

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ PSİKİYATRİ
ANABİLİM DALI

**PANİK BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA
CO₂ İNHALASYONU İLE PANİK ATAĞI
SIRASINDA, SEREBRAL KAN AKIMININ SPECT
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. DENİZ ÖZBAY**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. B. ELİF ONUR**

İZMİR-2009

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ PSİKİYATRİ
ANABİLİM DALI

**PANİK BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA CO₂
İNHALASYONU İLE PANİK ATAĞI SIRASINDA,
SEREBRAL KAN AKIMININ SPECT İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. DENİZ ÖZBAY**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. B. ELİF ONUR**

Bu araştırma DEÜ Tıp Fakültesi Rektörlük Bilimsel Araştırmalar Proje Destek
Fonu tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no:</u>
TABLO LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	ii
KISALTMALAR	iii
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi

BİRİNCİ BÖLÜM

1.1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
------------------------	---

İKİNCİ BÖLÜM

2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.2.ETYOLOJİ.....	4
2.2.1. Genetik Etkenler.....	4
2.2.2.Nörokimya.....	5
2.3.NÖROANATOMİ.....	8
2.4.SOLUNUMSAL KURAM.....	9
2.5.PANİK BOZUKLUĞUNDA CO ₂ AŞIRI DUYARLILIĞI.....	10
2.6.PANİK BOZUKLUĞU ALT TIPLERİ.....	11
2.7.BEYİN GÖRÜNTÜLEME.....	12
2.7.1.Yapısal Manyetik Rezonans Görüntüleme (yMRG).....	12
2.7.2.İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme (iMRG).....	14
2.7.3.Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS).....	15
2.7.4.Difüzyon Tensor Manyetik Rezonans Görüntüleme (dfMRG).....	16
2.7.5.Pozitron Emisyon Tomografisi (PET).....	17
2.7.6. Single Pozitron Emisyon Tomografi (SPECT).....	19

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	21
3.1.GÖNÜLLÜLERİN SAYISI VE NİTELİĞİ.....	21
3.2.ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA VE ARAŞTIRMA DIŞI KALAMA KRİTELERİ.....	22
3.2.1 Araştırmaya Dahil Olma Ölçütleri.....	22
3.2.2. Araştırma Dışı Kalma Ölçütleri.....	22
3.3.ARAŞTIRMADA KULLANILAN ÖLÇEKLER	
3.3.1 Sosyodemografik Veri Formu.....	23
3.3.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu	23
3.3.3. Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D, HDÖ).....	23
3.3.4. Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A).....	23
3.3.5. Panik Agorafobi Ölçeği (PAÖ).....	23
3.3.6. Anksiyete Duyarlılık Ölçeği (ADÖ).....	24
3.3.7. Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeği:	24
3.3.8. Akut Panik Envanteri.....	24
3.3.9. Görsel Analog Ölçek.....	24
3.4. CO ₂ UYGULAMA YÖNTEMLERİ.....	24
3.5.YAPILAN İŞLEMLER.....	25
3.6.SINGLE POZITRON EMİSYON TOMOGRAFİ (SPECT) YÖNTEMİ.....	26
3.7.İSTATİSTİK YÖNTEMLERİ.....	29

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

4. BULGULAR.....	30
4.1. PANİK BOZUKLUĞU VE SAĞLIKLI KONTROL GRUP KARŞILAŞTIRMALARI	
4.1.1. Demografik Veriler.....	30
4.1.2. Hastalık Süresi.....	30
4.1.3. İlk Değerlendirmedeki Ölçek Puanları.....	30
4.2. BAZAL BULGULARIN KARSILAŞTIRILMASI:.....	31
4.2.1. Bazal Çekim Öncesi Uygulanan Derecelendirme Ölçekleri.....	31
4.2.2.Bazal SPECT Çekimleri.....	31
4.3. CO ₂ ZORLAMASI ÖNCESİNDEKİ BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	35

