

Disturbo di Panico e Stagionalità: ipotesi di una sottotipizzazione del disturbo sulla base del suo andamento stagionale

Panic Disorder and Seasonality: hypothesis of subtyping the disorder on the basis of its seasonal course

L. PALAZZO
R. CLEMENTE
G. BERSANI

III Clinica Psichiatrica, Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, Università di Roma «La Sapienza»

Key words

Panic Disorder • Seasonality • Seasonal Affective Disorder • Biological Rhythms

Correspondence: Dr. Giuseppe Bersani, viale dell'Università 30, 00100 Roma, Italy
Tel. +39 06 49914591
Fax +39 06 4454765
E-mail: bersani@uniroma1.it

Summary

Objective

In the literature there are many studies about the important influence of chronobiological and seasonal factors on the onset and on the course of some psychiatric disorders, like the Seasonal Affective Disorder. On the basis of these knowledges, the aim of this study was to provide an overview on the data existing at the moment about the presence of a seasonal course also in the Panic Disorder.

Methods

We provide a narrative review of the publishing researches on this topic. Moreover, we investigated the possible etiopathological factors involved on the Panic Disorder seasonality.

Results

Actually, reviewing the studies presents in the literature, we have found that the existing data about the seasonality in the Panic Disorder are contrasting. In fact, many authors reported a major severity of symptomatology and an higher frequency of onset and relapses of Panic Disorder in the spring-summer season but, on the other hand, there are emerging data about the existence of a subtype of Panic Disorder characterized by a higher frequency of onset and relapses and a major severity of symptomatology of the disorder in the autumn-winter season. So it isn't possible, at the moment, to identify an univocal and specific seasonal course in the Panic Disorder; it seems rather possible to isolate two clinical subtypes of the disorder: the «summer subtype» (Tab. I) and the «winter» one (Tab. II), characterized by higher frequency and major severity of symptomatology respectively during the summer and during the winter. On the basis of the very frequent co-diagnosis with Seasonal Affective Disorder among the patients with the «winter subtype» of Panic Disorder, as reported in many studies, it's reasonable also to suppose that this subtype actually represents a variant of the Seasonal Affective Disorder (Fig. 1). This hypothesis was confirmed by data reported in a case-report about positive effects of the ligh-therapy on one patient affected by «winter» Panic Disorder.

Conclusions

On the basis of the results of this study, it's possible to hypothesize the existence of two subtypes of Panic Disorder, distinguished by a different seasonal course. It is probably that different biological and environmental factors play a role in the etiopathogenesis and in the course of such subtypes; the «summer» subtype, for example, could underlie an abnormal sensitivity to the light, while the «winter» one could be related to the same factors involved in the Seasonal Affective Disorder. Any way, further studies are needed to confirm the eventual presence of such clinical subtypes. Particularly, it could be interesting to investigate the presence of specific differences, in sociodemographic, clinical and biological characteristics of patients, able to discriminate between the «winter» and the «summer» subtype. Finally, such informations could have important clinical and therapeutic implications, such as the use of light-therapy in the treatment of the «winter subtype» of Panic Disorder.

Stagionalità in psichiatria

Nella storia della medicina, da Ippocrate in poi, è sempre stata data una grande importanza all'influenza che i ritmi biologici possono avere sia in una varietà di condizioni mediche generali (disturbi neurologici, ritardo mentale, sindrome da morte improvvisa del neonato, ecc.) che nella psicopatologia di diversi disturbi psichiatrici. Già nel IV secolo a.C., Posidonio scriveva, riguardo ai disturbi affettivi, che «la melanconia insorge in autunno, la mania in estate»¹. Tuttavia, mentre ancora nel XIX secolo «l'influenza solare» sull'esordio e la ricorrenza dei disturbi psichici viene ampiamente valorizzata, la psichiatria moderna ha trascurato per decenni il legame esistente tra variabili climatico-ambientali e disturbi psichiatrici. Solo recentemente si è di nuovo acceso l'interesse a riguardo. In particolare, in letteratura è possibile individuare due principali filoni di ricerca: da una parte, alcuni studi indagano i potenziali effetti che la stagione di nascita potrebbe esercitare sulla successiva insorgenza di alcuni disturbi psichiatrici (ampiamente indagata in tal senso è stata la Schizofrenia); dall'altra, numerosi studi supportano l'esistenza, evidenziabile in alcuni disturbi (come ad esempio in quelli affettivi), di variazioni stagionali delle manifestazioni cliniche con una sintomatologia più grave e/o più frequente in alcuni periodi dell'anno piuttosto che in altri. Fluttuazioni ritmiche nella severità dei sintomi sono state, infatti, individuate in numerosi disturbi psichiatrici: la mania, ad esempio, presenterebbe una maggior incidenza nei mesi estivi rispetto a quelli invernali; la schizofrenia, secondo alcuni Autori, mostrerebbe un certo *trend* stagionale caratterizzato da una maggior incidenza nei mesi più caldi; all'analisi dei tassi di suicidio si osserverebbe un *pattern* stagionale, caratterizzato da un primo picco primaverile ed uno secondario in autunno². Tuttavia, in tali disturbi non si è osservata una relazione con la stagionalità, tanto costante e unanimemente documentata dai diversi studi, tale da individuare una diagnosi di «disturbo stagionale» autonoma dal primario disturbo psichiatrico in causa.

È stato, invece, possibile descrivere un particolare disturbo affettivo, il *Seasonal Affective Disorder* (SAD), in cui la sintomatologia presenta una costante e precisa relazione con le stagioni tanto che la stagionalità diventa, in tale disturbo, una *conditio sine qua non* per porre diagnosi³. In realtà, nel DSM-IV⁴ il SAD non viene definito come una categoria diagnostica autonoma, bensì si fa soltanto riferimento alla possibilità di specificare se gli Episodi Depressivi Maggiori nel Disturbo Bipolare I, nel Disturbo Bipolare II e nei Disturbi Depressivi Maggiori siano ad «Andamento Stagionale».

SEASONAL AFFECTIVE DISORDER

Il SAD è stato per la prima volta definito nel 1984, come una sindrome in cui la sintomatologia depressiva insorgerebbe, in pazienti con storia di depressione maggiore o di disturbo bipolare, ricorrentemente ogni inverno per poi risolversi spontaneamente in primavera⁵; tale andamento stagionale deve verificarsi per almeno 2 anni consecutivi⁵. L'età di insorgenza è tipicamente tra i 20 e i 30 anni⁶. È stato stimato che il circa l'1-2% della popolazione generale è affetta da SAD, e che tale disturbo colpisce prevalentemente il sesso femminile⁶. Tuttavia la maggior prevalenza nel sesso femminile potrebbe essere legata a *bias* di selezione: ad un'analisi più approfondita, infatti, risulterebbe che il SAD con episodi depressivi maggiori sarebbe più frequente fra gli uomini, mentre le donne sperimenterebbero più comunemente una depressione minore con andamento stagionale⁷. Sono stati descritti due sottotipi di SAD, con ricorrenze sintomatologiche rispettivamente invernali ed estive, di cui il primo è di gran lunga il più frequente ed il più studiato. Nel SAD è possibile individuare uno specifico quadro sintomatologico caratterizzato da iperfagia (con un particolare *craving* per i carboidrati), aumento ponderale, ipersonnia, tristezza, irritabilità, anergia, rallentamento psicomotorio e alterazioni cognitive^{5,8}. È stata inoltre individuata una forma subsindromica di SAD caratterizzata da una sintomatologia simile ma di più moderata intensità, tale da non compromettere il funzionamento psicosociale del paziente⁸.

