

Gli effetti della sensibilità all'ansia e dell'amplificazione somatosensoriale sull'ansia indotta tramite CO₂ al 35% in fumatori astinenti

The effects of anxiety sensitivity and somatosensory amplification on 35% carbon dioxide induced anxiety in abstinent smokers

Giulia Aldi, Francesca Ferraro, Giuly Bertoli, Fiammetta Cosci

Riassunto

Introduzione. Crescenti evidenze empiriche suggeriscono che i fumatori con alta sensibilità all'ansia interpretano in modo catastrofico le sensazioni fisiche esperite durante l'astinenza da nicotina, andando incontro ad un'augmentata vulnerabilità al panico. Tuttavia, in letteratura l'interpretazione catastrofica non è stata misurata. Abbiamo perciò valutato gli effetti della sensibilità all'ansia e dell'amplificazione somatosensoriale, proxy dell'interpretazione catastrofica, sulla risposta ad un test d'induzione del panico in fumatori astinenti o sottoposti ad un trattamento sostitutivo alla nicotina.

Materiali e metodi. È stato utilizzato un disegno placebo-controllo in doppio cieco. Ventisei fumatori, astinenti dal fumo da 12 ore e sottoposti ad un placebo o ad un trattamento sostitutivo con nicotina, hanno completato un test d'induzione del panico con anidride carbonica (CO₂) al 35%. Sono state valutate l'astinenza da nicotina, la sensibilità all'ansia, l'amplificazione somatosensoriale, alcune variabili fisiologiche (es. frequenza cardiaca, pressione arteriosa) e psicologiche (es. ansia soggettiva e oggettiva, paura, disagio).

Risultati. La sinergia tra alti livelli di sintomi astinenziali (NWS) ed elevata sensibilità all'ansia (AS) modera la risposta di paura al test misurata tramite la Visual Analogue Scale for Fear (alti NWS e alta AS > bassi NWS and bassa AS, $p = 0.010$; alti NWS e alta AS > alti NWS e bassa AS, $p < 0.012$; alti NWS e alta AS > bassi NWS e alta AS, $p = 0.079$). Al contrario, non è stato verificato un effetto moderatore di sintomi astinenziali e amplificazione somatosensoriale sulla risposta al test.

Conclusioni. Alti livelli di sensibilità all'ansia, accompagnati da intensi sintomi astinenziali, possono aumentare il rischio di panico nei fumatori.

Parole chiave: fumo di sigaretta, panico, astinenza da nicotina, sensibilità all'ansia, amplificazione somatosensoriale.

Summary

Introduction. A growing body of evidence suggests that smokers high in anxiety sensitivity may misinterpret their physical sensations during nicotine withdrawal, becoming more vulnerable to panic. However, catastrophic misinterpretation has not been measured in the published studies. We evaluated the effects of anxiety sensitivity and somatosensory amplification, as a proxy of catastrophic misinterpretation, on a panic-like response to a challenge in smokers under nicotine abstinence and in smokers under nicotine replacement treatment.

Materials and methods. A placebo-controlled, double-blind design was used. Twenty-six smokers were asked to refrain from smoking for 12 hours while wearing a placebo or a nicotine patch. Thereafter, they underwent the 35% carbon dioxide (CO₂) challenge. Nicotine withdrawal symptoms, anxiety sensitivity, and somatosensory amplification, as well as physiological (i.e., heart rate, blood pressure) and psychological (i.e., subjective and objective anxiety, fear, discomfort) variables were assessed.

Results. The synergy between high levels of nicotine withdrawal symptoms (NWS) and high anxiety sensitivity (AS) moderates the fear response to the challenge assessed via the Visual Analogue Scale for Fear (high NWS and high AS > low NWS and low AS, $p = 0.010$; high NWS and high AS > high NWS and low AS, $p < 0.012$; high NWS and high AS > low NWS and high AS, $p = 0.079$). On the contrary, a moderation between nicotine withdrawal and somatosensory amplification was not verified.

Conclusions. high levels of anxiety sensitivity, together with intense withdrawal symptoms, can increase the risk of panic in smokers.

Keywords: cigarette smoking, panic, nicotine withdrawal, anxiety sensitivity, somatosensory amplification.