4.3.1. CO ₂ Zorlama Öncesinde Vital Değerlendirme ve Ölçeklerin Karşılaştırılması.....	36
4.4. CO ₂ ZORLAMA SONRASI BULGULARININ PA+, PA- VE SAĞLIKLI KONTROL GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI.....	36
4.4.1. Zorlama Sonrası 3 Grubun Demografik Verilerinin Karşılaştırılması.....	37
4.4.2. Panik Atak Geçiren ve Geçirmeyenlerin PB Hastalarının Hastalık Sürelerinin Karşılaştırılması.....	37
4.4.3. Taşıt Tutması, Uykuda Panik Atak, Boğulma Öyküsü Açısından Üç Grubun Karşılaştırılması.....	37
4.4.4. Gruplar Arasında İlk Değerlendirme Ölçeklerinin Karşılaştırılması.....	37
4.4.5. Bazalde, Zorlama Öncesinde ve Sonrasındaki GAÖ ve APE Puanlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	38
4.4.6. CO ₂ Zorlaması Öncesinde ve Sonrasındaki Vital Bulgu Ortalamalarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması.....	41
4.4.7. Gruplar Arasında Bazal ve CO ₂ Zorlaması Sonrası SPECT Verilerinin Karşılaştırılması.....	42
4.4.7.1. Bazal SPECT.....	42
4.4.7.2. CO ₂ Zorlama Sonrası SPECT.....	44
4.5. ÜÇ GRUBUN BAZAL VE CO ₂ SONRASI SPECT VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	47
4.5.1. Panik Atak Geçiren PB'lerin Bazal ve CO ₂ Sonrası SPECT Verilerinin Karşılaştırılması.....	47
4.5.2. Panik Atak Geçirmeyen PB'lerin Bazal ve CO ₂ Sonrası SPECT Verilerinin Karşılaştırılması.....	48
4.5.3. Sağlıklı Kontrollerin Bazal ve CO ₂ Sonrası SPECT Verilerinin Karşılaştırılması.....	49

BESİNCİ BÖLÜM

5. TARTIŞMA.....	50
5.1. BAZAL SPECT DEĞERLENDİRMESİ.....	52
5.2. CO ₂ ZORLAMASI SONRASINDAKİ SPECT DEĞERLENDİRMELERİ.....	54

ALTINCI BÖLÜM

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	59
------------------------------	----

YEDİNCİ BÖLÜM

7. KAYNAKLAR.....	63
-------------------	----

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: yMRG çalışmaları

Tablo 2: Panik Bozukluğunda iMRG Çalışmaları

Tablo 3: Panik Bozukluğunda MRS Çalışmaları

Tablo 4: Panik Bozukluğunda PET Çalışmaları

Tablo 5: Panik Bozukluğunda SPECT çalışmaları

Tablo 6: Panik Bozukluğu ve Sağlıklı Kontrol Grubu Ölçek Toplam Puan Ortalamalarının Bağımsız Gruplar Arasında T-Testi İle Karşılaştırılması

Tablo 7: Bazal Çekim Öncesi Uygulanan Görsel Analog Ölçek ve Akut Panik Envanteri Toplam Puan Ortalamalarının Bağımsız Gruplar Arasında T-Testi İle Karşılaştırılması

Tablo 8: Bazal ve Zorlama Ertesi Elde Edilen SPECT Görüntülerinin Görsel Olarak Değerlendirilmelerinde Saptanan Kan Akımı Anormallikleri

Tablo 9: Bazal SPECT Görüntülerinde Belirlenen İlgili Alanlarının bBKA Bağımsız Gruplar Arasında T-Testi İle Gruplar Arasındaki Karşılaştırılması

Tablo 10: Bazal SPECT Görüntülerinde Temporal Alan ve Bazal Gangliyonların Segmental Analizle Ölçülen bBKA Bağımsız Gruplar Arasında T-Testi İle Gruplar Arasındaki Karşılaştırılması

Tablo 11: Zorlama Öncesi Vital Bulgu Değerleri Ortalamalarının Bağımsız Gruplar Arasında T-Testi ile Gruplar Arasındaki Karşılaştırılması.

Tablo 12: Zorlama Öncesi Ölçek Ortalamalarının Bağımsız Gruplar Arasında T-Testi ile Gruplar Arasındaki Karşılaştırılması

Tablo 13: Üç Grup Arasında HAMA, HAMD, PBŞÖ, PAÖ Toplam Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması.

