The epidemiology of anxiety and panic disorders: An update. *J Clin Psychiatry*, 47(6)(suppl):11-18, 1986.
82. WHITWAM JG, DOFFIN J, TRISCOTT A: stimulation of the peripheral chemoreceptors with sodium bicarbonate. *Br J Anesth*, 48:853-857, 1976.
83. YERAGANI VK, PHOL R, BALON R, RAINEY JM, BERCCHOU R, ORTIZ A: Sodium lactate infusions after treatment with tricyclic antidepressants: Behavioral and Physiological Findings. *Biol Psychiatry*, 24:767-774, 1988.
84. YERAGANI VK, RAINEY JM, PHOL R, BALON R, BERCCHOU RB, JOLLY S, LYCAKI H: Preinfusion anxiety and laboratory-induced panic attacks in panic disorder patients. *J Clin Psychiatry*, 49:302-306, 1988.