Riguardo all'eventuale relazione del SAD con altri disturbi psichiatrici, sembrerebbe presente, con una certa frequenza, una comorbidità per Disturbi d'Ansia, in particolare Disturbo d'Ansia Generalizzato, Fobia Sociale e Fobia Specifica⁹. Una sostanziale proporzione di pazienti bulimiche presenterebbe, inoltre, una sintomatologia depressiva stagionale¹⁰; alcuni dati suggeriscono che pazienti con SAD e pazienti bulimiche abbiano atteggiamenti simili nei confronti del cibo, condizionati in entrambi i disturbi da distorte percezioni della forma corporea, ma modalità opposte nell'assunzione del cibo caratterizzate da, rispettivamente, bassi ed alti punteggi dei comportamenti restrittivi. È molto interessante osservare che a seguito dell'assunzione di carboidrati venga comunemente riferita «sedazione» dai soggetti sani e, al contrario, uno stato di «attivazione» dai pazienti con SAD⁶. Frequente è, infine, la diagnosi di Disturbo Evitante di Personalità tra i pazienti affetti da SAD¹¹.

Tab. I. Aspetti clinici del Disturbo di Panico con insorgenza/peggioramento in primavera-estate. *Clinical aspects of Panic Disorder with onset/worsening during spring-summer.*

Autore	N. dei paz. con DP	Comorbidità	Strumenti diagnostici	Insorgenza/peggioramento in estate	Risultati
Lepine JP et al., ¹³ 1991	75 con o senza agorafobia Sesso: 27 maschi e 48 femmine	Nel 62,7% dei pz. in anamnesi ideazione suicidaria; nel 45,3% tentativi di suicidio (di cui il 75,8% verificatisi dopo il primo attacco di panico e l'11,9% prima) Associazione tra rischio di tentativo di suicidio e comorbidità con depressione nel 70,6% dei pze con abuso di alcool o sostanze nel 64% dei pz	<i>Schedule for affective disorders and schizophrania-lifetime version (modified for the study of anxiety disorders).</i> Indagine retrospettiva tramite intervista (mese d'insorgenza del 1° attacco di panico)	<i>Esordio:</i> maggio, giugno, luglio: 43 pz (57,3%); primavera-estate (marzo-agosto): 51 pz (68%); autunno-inverno (settembre-febbraio): 24 pz (32%) (p < 0,01). - sottogruppo senza agorafobia (N = 45): primavera-estate: 32 pz (71,1%) (p < 0,01). - sottogruppo con agorafobia N = 30: primavera-estate: 19 pz (63,3%)	- Maggior frequenza di esordio in estate. - Assenza di differenze tra i pz ad esordio estivo e quelli ad esordio invernale riguardo alle caratteristiche socio-demografiche e alla comorbidità con agorafobia, fobia sociale, disturbo ossessivo-compulsivo, abuso di alcool o sostanze. - Maggior rischio di ideazione suicidaria (70,6% vs. 45,8%) e di tentativo di suicidio (56,9% vs. 20%) nel gruppo con esordio in primavera-estate rispetto al gruppo con esordio in autunno-inverno, anche in assenza di un episodio depressivo maggiore in anamnesi.
Cameron OG 1989 ¹²	22 con o senza agorafobia		Indagine retrospettiva tramite questionario (mese d'esordio, presenza di eventuali fluttuazioni stagionali nella gravità dei sintomi)	<i>Esordio:</i> 3 pz su 22 in inverno. <i>Peggioramento dei sintomi:</i> 9 pz su 22 in inverno.	- Minor ricorrenza dell'insorgenza e del peggioramento dei sintomi durante l'inverno. Tuttavia, non è stata riscontrata una predominanza dell'esordio o di una maggior gravità dei sintomi in estate rispetto all'autunno e alla primavera.
Lelliot P, et al., ¹⁴ 1989	57 pz di cui 52 con agorafobia. <i>Età all'intervista:</i> 41 anni (range, da 19 a 61). <i>Età d'esordio:</i> 26 anni (range, da 8 a 50). Sesso: 45 su 57 (79%) erano donne.	Nel mese precedente il 1° attacco di panico i pz lamentavano: nel 25% sintomi depressivi, nel 21% sintomi ansiosi; nell'8% sia sintomi depressivi che ansiosi	Indagine retrospettiva tramite intervista (giorno, ora e luogo del 1° attacco)	<i>Esordio:</i> predominante nel semestre primavera-estate (marzo-agosto) (p < 0,05); predominante durante il giorno (6-18; 76%) piuttosto che di notte (20%) (p < 0,001); più frequente in presenza di luce (88%) piuttosto che al buio (12%); nella maggior parte dei casi era caldo (53%) piuttosto che mite (16%) o freddo (31%). Nel 92% dei casi i pz si trovavano fuori casa	- Maggior frequenza del primo attacco di panico durante il periodo caldo piuttosto che durante l'inverno e durante le ore diurne piuttosto che durante quelle serali o notturne.

Nota: 56 pz su 57 sono stati in grado di ricordare il loro 1° attacco. Il ricordo veniva descritto da tutti come estremamente vivido («come se fosse ieri»).

Tab. II. Aspetti clinici del Disturbo di Panico con insorgenza/peggioramento in autunno-inverno. *Clinical aspects of Panic Disorder with onset/worsening during fall-winter.*