Tablo 14: Hastaların ve Kontrollerin Toplam Görsel Analog Ölçek Puanları

Tablo 15: Bazalde, CO₂ Zorlaması Öncesinde ve Sonrasındaki Görsel Analog Ölçek ve Akut Panik Envanteri Puanlarının Gruplar Arasındaki Bonferroni Testi İle Karşılaştırmaları

Tablo 16: CO₂ Zorlaması Öncesi Gruplar Arasında Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı, Nabız, Solunum Sayısı

Tablo 17: CO₂ Zorlaması Öncesi Gruplar Arasında Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı, Nabız, Solunum Sayısının Anova ile Karşılaştırılması

Tablo 18: Bazal SPECT Görüntülerinde Belirlenen İlgili Alanlarının bBKA'nın Anova İle Üç Grup Arasında Karşılaştırılması

Tablo 19: Bazal SPECT Görüntülerinde Temporal Alan Ve Bazal Gangliyonların Segmental Analizle Ölçülen Bbka' larının Anova İle Gruplar Arasındaki Karşılaştırılması

Tablo 20: CO₂ Zorlaması Sonrasında Üç Grup Arasında Bbka'nın Karşılaştırılması

Tablo 21: CO₂ Zorlaması Sonrasında Üç Grubun Bbka'nın Tukey Testiyle Grup İçi İkili Karşılaştırılması

Tablo 22: Zorlama Sonrası SPECT Görüntülerinde Temporal Alan ve Bazal Gangliyonların Segmental Analizle Ölçülen bBKA' larının Anova İle Gruplar Arasındaki Karşılaştırılması

Tablo 23: Panik Atak Geçiren PB Hastalarının Bazal ve CO₂ Sonrası SPECT Görüntülerinde Belirlenen İlgili Alanlarının bBKA' nın Paired-Sample Test ile karşılaştırılması

Tablo 24: Panik Atak Geçirmeyen PB Hastalarının Bazal ve CO₂ Sonrası SPECT Görüntülerinde Belirlenen İlgili Alanlarının bBKA' nın Paired-Sample Test ile karşılaştırılması

Tablo 25: Sağlıklı Kontrollerin Bazal ve CO₂ Sonrası SPECT Görüntülerinde Belirlenen İlgili Alanlarının bBKA' nın Paired-Sample Test ile karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Segment analizi için cerebellum, temporal lob ve bazal ganglionlara çizilen ilgili alanları

Şekil 2: Temporal kesitler üzerinde parahippokampal gyrus (hipokampal alanıda içeren) ve gyrus temporalis lateralis alanlarına manuel olarak çizilen ilgili alanı

Şekil 3: Transvers kesitlerde sağ ve sol cerebelluma manuel olarak ilgili alanları

Şekil 4: CO₂ inhalasyonu sonrası panik atağı geçiren bir panik bozukluğu hastasının dinlenme durumunda ve zorlama sonrası SPECT görüntüleri