Introduzione

In letteratura, è nota la comorbilità tra dipendenza da nicotina e panico [1, 2]. Infatti, una crescente eviden-

za empirica suggerisce che gli individui con attacchi di panico (AP) o disturbo di panico (DP) sono più probabilmente fumatori rispetto a coloro che soffrono di al-

Giulia Aldi, Francesca Ferraro, Giuly Bertoli, Fiammetta Cosci (fiammetta.cosci@unifi.it),
Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze, Firenze

tri disturbi psichiatrici o che non hanno una malattia mentale [3, 4]. Ad oggi, la maggioranza della letteratura supporta l'ipotesi secondo cui il fumo di sigaretta favorisce il panico [1, 5, 6]; per quanto riguarda, invece, i meccanismi patogenetici implicati in questa relazione il dibattito è ancora aperto.

Secondo le teorie più recenti, l'astinenza da nicotina potrebbe giocare un ruolo decisivo nello spiegare come mai il fumo aumenti la vulnerabilità al panico [7, 8, 9]. Nello studio di Abrams e colleghi [10], i fumatori che avevano riportato maggiori sintomi astinenziali alla valutazione pre-test presentavano una maggiore risposta ansiosa al test di induzione del panico con anidride carbonica (CO₂) rispetto ai soggetti con bassi livelli di sintomi astinenziali. È stato dunque suggerito che il fumo di sigaretta possa modificare l'espressione del panico aumentando le sensazioni corporee che fanno paura, in particolare durante i periodi di astinenza in cui si sviluppano sintomi fisici spiacevoli [10,11].

Una problematica presentata da questo filone di letteratura riguarda la misurazione dell'interpretazione catastrofica delle sensazioni fisiche. Molti studi, infatti, si sono limitati ad inferire tale tendenza a partire dalla presenza di elevati sintomi ansiosi in risposta ad un test di induzione del panico [9, 10]. Altri si sono invece focalizzati sul costrutto della sensibilità all'ansia (AS) e sulla sua relazione con il panico e l'astinenza da nicotina.

La sensibilità all'ansia è una caratteristica cognitiva e consiste nella paura delle conseguenze negative dei sintomi ansiosi. Secondo alcuni studi, essa potrebbe essere un fattore predisponente allo sviluppo di problemi associati al panico [12, 13] e potrebbe essere in grado di esacerbare i sintomi astinenziali in soggetti dipendenti dalla nicotina [14], riducendo la probabilità di cessazione del fumo [15].

Sulla base di queste evidenze è stato suggerito che i fumatori con alta AS, rispetto ai fumatori con bassa AS, tendano ad interpretare i sintomi dell'astinenza da nicotina come disturbanti, spiacevoli e pericolosi per la propria salute. Tale tendenza potrebbe aumentare la vulnerabilità al panico [16]: un soggetto che vive le comuni sensazioni fisiche come pericolose per la sua salute può incorrere in uno stato di preoccupazione ed ansia continuo e pervasivo, diventando potenzialmente più suscettibile a sviluppare il panico.

Un costrutto utile per misurare l'interpretazione catastrofica delle sensazioni fisiche può essere l'amplificazione somatosensoriale (SSA), cioè la tendenza a percepire e a vivere l'attivazione vegetativa in modo spiacevole, esagerato e distorto. Per il momento sono pochi gli studi che hanno analizzato la relazione tra panico e SSA [17] e non ci risultano studi in merito ad una possibile associazione tra SSA e fumo di sigaretta.

A partire da queste considerazioni, l'obiettivo della presente ricerca è stato verificare se l'astinenza da nicotina favorisce la comparsa di sintomi panico-simili, indotti con la somministrazione di CO₂ al 35%, in un campione di fumatori. Sono stati, inoltre, misurati i livelli di sen-

sibilità all'ansia (AS) ed amplificazione somatosensoriale (SSA) nell'ipotesi che l'interpretazione catastrofica delle sensazioni fisiche possa avere un ruolo determinante, in sinergia con la condizione di astinenza, nella patogenesi del panico.

Materiali e metodi

Partecipanti

Hanno partecipato allo studio fumatori che al momento della somministrazione consumavano almeno 10 sigarette al giorno da almeno un anno, con un'età compresa tra i 18 ed i 65 anni.

Sono stati esclusi dalla ricerca i soggetti con un parente di primo grado avente diagnosi attuale o pregressa di disturbo di panico ed i soggetti con una diagnosi di patologia psichiatrica di Asse I secondo la classificazione del DSM IV-TR [18], ad eccezione della dipendenza da nicotina. Sono stati altresì esclusi coloro che assumevano quotidianamente psicofarmaci, che stavano effettuando una psicoterapia, che presentavano malattie cardiopolmonari, gastrointestinali o dermatologiche, i soggetti ipertesi ed i soggetti in gravidanza o allattamento.