Autore	N. dei pazienti con DP	Comorbidità	Strumenti diagnostici	Insorgenza/peggioramento in inverno	Risultati
Marriot et al., 1994 ¹⁸	133 pz con DP Età: 38,4 ± 10,4 Sesso: il 79% erano femmine Durata: DP da almeno 2 anni	SAD nel 30,01% dei pz S-SAD nel 18% dei pz	Versione modificata della SPAQ (Rosenthal et al., 1987) da cui è stato calcolato il <i>Global Seasonality Score</i> (GSS) a cui sono stati aggiunti 2 items: 1) quando avvengono gli attacchi? 2) L'ansia cambia durante le stagioni?	Sulla base del punteggio GSS ottenuto, alcuni pz rispondevano ai criteri per il SAD (N = 40; 30,01%) o il S-SAD (<i>subsyndromal</i> SAD) (N = 24; 18%). <i>Aumento dell'ansia</i> : picco durante l'inverno e picco minore durante l'estate. Questa distribuzione non mostrava differenze statisticamente significative tra i gruppi (SAD, s-SAD, non SAD). <i>Frequenza attacchi di panico</i> : i pz con SAD riferivano una frequenza maggiore degli attacchi di panico in inverno nel 35% dei casi, in estate nel 20%, in nessuna stagione nel 28%, e in entrambe le stagioni nel 18%. La stagionalità è meno pronunciata nel gruppo S-SAD: 29% inverno, 13% estate, 50% in nessuna stagione, 8% in entrambe. DP con attacchi esclusivamente durante i mesi invernali e con remissione spontanea in primavera: andamento contestuale alla sintomatologia del SAD	Il punteggio GSS nei pz con DP è risultato più alto rispetto alla popolazione generale: nel complesso circa il 50% dei pz soffriva di disturbi stagionali (SAD o S-SAD). – Andamento stagionale bimodale: pz con SAD o S-SAD mostravano una maggior insorgenza e una maggior gravità del DP in inverno; i pz non SAD mostravano un andamento stagionale del DP meno pronunciato, pur presentando con maggior frequenza un picco nei mesi estivi
Halle et al., 1993 ¹⁹	38 pz con SAD Sesso: 10 maschi e 28 femmine Età: 33,4 ± 7,6 Tra questi 38 pz, in 9 (23,7%) era presente anche DP, con o senza agorafobia. Sesso dei pz con DP: 4 femmine (14,3%) e 5 maschi (50%). Età dei pz con DP: 35,1 ± 10,4	Pz con SAD senza DP (n = 29): 5 (17,2%); storia di mania-ipomania; 8 (27,6%); storia di abuso di alcool o droga; 25 (86,2%); depressione Pz con SAD e DP (n = 9): 3 (33,3%); storia di mania-ipomania; 3 (33,3%); storia di abuso di alcool o droga; 7 (77,8%); depressione	Sono stati seguiti i criteri diagnostici DSM-III per porre diagnosi di SAD e DP.	– Tra i pz con codiagnosi SAD-DP, gli attacchi di panico erano presenti esclusivamente in concomitanza con la sintomatologia depressiva stagionale, andando incontro a remissione spontanea in primavera – La codiagnosi SAD-DP stagionale è risultata più frequente nel sesso maschile – La diagnosi di DP tra i pz con SAD si associa ad un esordio più precoce del SAD (14,7 ± 4,5 anni vs: 20,4 ± 7,6 anni) – Il gruppo con codiagnosi DP-SAD non differiva da quello con solo SAD riguardo a bipolarità, abuso di sostanze e depressione	

Tab. II. Aspetti clinici del Disturbo di Panico con insorgenza/peggioramento in autunno-inverno. *Clinical aspects of Panic Disorder with onset/worsening during fall-winter.*

Autore	N. dei pazienti con DP	Comorbidità	Strumenti diagnostici	Insorgenza/peggioramento in inverno	Risultati
Sandyk et al., 1992	17/1 pz femmina			Attacchi di panico più frequenti e più gravi da ottobre a maggio con remissione spontanea da giugno a luglio	Il DP stagionale potrebbe essere una variante del SAD
Kanofsky et al., 1991	16/1 pz femmina Durata: 7 anni	SAD da 3 anni		Attacchi di panico erano più frequenti e severi in inverno (durante la maggior parte dell'anno circa un attacco a settimana, mentre nei mesi di dicembre e gennaio dai 3 ai 5 attacchi al giorno). Remissione spontanea simultanea in febbraio dei sintomi depressivi e della sintomatologia del DP	– Ipotesi circa l'esistenza di un sottotipo di DP stagionale, da considerarsi una variante del SAD – Possibili implicazioni terapeutiche: fototerapia
				A seguito di trattamento con fototerapia: miglioramento significativo del DP, con significativa riduzione della frequenza degli attacchi e contemporaneo miglioramento dell'umore	

Stagionalità nel Disturbo di Panico

Il fermento scientifico suscitato dall'individuazione del SAD quale categoria diagnostica autonoma, ha dato origine a emergenti studi finalizzati all'indagine degli aspetti cronobiologici non solo nei disturbi affettivi, ma anche nei disturbi d'ansia. In particolare, alcune evidenze sembrano emergere riguardo alla possibile influenza della stagionalità sull'esordio e sul decorso del Disturbo di Panico (DP). Lo scopo del presente studio è quello di indagare, attraverso una revisione della letteratura esistente, la possibilità di descrivere un andamento stagionale anche nel Disturbo di Panico (DP).

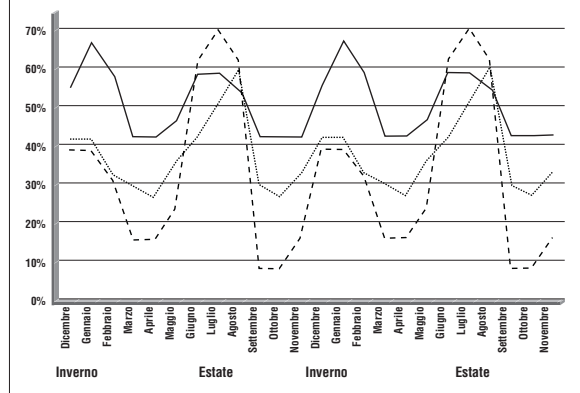
Secondo alcuni studi, il DP sembrerebbe esordire più frequentemente in primavera e in estate (da Marzo ad Agosto) piuttosto che negli altri periodi dell'anno¹²⁻¹⁴ come sinteticamente riportato in Tabella I. Tuttavia alcuni Autori, nonostante documentino una minor frequenza dell'insorgenza della sintomatologia in inverno, non riportano una prevalenza statisticamente significativa dell'insorgenza in estate rispetto alle altre stagioni dell'anno¹². Al pari di quanto avviene per il primo attacco di panico, dagli studi sopra citati sembra emergere che anche le ricadute si verificano prevalentemente nel periodo primavera-estate. Inoltre, dall'esperienza clinica di alcuni Autori, risulta che il trattamento del DP, efficace fino ai mesi di Aprile-Maggio, porta spesso a risultati minori e insoddisfacenti durante i mesi estivi¹⁵.

Come è possibile desumere confrontando la Tabella I con la Tabella II, non esiste una concordanza in letteratura circa la prevalenza del DP durante la stagione estiva.

Esistono, infatti, dati a favore dell'esistenza di un sottogruppo di pazienti con DP caratterizzati da una riacutizzazione sintomatologica nei mesi invernali, e da un relativo benessere durante gli altri mesi dell'anno (Tab. II). Le prime evidenze a favore di tale sottotipo di pazienti presentano un carattere aneddotico, risultando dalla pubblicazione, nei primi anni '90, di due *case-report*. Nel lavoro di Kanofsky et al. (1991), viene descritto il caso clinico di una donna con diagnosi di disturbo di panico i cui attacchi, caratterizzati da sudorazione, brividi, sensazione di soffocamento, palpitazioni, formicolii agli arti inferiori, e paura intensa, si manifestavano più frequentemente e con maggior gravità durante i mesi invernali (Dicembre-Gennaio). La paziente soffriva anche di depressione invernale e la remissione spontanea dei sintomi depressivi in primavera coincideva con il miglioramento della sintomatologia caratteristica del DP¹⁶. In modo analogo, Sandyk et al. (1992) hanno descritto il caso di una donna con diagnosi di DP in cui gli attacchi di panico si manifestavano più frequentemente e con maggior gravità da Ottobre a Maggio, per presentare poi una remissione sponta-

nea nei mesi estivi (da Giugno a Settembre)¹⁷. Una conferma a tali esperienze cliniche è stata fornita da un più recente lavoro di Marriot et al. (1994), condotto su una popolazione di 133 pazienti con DP, suddivisi in due sottogruppi a seconda della presenza o dell'assenza di comorbidità con SAD; i risultati di tale studio hanno mostrato, nel campione in esame, un'interessante distribuzione bimodale nella frequenza degli attacchi di panico: mentre il gruppo di pazienti privi di una codiagnosi di SAD presentava un picco nei mesi estivi, il gruppo con comorbidità per SAD mostrava, al contrario, un picco nei mesi invernali (Fig. 1). In tali pazienti, in altri termini, si verificherebbe in inverno una recrudescenza degli attacchi di panico parallela all'alterazione del tono dell'umore¹⁸. Sembrerebbe emergere, dunque, l'esistenza di una possibile associazione tra DP e SAD; una percentuale significativamente elevata di pazienti con DP, inoltre, soffrirebbe di disturbo affettivo stagionale o della sua forma subsindromica¹⁸. Un'analoga associazione tra SAD e DP emerge dal lavoro di Halle et al. (1993), in cui è stata osservata, in una certa quota di pazienti affetti da SAD, l'esistenza di una sintomatologia panica limitata ai mesi autunnali e invernali, sincrona dunque alla sintomatologia di tipo affettivo, che cessava simulta-