KISALTMALAR

PB: Panik Bozukluk

SK: Sağlıklı kontrol

CO₂: Karbondioksit

pCO₂: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

5-HT: 5-hidroksitriptofan

İ.V.: İntravenöz

SPECT: Single Pozitron Emisyon Computerize Tomografi

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

iMRG: İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopi

H-MRS: Hidrojen(Proton)– Manyetik Rezonans spektroskopi

PEPSI: Proton echo- planar spectroscopic imaging

VBM: Voksel Baz Morfometri

ROI: Region Of Interest- ilgi alanı

gBKA: Global beyin kan akımı

bBKA: Bölgesel beyin kan akımı

ASK: Anterior singulat korteks

DEÜTF: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

HDÖ, HAM-D: Hamilton Depresyon Ölçeği

HAM-A: Hamilton Anksiyete Ölçeği

PAÖ: Panik Agorafobi Ölçeği

PBSÖ: Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeği

ADÖ: Anksiyete Duyarlılığı Ölçeği

APE: Akut Panik Envanteri

GAÖ: Görsel Analog Ölçek

SD: Standart Sapma

Panik Atağı +, PA +: Panik Atağı Geçirenler Panik Bozukluğu Hastaları

Panik Atağı -, PA -: Panik Atağı Geçirmeyenler Panik Bozukluğu Hastaları

KB: Kan Basıncı

SS: Solunum Sayısı

BGAÖ: Bazal Görsel Analog Ölçek

BPÄE: Bazal Akut Panik Envanteri

ZÖGAÖ: Zorlama Öncesi Görsel Analog Ölçek

ZÖAPE: Zorlama Öncesi Akut Panik Envanteri

ZSGAÖ: Zorlama Sonrası Görsel Analog Ölçek

ZSAPE: Zorlama Sonrası Akut Panik Envanteri

TEŞEKKÜR

Sevgileri, güvenleri ve emekleri için Annem'e, Babam'a, anneannem'e ve abim Güney Özbay'a teşekkür ederim.

Psikiyatri eğitimim süresince bilgi, destek ve deneyimlerini benimle paylaşan hocalarım; Prof. Dr. Zeliha Tunca' ya, Prof. Dr. Can Cimilli' ye, Prof Dr. Köksal Alptekin'e, Prof Dr. Ayşegül Özerdem'e, Doç. Dr. Beyazıt Yemez'e, Doç. Dr. Yıldız Akvardar'a, , Doç Dr. Berna Binnur Akdede'ye, Doç. Dr. Ayşegül Yıldız'a teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında olan destek ve yardımları için tez danışmanım Doç Dr. Elif Onur'a teşekkür ederim. Tezimin hazırlanması süresince yapıcı eleştiri ve katkılarını her zaman en kısa sürede sunduğu için Prof. Dr. Tunç Alkın'a teşekkür ederim.

Psikiyatri asistanlığım süresince unutulmaz anılarım olmasını sağlayan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim dostlarım Uzm. Dr. Arzu Kitiş'e, Uzm. Dr.Mevhibe Tümüklü'ye, Uzm. Dr. Halis Ulaş'a, Dr. Selçuk Şimşek'e, Dr.Atıl Mantar' a, Dr.Selma Polat'a, Dr. Neslihan Gürz Yalçın'a teşekkür ederim.

Son iki yılda daha yakından tanıma şansını bulduğum şuan ayrılmakta zorluk çektiğim ev arkadaşım Dr.Birsen Şentürk'e ve tezimin tablolarında büyük emeği olan arkadaşım İlker Pılan'a teşekkür ederim.

Arkadaşlıkları için tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm Psikiyatri A.D çalışanlarına teşekkür ederim.

Eğitim sürecime katkıları nedeni ile Çocuk psikiyatrisi A.D. ve Nöroloji A.D öğretim üyelerine teşekkür ve birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin yapımı sırasındaki yardımları için Nükleer Tıp A.D.' dan Prof.Dr. Berna Değirmenci'ye, Dr. Tarık Şengöz'e ve tüm Nükleer Tıp çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimin istatistiklerinin yapılması sırasındaki emekleri ve gösterdiği sabır için DEUTF İstatistik Bölümünden Yrd.Doç.Dr. Fırat Özdemir'e teşekkür ederim.

PANİK BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA CO₂ İNHALASYONU İLE PANİK ATAĞI SIRASINDA, SEREBRAL KAN AKIMININ SPECT İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Deniz Özbay

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

Giriş: Panik bozukluğunun patofizyolojisiyle ilgili araştırmalar halen sürmektedir. Panik bozukluğunda serebral hemodinamik özelliklerin değerlendirildiği çalışmalar etyopatogenezin ortaya konmasında kullanılmaktadır

Amaç: Panik Bozukluğu (PB) tanılı hastalarda dinlenme ve % 5 CO₂ inhalasyonu sonrası parahipokampal, hipokampal, temporal alan ve bazal gangliyonların Tc-99m-HMPAO (Teknesyum- Hexamethylpropylenamine) SPECT ile ölçülen bölgesel beyin kan akımının (bBKA) sağlıklı kontrollerle (SK) farklı olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca % 5 CO₂ sonrasında panik atağı geçiren PB hastaları, panik atağı geçirmeyen PB hastaları ve panik atağı geçirmeyen SK' ların bBKA karşılaştırılmıştır..