Strumenti

Gli strumenti utilizzati per la ricerca sono riportati di seguito:

- Fagerström test for Nicotine Dependence (FTND) [20]. Si tratta di un questionario autosomministrato, creato per valutare gli aspetti fisiologici e comportamentali della dipendenza da nicotina. Il FTND contiene quattro domande a risposta multipla e due a risposta dicotomica (sì-no); il formato di risposta prevede un punteggio che va da 0 a 3 per le domande a risposta multipla e da 0 a 1 per quelle a risposta dicotomica;
- Smoker Complaint Scale (SCS) [21]. È una scala autosomministrata che misura i sintomi dell'astinenza acuta da nicotina. Si compone di 20 item con formato di risposta su scala Likert a 7 punti (da 1 = per niente a 7 = assolutamente sì);
- Positive Affect Negative Affect Schedule (PANAS) [22]. È uno strumento autosomministrato che misura l'affettività positiva e negativa. È composto da 20 item valutabili su una scala Likert a 5 punti (da 1= quasi mai/mai a 5= quasi sempre/sempre);
- State Trait Anxiety Inventory for state anxiety (STAI-Y) [23]. È uno strumento finalizzato alla misurazione dell'ansia presente al momento della rilevazione, definita come ansia di stato. È composto da 20 item valutabili su una scala Likert a 4 punti (da 1= per nulla a 4= moltissimo);
- Anxiety Sensitivity Index (ASI) [24]. È un questionario autosomministrato formato da 16 item valutabili su una scala Likert a 5 punti (da 1= per niente a 5= moltissimo) che misura la sensibilità all'ansia. Lo strumento si compone di tre sottoscale: la preoccupazione riguardo alle sensazioni fisiche, la preoccupazione riguardo ai

sintomi cognitivi dell'ansia e alle loro conseguenze e la preoccupazione in merito alle conseguenze sociali dei sintomi ansiosi;

- Somatosensory Amplification Scale (SSAS) [25]. È una scala autosomministrata composta da 10 item valutabili su scala Likert a 5 punti (da 0= mai a 4= sempre) che misura il costrutto dell'amplificazione somatosensoriale;
- Visual Analogue Scale of Anxiety (VAAS), Visual Analogue Scale for Fear (VAS-F), Visual Analogue Scale for Discomfort (VAS-D). Sono scale analogiche che misurano rispettivamente il livello di ansia soggettiva, paura, disagio valutabile su una linea continua che va da 0 (per niente) a 100 (moltissimo);
- Panic Symptom List (PSL). Consiste in una lista in cui sono riportati i 13 sintomi cardinali dell'attacco di panico secondo la classificazione del DSM IV-TR [18], ciascun sintomo è valutabile su una scala Likert a 5 punti, da 0 (per niente) a 4 (estremo).

Procedura

Lo studio è stato condotto con disegno sperimentale placebo-controllo in doppio cieco. Per ogni fumatore la procedura si è articolata in due appuntamenti condotti presso il Dipartimento di Scienze della Salute (Sezione di Psicologia e Psichiatria) di Firenze. Il consenso informato allo studio, approvato dal Comitato Etico, è stato letto e firmato da ogni soggetto arruolato nell'esperimento.

Primo appuntamento: sono stati effettuati uno screening iniziale e una successiva valutazione basale. Nella fase di screening sono stati indagati lo stato generale di salute del soggetto, l'eventuale uso di farmaci e la presenza di patologie organiche. La Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) [19] è stata somministrata per escludere la presenza di patologie psichiatriche di Asse I. Alla valutazione basale sono stati somministrati l'FTND, SCS, PANAS, STAI-Y, ASI, SSAS, VAAS, VAS-F, VAS-D, PSL. Sono stati inoltre misurati la pressione arteriosa, la frequenza respiratoria e cardiaca e il monossido di carbonio dell'aria espirata, il cui punteggio doveva risultare pari o superiore a 10 parti per milione (ppm) per confermare l'effettivo status di fumatore.