Fig. 1. Tratta da Marriot et al. (1994)¹⁸. Andamento stagionale differenziale della frequenza di attacchi di panico nei pazienti con e senza comorbidità per SAD. Distribuzione durante ciascun mese dell'anno della maggior frequenza di attacchi nei pazienti con SAD (■, n = 40), S-SAD (●, n = 24) e senza SAD (○, n = 69). (Considerare che si tratta di uno studio condotto in Australia: i mesi Giugno-Agosto corrispondono all'inverno, i mesi Dicembre-Febrero all'estate). *Differential seasonal course of panic attack frequency in patients with and without comorbidity with SAD. Distribution during each month of the year of the highest frequency of attacks in patients with SAD (filled square, N = 40), S-SAD (filled circle, n = 24) and no SAD (open circle, n = 69). Please consider that this study was carried-out in Australia, hence, June to August correspond to winter and December to February correspond to summer.*



neamente alla remissione spontanea, primaverile, dei sintomi depressivi¹⁹.

IPOTETICI SOTTOTIPI «ESTIVO» ED «INVERNALE» DEL DISTURBO DI PANICO

Alla luce delle evidenze emerse in letteratura sembrerebbe, dunque, lecito ipotizzare la possibile esistenza, tra i pazienti con DP, di due forme cliniche, presumibilmente distinte sia per l'eziopatogenesi che per il decorso clinico: una prima forma sembrerebbe caratterizzata da acuzie sintomatologiche che si verificano prevalentemente durante la stagione estiva, mentre la seconda risulterebbe individuata da una maggior frequenza di esordio e una maggior gravità dei sintomi durante l'inverno; la quasi costante associazione clinica con il SAD di tale forma «invernale» di DP^{16 18 19} lascerebbe supporre la possibilità che essa rappresenti, in realtà, una variante del disturbo affettivo stagionale. Ad avvalorare tale ipotesi viene riportato, in uno studio, un efficace impiego della *light-therapy* in una paziente con DP ad acuzie invernali¹⁶. È stato obiettivo del presente studio tentare di evidenziare, attraverso una revisione dei dati presenti in letteratura, l'eventuale esistenza di caratteristiche differenziali socio-demografiche e cliniche in grado di discriminare i due sottogruppi in questione. Purtroppo la scarsa specificità dei dati attualmente esistenti non consente, al momento, di giungere a conclusioni definitive a riguardo. Non viene descritto, ad esempio, se i pazienti con «DP invernale» presentino una sintomatologia panica in qualche modo differente rispetto a quelli con «DP estivo». Poco indagata appare, inoltre, la possibilità che tali sottogruppi presentino differenti *pattern* di comorbidità: non sono state riscontrate differenze significative tra pazienti ad esordio estivo o invernale del panico relativamente all'eventuale associazione con Agorafobia, Fobia Sociale, Disturbo Ossessivo Compulsivo, Abuso di alcool o sostanze¹³. Nello studio di Lepine et al. (1991), invece, è emersa una maggior prevalenza di ideazione suicidaria (70,6% vs. 45,8%) e di rischio di tentativo di suicidio (56,9% vs. 20%) nel gruppo con DP ad esordio estivo¹³. Analogamente, non si osserva un differente profilo di comorbidità per depressione, disturbo bipolare e abuso di alcool o sostanze tra i pazienti affetti da SAD e quelli in cui la sindrome affettiva stagionale si accompagna ad un disturbo di panico prettamente «invernale»¹⁹. Sarebbe prezioso individuare, inoltre, una differente distribuzione di sesso nei due sottogruppi, in quanto un'eventuale prevalenza del sesso femminile tra i pazienti con DP «invernale» potrebbe supportare l'ipotesi che tale patologia possa rappresentare, in realtà, una variante del SAD (notoriamente più frequente nel sesso femminile). Tuttavia, dalle evidenze esistenti in letteratura, non appare possibile, al momento, giungere a considerazioni conclusive neanche per

quanto riguarda una caratterizzazione dei due sottogruppi rispetto al sesso: oltre ai due *single-case* sopracitati^{16 17} i quali, effettivamente, descrivevano casi clinici di donne con DP a recrudescenza invernale, nella maggior parte degli altri studi, in cui comunque è presente un *bias* di selezione dovuto alla prevalenza del sesso femminile nei campioni inizialmente studiati, non vengono ulteriormente valutate le eventuali differenze di sesso tra i sottogruppi «estivo» o «invernale»^{13 14 18}. L'unico lavoro in cui sia stata specificatamente indagata tale prevalenza è quello di Halle et al. (1993), condotto su un gruppo di 38 pazienti con SAD, di cui il 73,7% di sesso femminile, da cui è emerso che il sottogruppo di soggetti in cui la sintomatologia depressiva invernale si accompagnava ad attacchi di panico era costituito da una percentuale di pazienti maschi significativamente maggiore (55,5%)¹⁹.

Sulla base dei dati attualmente presenti, dunque, non appare possibile tracciare, per le forme «estiva» ed «invernale» del DP, specifiche caratteristiche socio-demografiche e cliniche che siano peculiari per ciascuna delle due presunte forme cliniche.

STAGIONALITÀ DI NASCITA NEL DISTURBO DI PANICO

L'interesse suscitato dall'individuazione di una relazione tra stagione di nascita e successivo sviluppo di Schizofrenia, ha dato origine a numerose indagini circa la possibilità di un'influenza della stagionalità di nascita anche in altri disturbi psichiatrici. Inserendosi in questo filone di ricerca, Castrogiovanni et al. (1999) hanno tentato di verificare tale possibilità nel DP: esaminando un campione di 843 pazienti con diagnosi di DP, hanno riscontrato una distribuzione stagionale di nascita, con un picco positivo nei mesi autunnali (Settembre-Dicembre) e uno negativo nel mese di Aprile²⁰. Non esistono, in letteratura, altri studi che abbiano esplorato la medesima relazione e, oltre a tener conto dei dati del lavoro sopracitato, non è dunque possibile trarre alcuna conclusione in materia. È tuttavia ragionevole ipotizzare che fattori legati alla stagione di nascita, primo fra tutti la durata della luce ambientale, possano esercitare una certa influenza sullo sviluppo precoce del SNC, in particolare nel periodo postnatale quando si verificano numerose modificazioni anatomico-funzionali²⁰.