Yöntem: Olgu grubu tedavi almayan, ek psikiyatrik ve fiziksel hastalığı olmayan 14 panik PB hastası ve 11 SK' dan oluşmaktadır. İlk görüşmede HAM-D, HAM-A, PBŞÖ, PAÖ, ADI uygulanmıştır. Dinlenme öncesi görsel analog ölçek (GAÖ) ve akut panik envanteri (APE) uygulanan gönüllülerin Tc-99m-HMPAO SPECT çekimi yapılmıştır. İlk SPECT çekiminden en az iki gün sonra gönüllülere (12 PB ve 11 SK) 20 dakika steady-state yöntemi ile % 5 CO₂ inhalasyonu sonrası SPECT çekimi yapılmıştır. İnhalasyon sonrası SPECT çekimi öncesinde ve sonrasında da gönüllülere GAÖ ve APE uygulandı. Hastaların geri bildirimini, klinik gözlem, GAÖ ve APE skorları göz önünde bulundurularak panik atağı geçirenler belirlendi. SPECT görüntüleme, çift başlı gama kamera (FORTE, PHİLİPS) ile LEHR kollimatör kullanılarak, 128*128 matrix ve 35 saniyeden 128 frame olacak şekilde yapıldı.

Bulgular: Dinlenme sırasında PB hastaları ve SK' lar arasında bBKA arasında farklılık saptanmamıştır. % 5 inhalasyonu sonrasında panik atağı geçiren (n=5), geçirmeyen PB hastaları(n=7) ve panik atağı geçirmeyen SK (n=10)' ların dinlenme sırasındaki bBKA arasında farklılık saptanmadı. Bu üç grubun dinlenme ve CO₂ inhalasyonu sonrası bBKA değişimi istatistiksel olarak anlamlı bir değildi. Panik atağı geçiren PB ve Panik atağı

geçirmeyen PB hastalarının CO₂ inhalasyonu sonrası sağ parahipokampal girus bBKA istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.04).

Sonuç: Çalışmamızda PB patofizyolojisinde önemli nöroanatomik yapılar olduğu düşünülen ve daha önceki çalışmalarda çelişkili sonuçların saptandığı parahipokampal, hipokampal, temporal alan bBKA' da dinlenme durumunda PB hastaları ile SK' lar arasında fark gösterilememiştir. Ayrıca % 5 CO₂ inhalasyonu sonrası Panik atak geçiren, geçirmeyen ve SK' ların dinlenme durumuna göre bBKA' da değişiminde fark saptanmamıştır. Bu değişimi saptayamamız CO₂ inhalasyonunun pCO₂' ye ne derece etki ettiğini yöntemsel olarak saptayamama sınırlılığımızdan kaynaklanıyor olabilir. Ancak % 5 CO₂ inhalasyonu sonrası panik atağı geçiren PB' ler ve panik atağı geçirmeyen PB' ler arasında bBKA' da fark saptamıştır. Bu fark, inhalasyon sonrası şiddetli anksiyete nedeni ile Panik atağı geçiren PB' lerin bBKA minimal azalma ve deney prosedürüne alışma nedeni ile hafif anksiyete yaşayan panik atağı geçirmeyen PB' lerin bBKA' daki minimal artma nedeni ile ortaya çıkmış olabilir.

Anahtar kelimeler: Panik Bozukluğu, SPECT, CO₂

THE EVALUATION OF THE CEREBRAL BLOOD FLOW WITH SPECT IMAGING DURING PANIC ATTACK INDUCED BY CO₂ INHALATION IN PATIENTS WITH PANIC DISORDER

Dr. Deniz Özbay

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry

Introduction: The investigations concerning patophysiology of panic disorder are still going on. The studies evaluating the cerebral hemodynamic features are being used to put forward the etiopathogenesis of panic disorder.