Successivamente ad ogni soggetto è stato consegnato un cerotto, che poteva essere un placebo oppure un cerotto contenente nicotina alla dose di 21 mg/24 ore. Coloro che hanno ricevuto il cerotto con nicotina sono stati assegnati al gruppo di soggetti non in astinenza (condizione NRT), mentre chi ha ricevuto il cerotto placebo è stato assegnato al gruppo di soggetti in astinenza. I soggetti dei due gruppi sono stati appaiati per età, sesso e livello di dipendenza da nicotina (FTND).

Secondo appuntamento: sono state effettuate una fase di pre-test, una di test e una di post-test. I soggetti si sono presentati all'appuntamento 12 ore dopo aver fumato l'ultima sigaretta ed applicato il cerotto assegnato. Durante la fase di pre-test sono stati somministrati i seguenti test: SCS, PANAS, STAI-Y, ASI, SSAS, VAAS, VAS-F, VAS-D, PSL.

Sono stati nuovamente misurati il CO dell'aria espirata (per valutare l'effettiva astinenza dal fumo), la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca e respiratoria. È stato quindi eseguito il test di induzione del panico mediante una singola inalazione di CO₂ al 35% [26].

Nella fase di post-test sono state somministrate: VAAS, VAS-F, VAS-D e PSL. Infine, sono state misurate la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta sulla base dei seguenti step.

1) Analisi descrittiva preliminare. Sono state calcolate le frequenze delle variabili dicotomiche, nominali e ordinali (sesso, stato civile, tipologia d'impiego, livello di istruzione) e la media e la deviazione standard delle variabili continue, quali l'età, il numero di sigarette fumate/die, il numero di anni di fumo e i punteggi delle scale.

2) Analisi inferenziale. È stata condotta l'analisi inferenziale per valutare se i soggetti astinenti dal fumo presentavano maggiori sintomi ansiosi dopo essersi sottoposti al test.

Le variabili indipendenti e dipendenti prese in considerazione sono state, rispettivamente, la condizione di astinenza o non astinenza del fumatore (placebo vs NRT) e la risposta ansiosa al test. Quest'ultima è stata valutata tramite il calcolo del delta (punteggio al post-test meno punteggio al pre-test) di VAAS, VAS-F, VAS-D, PSL, frequenza cardiaca e pressione arteriosa massima e minima.

Per valutare le differenze tra i due campioni inerenti le variabili continue a distribuzione normale è stato utilizzato il t-test per campioni indipendenti, mentre per le rating scale è stato utilizzato il test di Mann-Whitney.

3) ANCOVA e analisi post-hoc. Per verificare la moderazione della risposta ansiosa al test da parte di SCS (valutazione pre-test) e ASI o SSAS (valutazione basale) sono state condotte un'analisi mediante ANCOVA e un'analisi post-hoc in cui sono state assunte varianze uguali secondo Sheffè.

Utilizzando come cut-off la mediana del punteggio di ciascuna scala, il campione è stato suddiviso nei seguenti gruppi: gruppo 0 = soggetti con bassa ASI e bassa SCS; gruppo 1 = soggetti con bassa ASI e alta SCS; gruppo 2 = soggetti con alta ASI e bassa SCS; gruppo 3 = soggetti con alta ASI e alta SCS.

La stessa procedura è stata eseguita con i punteggi dicotomizzati di SSAS e SCS, ottenendo i seguenti gruppi: gruppo A = soggetti con bassa SSAS e bassa SCS; gruppo B = soggetti con bassa SSAS e alta SCS; gruppo C = soggetti con alta SSAS e bassa SCS; gruppo D = soggetti con alta SSAS e alta SCS.

L'ANCOVA è stata corretta per l'effetto della condizione di astinenza o di non astinenza (placebo vs NRT), dell'affettività negativa (PANAS) e del punteggio della scala presa in considerazione come variabile dipendente ottenuto alla valutazione pre-test.

I risultati sono stati considerati significativi per valori di p inferiore o uguale a 0,05.

Risultati

Il campione è composto da 13 coppie di fumatori per un totale di 26 soggetti (53,8% femmine e 46,2% maschi). L'età media del campione è risultata di $24,31 \pm 5,06$ anni.

Il livello di dipendenza da nicotina (FTND) è risultato medio-basso, con un punteggio medio di $2,38 \pm 1,04$ nel gruppo che ha ricevuto il trattamento sostitutivo con nicotina (condizione NRT) e di $2,62 \pm 1,39$ nel gruppo con cerotto placebo. Tra le due condizioni non emergono differenze statisticamente significative nel livello d'istruzione e nel tipo d'occupazione, nel livello di dipendenza da nicotina, nel numero di sigarette fumate/die e nel numero di anni di fumo (dati non mostrati).