Fluttuazioni circadiane nel Disturbo di Panico

Il ruolo degli aspetti cronobiologici nei disturbi psichiatrici è stato esplorato non soltanto attraverso l'indagine sul possibile andamento stagionale e circadiano degli stessi, ma anche attraverso lo studio delle possibili fluttuazioni circadiane della sintomatologia che li caratterizza.

È riportato, ad esempio, che alcuni pazienti depressi presentano una maggiore severità della sintomatologia durante la mattina^{21 22} e che in alcuni pazienti la sintomatologia ansiosa o quella mista ansioso-depressiva tende ad aumentare nella seconda parte della giornata²².

Per quanto riguarda il DP, non esistono in letteratura dati fra di loro concordanti; alcune evidenze suggeriscono che il primo attacco si verifichi prevalentemente nelle ore diurne piuttosto che in quelle serali o notturne. Nello studio di Lelliot et al. (1989) è stato osservato che nel 76% dei casi il primo attacco di panico si verificava durante il giorno (fra le 6:00 e le 18:00), così come era più frequente che i successivi attacchi venissero esperiti al mattino piuttosto che durante la sera¹⁴. Risultati analoghi sono emersi in un lavoro di Geraci et al. (1992), condotto su una popolazione di 34 pazienti con DP, in cui è stata osservata una maggior incidenza degli attacchi di panico durante la prima metà della giornata, *trend* circadiano risultato ancor più evidente tra i pazienti con storia o con codiagnosi di depressione⁶. Tuttavia esistono studi in cui la sintomatologia del disturbo di panico sembra peggiorare nella seconda parte della giornata: nello studio di Cameron et al. (1986), condotto su 63 pazienti con DP, è stata osservata una maggior gravità sintomatologica durante il tardo pomeriggio e la sera piuttosto che durante il giorno²². Curiosamente, nello studio di Kenardy et al. (1992) è stata trovata una tendenza, esaminando un campione di 151 pazienti con DP, ad una maggior frequenza degli attacchi sia durante la tarda mattinata che durante le prime ore serali²³.

Possibili fattori alla base della ricorrenza stagionale nel Disturbo di Panico

Per poter spiegare le variazioni stagionali e circadiane osservabili nella patologia psichiatrica è necessario chiamare in causa diversi fattori, nella maggior parte dei casi fra loro interagenti. I fattori fisici ambientali, mutevoli attraverso il corso delle diverse stagioni, influenzano in vario modo i processi biologici interni, la maggior parte dei quali sono altresì soggetti a variazioni circadiane e circannuali. Queste ultime sono a loro volta regolate dall'interazione di meccanismi biologici endogeni e meccanismi ambientali esogeni. Il ciclo di 24 ore giorno/notte è il principale determinante esogeno per i ritmi circadiani; in modo analogo, le fluttuazioni stagionali del fotoperiodo potrebbero rappresentare un regolatore per i ritmi circannuali. L'attività serotoninergica, che sembra presentare un *pattern* stagionale, presumibilmente in relazione ai ritmi endogeni regolati dal fotoperiodo, potrebbe rappresentare il substrato biologico delle variazioni sta-

gionali osservabili clinicamente in numerosi disturbi psichiatrici².

SECREZIONE DELLA MELATONINA E ALTERAZIONE DEI RITMI BIOLOGICI

La melatonina è da sempre stata vista come un importante regolatore dei ritmi circadiani e del ciclo sonno-veglia, essendo la secrezione di questo ormone legata al ciclo buio-luce. La produzione di melatonina è, infatti, inibita dalla luce diurna, tanto che i livelli plasmatici di tale ormone iniziano ad aumentare dopo il tramonto, mostrano un picco alle due del mattino, e un successivo rapido decremento con le prime ore del giorno. Oltre al ciclo giorno/notte, altri fattori, quali l'età del soggetto, la dieta o la stagione dell'anno sembrerebbero poter modulare la produzione di melatonina⁴. Un'alterazione del *pattern* secretorio ritmico della melatonina è stata riscontrata in vari disturbi psichiatrici, quali il SAD, il Disturbo Bipolare, la Bulimia, l'Anoressia e il Disturbo Ossessivo Compulsivo. Il SAD, ad esempio, è stato messo in relazione ad un'alterata secrezione della melatonina^{24 25} che determinerebbe, nei pazienti affetti, un alterato *timing* dei ritmi circadiani, che sembrerebbero «più elastici e meno fascici» rispetto ai controlli sani, deviando maggiormente nel corso delle 24 ore e presentando picchi in orari meno regolari²⁶. Si è ipotizzato che l'alterazione dei livelli di melatonina possa determinare un'irregolarità del *resetting* del *pace-maker* circadiano influenzando la trasmissione di due neurotrasmettitori, la serotonina e il neuropeptide Y, essenziali rispettivamente per la regolazione dell'umore e dell'appetito⁶. In effetti, un'alterata attività serotoninergica nel SAD invernale è ragionevolmente ipotizzabile da una serie di dati: una deplezione del triptofano dalla dieta, nei pazienti con SAD invernale, scatena una sintomatologia depressiva anche durante i mesi estivi²⁷. Una buona risposta alla fototerapia, inoltre, dipende dalla disponibilità della serotonina e delle catecolamine (dopamina e norepinefrina)²⁸.

Una disregolazione dei ritmi endogeni di secrezione della melatonina sembrerebbe presente anche nei pazienti affetti da DP. A dispetto di alcune evidenze in cui veniva riportata, in pazienti affetti da DP, una significativa riduzione notturna dei livelli sierici di melatonina²⁹, un più recente studio³⁰ ha mostrato, invece, in un gruppo di pazienti *drug-free* (dove dunque era possibile escludere effetti inibitori dei farmaci sulla secrezione ormonale), un significativo aumento dei livelli di melatonina nella seconda parte della notte (dalle 4 alle 7) ed un ritardo di fase di circa due ore. Tale alterazione nei livelli di melatonina potrebbe essere secondaria a disregolazioni neurotrasmettitoriali o, secondo una suggestiva ipotesi avanzata dagli Autori, potrebbe rappresentare un tentativo di ridurre la quota d'ansia (in soggetti sani, infatti, la somministrazione di melatonina sembrerebbe pro-

durre effetti sedativi)³⁰. Tuttavia, in un più recente lavoro³¹, pazienti affetti da DP non hanno mostrato alcuna differenza significativa nella concentrazione plasmatica di melatonina rispetto a soggetti sani di controllo. Il potenziale ruolo esercitato da eventuali alterazioni dei ritmi endogeni di secrezione della melatonina sulle fluttuazioni stagionali della sintomatologia panica appare di primaria importanza ed ulteriori studi saranno necessari per indagare tale relazione. Alla luce della distribuzione stagionale bimodale del DP, sarebbe di estremo interesse, inoltre, l'eventuale individuazione di differenti *pattern* di alterazione dei livelli sierici e/o della pulsatilità secretoria della melatonina quale substrato biologico delle forme «estiva» ed «invernale» del DP.