Purpose: The aim of the present study was to evaluate whether there would be a difference in the regional cerebral blood flow (rCBF) of parahippocampal, hippocampal, temporal regions and basal ganglia between the patients with panic disorder and healthy volunteers, measured by Tc-99m-HMPAO (Technetium- Hexamethylpropylenamine) SPECT in resting baseline condition and after 5 % CO₂ inhalation. Additionally, rCBF changes in the patients who had panic attack, who did not have panic attack and healthy volunteers who did not have panic attack were compared after 5 % CO₂ inhalation as well.

Method: Fourteen unmedicated panic disorder patients without any additional psychiatric and medical illness and 11 healthy volunteers were included in the study. In the first visit the subjects were evaluated by HAM-D, HAM-A, PDSS, PAS and ASI scales. Before the resting baseline condition, the subjects were given Visual Analog Scale (VAS) and Acute Panic Inventory (API) and then Tc-99m-HMPAO SPECT measurements were performed. At least two days after the initial SPECT measurements, the second SPECT measurements were performed to the subjects (12 Panic patients and 11 healthy volunteers) after 5 % CO₂ inhalation by 20 minute steady – state method. The subjects were evaluated again by VAS and API scales both after the CO₂ inhalation (before SPECT measurement) and after the SPECT measurement. Patients who had panic attack were identified according to patients' feedback, clinical observation, and VAS and API scores. SPECT imaging was

performed at (?) 35 seconds and 128 frames with 128x128 matrix, using double head (?) gamma camera (FORTE, PHILIPS) and LEHR collimator.

Findings: No difference was found in rCBF measurements between patients with panic disorder and healthy volunteers in the resting baseline condition. Additionally, no significant difference was found in rCBF measurements after 5 % CO₂ inhalation between the patients who had a panic attack (n = 5) and who did not have panic attack (n = 7) and healthy volunteers who had not panic attack (n = 10) either. The changes in rCBF during resting baseline condition and after CO₂ inhalation were not statistically significant between these three groups. However, statistically significant difference (p = 0.04) was found in rCBF of right parahippocampal gyrus between patients who had panic attack and those who did not have.

Result: In our study, no significant difference was found between patients with panic disorder and healthy volunteers in rCBF of parahippocampal, hippocampal and temporal regions which were proposed to be important neuroanatomic structures in the pathophysiology of panic disorder and in which contradictory results were detected in previous studies. In addition, no significant difference was detected in the rCBF changes after 5 % CO₂ inhalation with respect to the resting baseline condition in patients having panic attack, patients not having panic attack and healthy volunteers. We might not detect this probable change, since we did not predict to which degree 5 % CO₂ inhalation affect blood pCO₂ levels due to methodologic limitations. However, after 5 % CO₂ inhalation a significant difference (p = 0.04) was detected in rCBF between the patients having panic attack and the patients not having panic attack. This difference might result from minimal decrease detected in rCBF in the patients having panic attack due to severe anxiety and from minimal increase detected in rCBF in the patients not having panic attack who had mild anxiety due to habituation in the experimental setting.

Key Words: Panic Disorder, SPECT, CO₂

BİRİNCİ BÖLÜM

1.GİRİŞ VE AMAC:

Panik bozukluğu çarpıntı, nefes almada güçlük, baş dönmesi, terleme gibi bedensel ve/veya ölüm korkusu, aklını kaybetme korkusu gibi bilişsel belirtilerden en az dördünün eşlik ettiği, yineleyen, beklenmeyen panik ataklarıyla karakterize bir bozukluktur.

Panik bozukluğunun patofizyolojisiyle ilgili araştırmalar halen sürmektedir. Laboratuvar ortamlarında panik bozukluğu hastalarında, panik atağını ortaya çıkarabilmek için çok sayıda farmakolojik ajan kullanılmaktadır. Kısaca panikojen olarak isimlendirilen bu ajanlar ya da müdahaleler arasında: CO₂, laktat, m-CPP (metilklorfenilpiperazin), sodyum-bikarbonat, isoprotorenol ve hiperventilasyon sayılabilir (1).