Alla valutazione basale non si osservano differenze nei parametri psicologici e fisiologici eccetto che per il punteggio totale dell'ASI ($p < 0,05$) e per quello relativo alla sottoscala ASI Social Concerns ($p < 0,01$): il gruppo che ha ricevuto NRT ha presentato punteggi più elevati rispetto ai soggetti con placebo (tabella 1).

Alla valutazione pre-test si riscontra una differenza statisticamente significativa nella sottoscala ASI Social Concerns ($p < 0,05$), i cui punteggi medi sono risultati più elevati nel gruppo con NRT rispetto al gruppo con placebo (tabella 1).

Alla valutazione post-test non emergono differenze statisticamente significative tra le due condizioni (dati non mostrati).

Inoltre, fumatori astinenti e fumatori non astinenti non si differenziano in termini di risposta (VAAS, VAS-F, VAS-D, PSL, frequenza cardiaca, pressione arteriosa) elicitata dal test di induzione dell'ansia (dati non mostrati).

Abbiamo quindi verificato se ASI o SSAS potessero moderare l'effetto dei sintomi astinenziali sulla risposta al test di induzione. L'ipotesi moderazionale viene confermata solo per la variabile dipendente VAS-F: si osserva un effetto significativo di ASI x SCS, che all'analisi post hoc si traduce in una maggiore risposta di paura (VAS-F) nel gruppo

3 rispetto al gruppo 0 ($p < 0,01$) e rispetto al gruppo 1 ($p < 0,05$) (tabella 2). Non viene, invece, confermata l'ipotesi moderazionale per la amplificazione somatosensoriale (SSAS) (dati non mostrati).

Discussione e conclusioni

L'obiettivo di questa ricerca consisteva nel verificare se l'astinenza da nicotina, da sola o in sinergia con alti livelli di sensibilità all'ansia o di amplificazione somatosensoriale, favorisse la comparsa di sintomi panico-simili indotti con la somministrazione di CO_2 in un campione di fumatori.

Sulla base dei risultati descritti possiamo affermare che l'ipotesi di ricerca non è stata confermata. Infatti per quanto riguarda la risposta al test di induzione del panico, non sono emerse differenze statisticamente significative tra i fumatori in astinenza ed i fumatori in condizione NRT.

L'ipotesi di una moderazione della risposta panico-simile da parte dei sintomi astinenziali e della sensibilità all'ansia appare verificata. Infatti, la presenza di intensi sintomi astinenziali in associazione con alti livelli di AS aumenta la risposta di paura al test di induzione del panico. Questo dato, pur necessitando di ulteriori chiarimenti, potrebbe avere alcune importanti implicazioni cliniche. Possiamo infatti ipotizzare che i fumatori con alta AS si configurino come una categoria di soggetti a rischio di sviluppare il panico. Potrebbe quindi essere utile misurare il livello di AS nei fumatori che entrano in contatto con figure professionali sanitarie.

Infine, l'ipotesi di una sinergia tra amplificazione somatosensoriale e sintomi astinenziali non è stata verificata. Trattandosi dell'unico studio, a nostra conoscenza, che ha testato questa ipotesi, ulteriori indagini sono auspicabili.

La presente ricerca pur presentando dei risultati interessanti sia dal punto di vista scientifico che clinico, presenta tuttavia alcuni limiti.

Il campione risulta costituito da un numero esiguo di fumatori, in prevalenza giovani-adulti e con una breve storia di tabagismo. Il numero minimo di soggetti per ciascuna condizione (NRT versus Placebo), attraverso il calcolo del potere statistico, dovrebbe essere infatti di 36 fumatori.

Inoltre, sebbene la letteratura consideri 10 sigarette/die il cut-off oltre il quale è possibile includere un soggetto come fumatore in studi di laboratorio analoghi al presente [11], è possibile ipotizzare che il basso numero di sigarette fumate e, conseguentemente, il livello medio-basso di dipendenza da nicotina presentato, possano aver influito sui risultati. Inoltre, sebbene il criterio di inclusione scelto per l'età fosse rappresentato da un range compreso fra 18 e 65 anni, l'età media del campione reclutato è risultata di circa 24 anni. Si tratta quindi di un campione di giovani-adulti che, essendo solitamente fumatori con una breve storia di tabagismo

Tabella 1. Confronto dei punteggi al basale ed al pre-test tra il gruppo con placebo ed il gruppo con nicotina. Test di Mann-Whitney per campioni indipendenti.