LUCE

L'indagine relativa all'influenza della stagionalità sulle variazioni cliniche dei disturbi psichiatrici non può prescindere dal considerare il ruolo primario rivestito dalla luce. Ampio spazio, infatti, è stato dato a questo fattore ambientale nello studio del SAD. La riduzione della quantità di luce giornaliera che si verifica nella stagione autunnale e invernale sembrerebbe agire, infatti, quale *trigger* per gli episodi depressivi, così come ben dimostrato dalla documentata efficacia della fototerapia in questo disturbo⁶. Esistono evidenze secondo cui nel SAD un accorciamento del fotoperiodo determinerebbe un'alterazione dei ritmi biologici attraverso un'inconsistente *resetting* del *pacemaker* circadiano⁶. I fattori eziologici alla base della ricorrenza stagionale e diurna nel DP, invece, sono tuttora motivo di studio e attualmente è solo possibile avanzare alcune ipotesi. Tra le variabili climatico-ambientali potenzialmente coinvolte nel complesso meccanismo patogenetico che sottende la stagionalità del panico, ancora la luce, come testimoniano recenti dati emersi in letteratura nonché osservazioni derivate dalla pratica clinica, sembrerebbe essere il fattore maggiormente coinvolto. È importante tener conto sia dell'esposizione alle ore di luce, sia dell'intensità luminosa.

Diverse ipotesi sono state avanzate al fine di interpretare i meccanismi attraverso cui la luce possa influenzare il decorso clinico del DP. Una possibile spiegazione può essere ricercata nell'alterata *fotosensibilità* alla luce frequentemente osservabile nei pazienti con DP. In effetti, nei soggetti affetti da DP sono di frequente riscontrati comportamenti fotofobici di vario tipo: frequente utilizzo di occhiali da sole, preferenza per luoghi ombreggiati, evitamento dell'esposizione al sole e dei soggiorni al mare^{14 32 33}. A conferma di tali dati, alcuni lavori sperimentali hanno evidenziato come, in pazienti affetti da DP, l'esposizione alla luce fluorescente pulsante induca un aumento della quota ansiosa e faciliti la comparsa di sintomi prodromici³⁴ e come stimoli visivi risultino

più potenti di stimoli non visivi nell'indurre la presentazione di sintomi come la derealizzazione e la depersonalizzazione³⁵. Riguardo alla maggior prevalenza di condotte fotofobiche nei pazienti con DP, risulta interessante un recente lavoro di Morana et al. (2001)³⁶ che, valutando i punteggi ottenuti ad un Questionario di Valutazione della Fotosensibilità (Q.V.F.) da campioni di pazienti con DP e con Disturbo Bipolare, ha mostrato come il gruppo con DP ottenesse valori significativamente più bassi per la «Fotofilia» e più elevati per la «Fotofobia». Risultati speculari erano ottenuti dai pazienti affetti da disturbo bipolare. In effetti, numerose evidenze suggeriscono un ruolo attivante della luce sul versante timico, con maggior prevalenza degli episodi maniacali durante i mesi più soleggiati dell'anno^{37 38}. In modo analogo, si potrebbe ipotizzare che, a seguito dell'esposizione a stimoli luminosi, si verifici nei pazienti con DP un'attivazione della sfera neurovegetativa che faciliterebbe l'insorgenza degli attacchi di panico; quasi istintivamente, quale meccanismo di difesa, i soggetti affetti da DP adotterebbero condotte di evitamento della luce.

Al momento, mancano evidenze chiare circa i meccanismi che potrebbero essere sottesi a tale ipersensibilità alla luce; tuttavia, alcune ipotesi possono essere avanzate. In primo luogo, i pazienti affetti da DP potrebbero presentare una primitiva alterazione retinica che spiegherebbe le loro abnormi risposte biologiche e comportamentali a stimoli luminosi normalmente ben tollerati dalla popolazione generale. Tale ipotesi trova supporto nell'osservazione sperimentale di una sottile variazione della fotosensibilità retinica, valutata tramite elettroretinografia, in un sottogruppo di pazienti con DP³⁹.

Tra gli ulteriori meccanismi che potrebbero essere sottesi all'alterata sensibilità alla luce dei pazienti con DP, si potrebbe supporre l'esistenza di una disfunzione della ghiandola pineale o di una primitiva alterazione dei sistemi neurotrasmettitoriali serotoninergico o dopaminergico, che presentano uno specifico ritmo annuale correlato al fotoperiodo⁴⁰.

FORME «ESTIVA» E «INVERNALE» DEL DISTURBO DI PANICO

Le considerazioni sopra riportate circa il ruolo della luce nella cronobiologia del DP, spiegherebbero, in parte, la ricorrenza e la maggior gravità sintomatologica riscontrata, da alcuni studi, durante il periodo estivo. Nel tentativo d'interpretare il DP «estivo», non si può d'altro lato tralasciare il ruolo rivestito da altri fattori, più precisamente di tipo situazionale: è da considerare che il clima estivo spinge a trascorrere più tempo fuori casa, in luoghi pubblici, e ciò potrebbe aumentare le probabilità di imbattersi in situazioni agorafobiche e di sperimentare attacchi di panico. Inoltre, d'estate, più frequentemente rispetto agli

altri periodi dell'anno, si affrontano viaggi e partenze che comportano eventi di separazione e risultano, quindi, fattori potenzialmente ansiogeni. È poi da considerare che il caldo, oltre ad aumentare la sudorazione di per sé, potrebbe, inoltre, aumentare l'intollerabilità alla stessa e ai concomitanti fenomeni autonomici, rendendo il soggetto maggiormente ansioso in luoghi caldi, pubblici e affollati¹⁴. È noto inoltre che un maggior tasso di umidità ambientale possa facilitare l'insorgenza di una sensazione soggettiva di soffocamento (Klein, 1993), che nei pazienti con DP sembra essere già di per sé più facilmente scatenabile. Il DP, infatti, secondo alcuni Autori, sembrerebbe sotteso da un'aumentata sensibilità del sistema centrale di allarme per il soffocamento (Klein, 1993)⁴¹.

In contrasto, il DP «invernale» potrebbe riconoscere un'origine principalmente biologica, così come avviene per il SAD⁴²⁻⁴⁴. Un'instabilità dei ritmi circadiani e circannuali, così come sopra più ampiamente discussa, potrebbe essere, infatti, alla base di entrambe i disturbi¹⁷. Si potrebbe, dunque, ipotizzare un'eziologia comune tra SAD e il sottotipo «invernale» di DP. In tal caso il DP si manifesterebbe come conseguenza di un sottostante SAD, che slatentizzerebbe la sintomatologia panica; tale ipotesi spiegherebbe i dati esistenti in letteratura circa l'esistenza di pazienti nei quali gli attacchi di panico si manifesterebbero esclusivamente durante i mesi invernali, nel contesto della sintomatologia depressiva.