Bu çalışmalarda, özellikle CO₂ ve hiperventilasyonla yapılanlar dikkat çekmektedir (2). CO₂ inhalasyonu ile yapılan çalışmalarda panik bozukluğu olan hastalarda özgül hemodinamik ve solunumsal değişimler elde edilmektedir (3, 4). CO₂ ile yapılan araştırmalarda spontan panik ataklarına benzer panik atakları oluşmaktadır. Hastalarda CO₂'nin anksiyojenik etkisi görülmektedir. CO₂ inhalasyonu ile CO₂ parsiyel basıncında (pCO₂) bir artış olmakta ve oluşan bu hiperkarbi beyin sapı kemoreseptörleri tarafından yanlış olarak bir asfiksi habercisi olarak algılanmaktadır. Beyin sapı reseptörlerinin uyarılmasıyla kompensatuvar bir hiperventilasyon oluşmakta ve bunun sonucunda da oluşan hipokapni serebral vazokonstriksiyona yol açmaktadır. Vazokonstriksiyonun da başdönmesi, parestezi gibi bazı panik atağı semptomlarından sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Bu veriler temelinde günümüzde panik bozukluğunun etiolojisinde üzerinde en fazla çalışılmış olan teori, D. Klein'in (1983) "boğulma yanlış alarmı" teorisidir. Bu teoriye göre panik bozukluğu olan hastalarda beyin sapı kemoreseptörlerinde CO₂ aşırı duyarlılığı bulunmaktadır (5, 6). CO₂ inhalasyonu panik bozukluğu olanlarda, kontrollere göre daha fazla anksiyete ve panik atağı oluşturmaktadır (2). %7, %5 CO₂ kullanımı ve hiperventilasyon ile yapılan zorlamaları karşılaştıran bir çalışmada CO₂ inhalasyonuna karşı oluşan panik atağı yanıtı oranlarının, hiperventilasyondan daha yüksek olduğu ve yine %7 CO₂'ye olan panik atağı yanıtı oranlarının da %5'e olan yanıtından daha yüksek olduğu görülmüştür (7).

Panik bozukluğu olan hastalarda, bölgesel serebral kan akımı anormalliklerini göstermek amacıyla son yıllarda işlevsel beyin görüntüleme çalışmaları yapılmaktadır. Çalışmalardaki bulgular özellikle hemisferik bir asimetriyi göstermektedir. Çalışmaların çoğunluğu laktat zorlamasıyla dinlenme durumunda yapılmıştır (8 , 9, 10).

Laktata duyarlılığı olan hastalarda parahipokampal bölgede PET'le anormal hemisferik asimetri, kan akımı ve oksijen metabolizması gösterilmiş; çalışmada tüm beyin için oksijen metabolizması laktata duyarlı olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (11). Panik bozukluğu olan hastalarda işitsel ayırt etme performansı süresince PET ile hipokampal asimetri varlığı gösterilmiş ve bu çalışmada sol inferior parietal lob ve anterior singulatta metabolizmanın azaldığı saptanmıştır. Medialorbital frontal kortekste ise artma eğilimi göstermiştir (12). Tedavi almamış panik bozukluğu hastalarında laktata duyarlı olan hastalarda, SPECT ile yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak bilateral hipokampal kan akımında azalma olduğu gösterilmiştir (9). Panik bozukluğunda tedavi etkisini değerlendiren bir PET çalışmasında hipokampal ve posterior inferior prefrontal korteks metabolizmasında sol/sağ asimetri yüksekliği belirlenmiş, ancak imipramin tedavisi alan ve almayan gruplar arasında bir farklılık göstermemiştir. Orbital frontal glukoz metabolizması ise tedavi alan grupta tedavi almayanlara oranla daha düşük bulunmuştur (10).

Bu çalışmalardaki bulgulara karşıt olarak, çalışma grubunun yalnız kadınlardan oluştuğu bir PET araştırmasında sol hipokampal ve parahipokampal bölgede glukoz metabolizmasında artış, sağ inferior pariyetal ve sağ süperior temporal bölgelerde azalmalar saptanmıştır (13). Bu çalışmaların da ortak özelliği dinlenme durumunda yapılmış olmalarıdır.