	Placebo	NRT	
Basale	Media \pm DS	Media \pm DS	p
ASI	26,38 \pm 5,347	31,15 \pm 5,640	0,045
ASI – Preoccupazione sintomi fisici	13,85 \pm 3,848	15,77 \pm 4,206	0,269
ASI – Preoccupazione sintomi cognitivi	4,54 \pm 0,967	5,08 \pm 1,188	0,151
ASI – Preoccupazione conseguenze sociali	8,23 \pm 2,006	10,31 \pm 1,974	0,010
Pre-test			
ASI	25,08 \pm 5,766	27,77 \pm 4,658	0,149
ASI – Preoccupazione sintomi fisici	12,77 \pm 4,729	12,85 \pm 3,913	0,897
ASI – Preoccupazione sintomi cognitivi	4,54 \pm 0,967	5,31 \pm 1,653	0,188
ASI – Preoccupazione conseguenze sociali	7,77 \pm 2,127	9,62 \pm 1,895	0,029

Anxiety Sensitivity Index (ASI).

mo, potrebbe non essere rappresentativo della popolazione generale adulta.

Dobbiamo poi considerare che il periodo di astinenza notturna di 12 ore a cui sono stati sottoposti i soggetti può risultare, soprattutto per chi ha un livello di dipendenza da nicotina medio-basso, un periodo breve. Infine, l'astinenza dal fumo notturna e diurna hanno caratter-

istiche diverse in quanto la prima presumibilmente non ha o ha pochi stimoli condizionati comportamentali o ambientali che possono elicitare il desiderio di fumare e per questo influenzare in modo diverso la risposta al test proposto.

La ricerca, per questo, è ancora in corso ed i presenti risultati sono frutto di un'analisi preliminare. ■

Tabella 2. Differenze inter-gruppi (ANCOVA) e confronti post-hoc (Test di Sheffè) per i fattori ASI e SCS.

	F						Confronto
	Cerotto (P vs NRT)	AN basale	VAAS pre-test	ASI basale	SCS pre-test	ASI x SCS	
VAS-F	0,007	6,116	0,463	10,056	1,730	4,739	0= 1= 2 3 > 0 (p = 0,010), 1 (p = 0,012), 2 (p = 0,079).

VAS-F: Visual Analogue Scale for Fear; P: placebo; NRT: Trattamento Sostitutivo con Nicotina; AN: Affettività Negativa; VAAS: Visual Analogue Scale of Anxiety; ASI: Anxiety Sensitivity Index; SCS: Smoker Complaint Scale.

Disclosure: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.

Fonti di finanziamento: la Prof.ssa Fiammetta Cosci ha ricevuto un premio dalla casa farmaceutica Pfizer, nell'ambito del Global Research Awards for Nicotine Dependence (GRAND). La Dott.ssa Giuly Bertoli è titolare di un assegno di ricerca parzialmente finanziato dal sopracitato GRAND.