Un'altra possibile spiegazione alla base dell'associazione riscontrata tra SAD e la forma «invernale» di DP potrebbe essere estrapolata dalla suggestiva ipotesi di Marriot et al. (1994): nei pazienti agorafobici, durante l'inverno, a causa delle cattive condizioni climatiche, si accentuerebbero dei comportamenti già di per sé caratteristici di questi pazienti: l'evitamento di luoghi pubblici e la maggior permanenza nelle proprie abitazioni. Ciò potrebbe esacerbare o comunque slatentizzare la tipica sintomatologia del SAD, il cui innesco sarebbe rappresentato dalla conseguente riduzione dell'esposizione alla luce; tale sintomatologia depressiva comporterebbe, a sua volta, un'ulteriore compromissione funzionale del paziente, con maggiori livelli d'ansia e con il definitivo instaurarsi di un circolo vizioso ed autoalimentantesi¹⁸. Tale ipotesi sembrerebbe suggerire un'origine della sintomatologia depressiva stagionale secondaria al DP «invernale».

Per meglio stabilire il tipo di relazione intercorrente tra SAD e DP «invernale», sarebbe utile indagare l'eventuale esistenza di differenze cliniche tra i pazienti affetti da SAD «semplice» e quelli in cui i sintomi affettivi si associano ad una sintomatologia panica. Al momento, i dati riportati in letteratura non forniscono dati chiari circa l'esistenza di eventuali caratteristiche cliniche differenziali che possano discrimi-

nare i due sottogruppi in questione ed ulteriori studi saranno necessari in materia.

Possibile impiego della fototerapia nel Disturbo di Panico

L'efficace utilizzo della *light-therapy* nel SAD è ormai documentato in molti studi, tanto da essere considerato dalle linee guida la prima scelta terapeutica in questi pazienti.

La fototerapia, convenzionalmente, consiste nell'esposizione a luce visibile di intensità pari ad almeno 2.500 lux a livello degli occhi (l'intensità luminosa nelle abitazioni è in genere di 100 lux, o meno, e quella negli uffici di 300-500 lux circa; nei luoghi aperti, invece, essa oscilla dai 2.000 ai 10.000 lux a seconda di latitudine, stagione, ora del giorno e condizioni meteorologiche). L'effetto della fototerapia sembra essere esclusivamente mediato dall'apparato visivo e non dalla pelle, nonostante questo assunto sia ancora da verificare. I migliori regimi di trattamento utilizzano l'esposizione a una fonte luminosa artificiale di 2.500 lux. Una meta-analisi di *trials* controllati condotti su 332 pazienti con SAD ha rivelato che un trattamento della durata di una settimana, con luce di intensità pari a 2.500 lux somministrata, per due ore al giorno, attraverso una *light-box*, portava ad un miglioramento della sintomatologia nel 67% dei pazienti con depressione lieve e nel 40% di quelli con depressione moderata o grave. Intensità di luce più elevate (fino a 10.000 lux) ed esposizioni più brevi (circa 30 minuti) hanno ugualmente prodotto soddisfacenti risultati. In alcuni gruppi si è assistito ad un miglioramento dell'80% dei pazienti. Generalmente una risposta all'esposizione giornaliera è osservabile in 1-2 settimane⁴⁵. È interessante notare che i risultati conseguenti alla fototerapia sono significativamente superiori nei pazienti con SAD rispetto ai pazienti con depressione maggiore non stagionale⁴⁶. Sembra che la comorbidità con disturbi d'ansia si associ ad una miglior risposta clinica alla *light therapy*, mentre la comorbidità con un disturbo di personalità compromette i possibili benefici di tale trattamento⁶. Gli effetti collaterali comprendono stanchezza visiva e cefalea, effetti in realtà molto comuni (ognuno sperimentato da circa il 19% dei pazienti), ma tuttavia ben tollerabili e transitori^{47 48}.

Data l'evidenza esistente in letteratura di una possibile forma «invernale» di DP, ipotetica variante di SAD^{16 17}, si potrebbe ipotizzare, in tali pazienti, una possibile risposta positiva alla fototerapia. In effetti, esistono evidenze, anche se numericamente scarse, a favore di un significativo miglioramento della sintomatologia del DP «invernale», a seguito dell'impiego di *light therapy*¹⁷.

Conclusioni

Dal presente lavoro di revisione emerge come sia possibile individuare anche nel Disturbo di Panico un andamento stagionale. Sia per l'esiguità degli studi a riguardo, sia per i relativi dati fra loro contrastanti, non è tuttavia possibile giungere ad una precisa identificazione di un univoco e specifico profilo stagionale in questo disturbo. I dati attuali lasciano, piuttosto, intravedere la possibile esistenza di due forme di DP, una «estiva» ed una «invernale». Quest'ultima, suggestivamente, potrebbe rappresentare, come già esposto, una variante di SAD.

Ulteriori studi sono auspicabili, non solo per supportare l'esistenza, già in parte documentata, di una stagionalità nel DP, ma anche per confermare l'eventuale suddivisione del DP stagionale in due sottotipi clinici. A tal proposito sarebbero preziosi, inoltre, studi

in cui vengano specificatamente indagate possibili caratteristiche, biologiche, socio-demografiche e cliniche, in grado di differenziare le supposte forme «estiva» e «invernale» del DP.

Alla luce delle acquisizioni finora raggiunte, sarebbe utile, infine, nella pratica clinica, non limitarsi all'esclusiva diagnosi di DP, bensì indagare anche le eventuali variazioni stagionali della sintomatologia panico-sa e/o della sua severità. Tali informazioni potrebbero, infatti, condurre all'identificazione di sottogruppi distinti di pazienti con DP, rispettivamente, «estivo» ed «invernale», i quali potrebbero potenzialmente rispondere a trattamenti farmacologici differenziali. Inoltre, qualora ulteriori studi sperimentali confermassero su più ampia scala l'effettiva efficacia della fototerapia nei pazienti con DP ad acuzie invernali, si delineerebbe l'interessante possibilità di un impiego clinico di tale trattamento nella forma «invernale» del DP.