BIBLIOGRAFIA

- Cosci F, Knuts IJ, Abrams K, Griez EJ, Schruers KR. Cigarette smoking and panic: a critical review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2010; 71(5): 606-615.
- Zvolensky MJ, Schmidt NB, Stewart SH. Panic disorder and smoking. *Clinical Psychology Science and Practice*, 2003; 10(1): 29-51.
- Goodwin R, Hamilton SP. Cigarette smoking and panic: the role of neuroticism. *American Journal of Psychiatry*, 2002; 159(7): 1208-1213.
- Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *Journal of the American Medical Association*, 2000; 284: 2606-2610.
- Bernstein A, Zvolensky MJ, Schmidt NB, Sachs-Ericsson N. Developmental course(s) of lifetime cigarette use and panic attack comorbidity: An equifinal phenomenon. *Behavior Modification*, 2007; 31: 117-135.
- Knuts IJ, Cosci F, Esquivel G, Goossens L, van Duinen M, Bareman M, et al. Cigarette smoking and 35% CO₂ induced panic in panic disorder patients. *Journal of Affective Disorders*, 2010; 124(1-2): 215-8.
- Abrams K, Zvolensky MJ, Dorflinger L, Galatis A, Blank M, Eissenberg T. Fear reactivity to bodily sensations among heavy smokers and nonsmokers. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 2008; 16(3): 230-239.
- Brelaud A, Buchhalter A, Evans S, Eissenberg T. Evaluating acute effects of potential reduced-exposure products for smokers clinical laboratory methodology. *Nicotine & Tobacco Research*, 2002; 4(2): S131-S140.
- Leyro TM, Zvolensky MJ. The Interaction of Nicotine Withdrawal and Panic Disorder in the Prediction of Panic-Relevant Responding to a Biological Challenge. *Psychology of Addictive Behaviors*, 2013; 27(1): 90-101.
- Abrams K, Leger K, Schlosser L, Merrill A, Bresslour M, Jalan A. Nicotine Withdrawal Exacerbates Fear Reactivity to CO₂-Induced Bodily Sensations Among Smokers. *Nicotine & Tobacco Research*, 2011; 13(11): 1052-1058.
- Zvolensky MJ, Feldner MT, Leen-Feldner EW, Gibson LE, Abrams K, Gregor K. Acute nicotine withdrawal symptoms and anxious responding to bodily sensations: a test of incremental predictive validity among young adult regular smokers. *Behaviour Research and Therapy*, 2005; 43(12): 1683-700.
- Schmidt NB, Zvolensky MJ, Maner JK. Anxiety sensitivity: Prospective prediction of panic attacks and Axis I pathology. *Journal of Psychiatric Research*, 2006; 40: 691-699.
- Telch MJ, Harrington PJ, Smiths JAJ, Power MB. Unexpected arousal, anxiety sensitivity, and their interaction on CO₂-induced panic: Further evidence for the context-sensitivity vulnerability model. *Journal of Anxiety Disorders*, 2011; 25(5): 645-53.
- Zvolensky MJ, Baker KM, Leen-Feldner EW, Bonn-Miller MO, Feldner MT, Brown RA. Anxiety sensitivity: Association with intensity of retrospectively-rated smoking-related withdrawal symptoms and motivation to quit. *Cognitive Behaviour Therapy*, 2004; 33: 114-125.
- Brown RA, Kahler CW, Zvolensky MJ, Lejuez CW, Ramsey SE. Anxiety sensitivity: Relationship to negative affect smoking and smoking cessation in smokers with past major depressive disorder. *Addictive Behaviors*, 2001; 26(6): 887-899.
- Zvolensky MJ, Bernstein A. Cigarette smoking and panic psychopathology. *Current Directions in Psychological Sciences*, 2005; 14(6): 301-305.
- De Berardis D, Campanella D, Gambi F, La Rovere R, Sepede G, Core L. Alexithymia, Fear of Bodily Sensations, and Somatosensory Amplification in Young Outpatients With Panic Disorder. *Psychosomatics*, 2007; 48(3): 239-246.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition, Text revision (DSM IV-TR)*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 2000.
- Sheenan DV, Lecrubier Y, Shenaan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1998; 59(20): 22-33.
- Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström test for nicotine dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction*, 1991; 86: 1119-1127.
- Schneider NG, Jarvik ME. Time course of smoking withdrawal symptoms as a function of nicotine replacement. *Psychopharmacology*, 1984; 82(1-2): 143-153.
- Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 1988; 54(6): 1063-1070.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.
- Reiss S, Peterson RA. *Anxiety sensitivity index*. Worthington, OH: International Diagnostic Systems, 1987.
- Barsky AJ, Wyshak G, Klerman GL. The somatosensory amplification scale and its relationship to hypochondriasis. *Journal of Psychiatric Research*, 1990; 24(4): 323-334.
- Verburg K, Perna G, Griez E. A case study on the 35% CO₂ challenge. In: Griez E, Faravelli C, Nutt DJ, Zohar J. *Anxiety Disorders. An introduction to clinical management and research*. John Wiley & sons, Chichester, 2001.
- Zvolensky MJ, Schmidt N, Antony M, McCabe R, Forsyth J, Feldner M, et al. Evaluating the role of panic disorder in emotional sensitivity processes involved with smoking. *Journal of Anxiety Disorders*, 2005; 19: 673-686.
- Vujanovic AA, Marshall-Berenz EC, Beckham JC, Bernstein A, Zvolensky MJ. Post-traumatic stress symptoms and cigarette deprivation in the prediction of anxious responding among trauma-exposed smokers: a laboratory test. *Nicotine & Tobacco Research*, 2010; 12(11): 1080-1088.