Bibliografia

- 1 Roccataglia G. *A History of Ancient Psychiatry*. New York: Greenwood Press 1986.
- 2 Fossey E, Shapiro CM. *Seasonality in psychiatry. A review*. Can J Psychiatry 1992;37:299-308.
- 3 Blehar MC, Rosenthal NE. *Seasonal affective disorders and phototherapy*. Arch Gen Psychiatry 1989;46:469-74.
- 4 American Psychiatric Association. *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali*. Milano: Masson 1994.
- 5 Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewey AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. *Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy*. Arch Gen Psychiatry 1984;41:72-80.
- 6 Partonen T, Lonnqvist J. *Seasonal affective disorder*. Lancet 1998;352:1369-74.
- 7 Blazer DG, Kessler RC, Swartz MS. *Epidemiology of recurrent major and minor depression with a seasonality pattern: the National Comorbidity Survey*. Br J Psychiatry 1998;172:164-7.
- 8 Wehr TA, Rosenthal NE. *Seasonality and affective illness*. Am J Psychiatry 1989;146:829-39.
- 9 Levitt AJ, Joffe RT, Brecher D, MacDonald C. *Anxiety disorders and anxiety symptoms on a clinical sample of seasonal and non-seasonal depressives*. J Affect Disord 1993;28:39-44.
- 10 Lam RW, Solyom L, Tompkins A. *Seasonal mood symptoms in bulimia nervosa and seasonal affective disorders*. Compr Psychiatry 1991;32:552-8.
- 11 Reichborn-Kjennerud T, Lingjaerde O, Dahl AA. *Personality disorders in patients with winter depression*. Acta Psychiatr Scand 1994;90:413-9.
- 12 Cameron OG. *Frequency of panic disorder in summer*. Am J Psychiatry 1989;146:123.
- 13 Lepine JP, Chignon JM, Teherani M. *Suicidal behavior and onset of panic disorder*. Arch Gen Psychiatry 1991;48:668-9.
- 14 Lelliot P, Marks I, McNamee G, To-Tobena A. *Onset of panic disorder with agoraphobia*. Arch Gen Psychiatry 1989;46:1000-4.
- 15 Castrogiovanni P, Pacchierotti C. *Ritmi biologici e disturbo di panico*. Psichiatria e Psicoterapia 2003;22(Suppl):20-4.
- 16 Kanofsky JD, Sandyk R, Kaplan S, Yaryura-Tobias JA. *Seasonal Panic disorder responsive to light therapy*. Lancet 1991;337:1103-4.
- 17 Sandyk R, Dann LC. *Seasonal panic disorder: a possible variant of seasonal affective disorder*. Int J Neurosci 1992;62:263-7.
- 18 Marriot PF, Greenwood KM, Armstrong SM. *Seasonality in panic disorder*. J Affect Disord 1994;31:75-80.
- 19 Halle MT, Dilsaver SC. *Comorbid Panic Disorder in patients with winter depression*. Am J Psychiatry 1993;150:1108-10.
- 20 Castrogiovanni P, Iapichino S, Pacchierotti C, Pieraccini F. *Season of birth in panic disorder*. Neuropsychobiology 1999;40:177-82.
- 21 Wehr TA, Goodwin FK. *Circadian Rhythms in Psychiatry*. Pacific Grove, Calif: Boxwood Press 1983.
- 22 Cameron OG, Lee MA, Kotun J. *Circadian symptom fluctuations in people with anxiety disorders*. J Affect Disord 1986;11:213-8.
- 23 Kenardy J, Fried L, Kraemer HC, Taylor CB. *Psychological precursors of panic attacks*. Br J Psychiatry 1992;160:668-73.
- 24 Checkley SA, Murphy DGM, Abbas M, Marks M, Winton F, Palazidou E, et al. *Melatonin rhythms in seasonal affective disorders*. Br J Psychiatry 1993;163:332-7.
- 25 Thompson C, Stinson D, Smith A. *Seasonal affective disorder and season-dependent abnormalities of melatonin suppression by light*. Lancet 1990;336:703-6.
- 26 Teicher MH, Glod CA, Magnus E, Harper D, Benson G, Krueger K, et al. *Circadian rest-activity disturbances in seasonal affective disorders*. Arch Gen Psychiatry 1997;54:124-30.
- 27 Neumeister A, Praschak-Rieder N, Hesselmann B, Vitouch O, Rauh M, Barocka A, et al. *Effects of tryptophan depletion in fully remitted patients with seasonal affective disorder during summer*. Psychol Med 1998;28:257-64.
- 28 Neumeister A, Turner EH, Matthews JR, Postolache TT,

- Barnett RL, Rauh M, et al. *Effects of tryptophan depletion vs. catecholamine depletion in patients with seasonal affective disorder in remission with light therapy*. Arch Gen Psychiatry 1998;55:524-30.
- ²⁹ McIntyre IM. *The pineal hormone melatonin in panic disorder*. J Affect Disord 1987;12:203-6.
- ³⁰ McIntyre IM. *Plasma concentrations of melatonin in panic disorder*. J Affect Disord 1990;147:462-4.
- ³¹ Bandelow B, Sengos G, Wedeking D, Huether G, Pilz J, Broocks A, et al. *Urinary excretion of cortisol, norepinephrine, testosterone, and melatonin in panic disorder*. Pharmacopsychiatry 1997;30:113-7.
- ³² Blazer DG, Kessler RC, Swartz MS. *Epidemiology of recurrent major and minor depression with a seasonality pattern: the National Comorbidity Survey*. Br J Psychiatry 1998;172:164-7.
- ³³ Checkley SA, Murphy DGM, Abbas M. *Melatonin rhythms in seasonal affective disorders*. Br J Psychiatry 1993;163:332-7.
- ³⁴ Watts FN, Wilkins AJ. *The role of provocative visual stimuli in agoraphobia*. Psychol Med 1989;19:878-85.
- ³⁵ Hazel J, Wilkins AJ. *A contribution of fluorescent lighting to agoraphobia*. Psychol Med 1990;20:591-6.
- ³⁶ Morana F, Iapichino S, Pacchierotti C, Bossini L, Castrogiovanni P. *Sensibilità alla luce: confronto fra disturbo bipolare e disturbo di panico*. Giornale Italiano di Psicopatologia 2001;7:372-7.
- ³⁷ Carney PA. *Influence of climate on the prevalence of mania*. Br J Psychiatry 1988;152.
- ³⁸ Myers DH, Davies P. *The seasonal incidence of mania and its relationship to climatic variables*. Psychosom Med 1978;8.
- ³⁹ Catrogiovanni P, Pieraccini F, Iapichino S, Pacchierotti C, Bossini L, Truglia E, et al. *Electroretinogram b-wave amplitude in Panic Disorder*. CNS Spectrums 2001;6:210-3.
- ⁴⁰ Iapichino S, Pacchierotti C, Bossini L, Pieraccini F, Malpassi C, Natale B, et al. *Valutazione della fotosensibilità nel Disturbo di Panico: possibile coinvolgimento del sistema dopaminergico*. Studi di Psichiatria, Il Pensiero Scientifico Editore 1999;1:17-23.
- ⁴¹ Perugi G, Toni C, Musetti L, Petracca A, Cassano GB. *Disturbo di panico e agorafobia*. In: Pancheri P, (a cura di). *Trattato Italiano di Psichiatria*. Masson 2002.
- ⁴² Lacoste V, Wirz-Justice A. *Seasonal variation in normal subjects: An up-date of variables current in depression research*. In: Rosenthal NE, Blehar MC, eds. *Seasonal Affective Disorders and Phototherapy*. New York: Guilford 1989, pp. 167-229.
- ⁴³ Lewy AJ, Sack RL, Miller LS, Hoban TM. *Antidepressant and circadian phase shifting effects of light*. Science 1987;235:352-4.
- ⁴⁴ Rosenthal NE, Sack DA, Skwerer RG, Jacobsen FM, Wher TA. *Phototherapy for seasonal affective disorder*. In: Rosenthal NE, Blehar MC, eds. *Seasonal Affective Disorders and Phototherapy*. New York: Guilford 1989, pp. 273-294.
- ⁴⁵ Terman M, Terman JS, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Rafferty B. *Light therapy for seasonal affective disorder: a review on efficacy*. Neuropsychopharmacology 1989;2:1-22.
- ⁴⁶ Thalen B-E, Kjellman BF, Morkrid L, Wibom R, Wetterberg L. *Light treatment in seasonal and nonseasonal depression*. Acta Psychiatr Scand 1995;91:352-60.
- ⁴⁷ Kogan AO, Guilford PM. *Side effects of short term 10000-lux light therapy*. Am J Psychiatry 1998;155:293-4.
- ⁴⁸ Labbate LA, Lafer B, Thibault A, Sachs GS. *Side effects induced by bright light treatment for seasonal affective disorder*. J Clin Psychiatry 1994;55:189-91.