Panik atağı sırasında, Xenon 133 CAT ile yapılmış olan bir çalışmada, sodyum-laktat infüzyonu uyarımıyla panik atağı geçiren panik bozukluğu hastalarında tüm beyin kan akımı %2,2 oranında artış gösterirken, bu artış oranı atak geçirmeyenlerde ve kontrol grubunda % 20-23 olarak değerlendirilmiş (14).

Panik bozukluğunda serebral hemodinamik özelliklerin değerlendirildiği çalışmalar genel olarak, parahipokampus, amigdala gibi temporal yapıların önemini göstermekle birlikte, çalışmalar arasında bazı tutarsızlıkların bulunması ve çalışmaların büyük oranda dinlenme durumunda yapılması verilerin yorumlanmasında sınırlılık oluşturmaktadır.

Biz bu çalışmada panik bozukluğu olan hastalarda önceki çalışmalarda perfüzyon ve metabolizma anormalliklerinden sık sözedilen parahipokampal, hipokampal ve temporal nöroanatomik bölgelerin sağlıklı kontrollerden farklı olduğu hipotezine dayanarak, kontrol grubu ile panik bozukluğu olan hastalar arasında bu bölgelerin % 5'lik CO₂ zorlamasına hastaların bBKA (bölgesel beyin serebral kan akımı) açısından da farklı yanıtlar sergileyeceklerini göstermeyi amaçladık. Ayrıca alışmamızda ilgili olduğu düşünölen bu nöroanatomik bölgelerin % 5'lik CO₂ zorlamasıyla panik atağı geçiren, geçirmeyen panik bozukluğu hastaları ve sağlıklı kontroller arasında farklılık gösterebileceği hipotezimize dayanarak bu gruplar arasında bBKA' yı değerlendirdik.

İKİNCİ BÖLÜM

2.GENEL BİLGİLER

2.1 EPİDEMİYOLOJİ

Panik bozukluğunda epidemiyolojik çalışma sonuçları farklı tanı ölçütlerinin ve değişik yapılandırılmış görüşmelerin kullanılması nedeniyle farklılıklar göstermektedir. Bu çalışmalardan "Epidemiologic Catchment Area (ECA)" ve "American National Comorbidity Survey (NCS)" çalışmalarının sonuçlarına göre panik ataklarının yaşam boyu prevalansı %7 - %9, sınırlı belirtili panik ataklarının yaşam boyu prevalansı ise %4,8 - %8,5 arasında değişmektedir. Panik bozukluğunun yaşam boyu prevalansı %1,5 ile %3,8 arasındadır (15,16). Kessler ve arkadaşlarının (2006) yayımladığı Ulusal Eşitlik Çalışması Replikasyonu araştırmasının (n=9282) bulgularına göre, agorafobisiz panik atakların yaşam boyu sıklığı %22,7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yaşam boyu agorafobili panik atakları %0,8, agorafobisiz panik bozukluğu %3,7 ve agorafobili panik bozukluğu %1,1 olarak saptanmıştır (17).

Panik bozukluğu kadınlarda erkeklerden daha sık olup, 15-24 yaş grubunda kadınlarda %2,5, erkeklerde %1,3 iken, ileri yaşlarda cinsiyetler arasındaki fark artmaktadır. 35-44 yaş grubunda kadınlarda %2,1 ve erkeklerde %0,6 olmaktadır (18).

2.2.ETYOLOJİ

Panik bozukluğunda temel belirtiler olan panik atağı, beklenti anksiyetesi ve agorofobi oluşumu için özgül nörobiyolojik ve psikolojik etkenlerin tanımlanması ve bütünleştirilmesi çabaları bozukluğun etyolojisindeki karmaşık yapıyı ortaya koymaktadır.

2.2.1.Genetik Etkenler

Aile çalışmalarında, panik bozukluğu olanların birinci derece akrabalarında panik bozukluğu riskinin sağlıklı kontrollerin birinci derece yakınlarına göre daha yüksek olduğu (%5-16 / %7.9-17.3) ve erken başlangıçlı panik bozukluğunda ailesel kümelenmenin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (19, 20).

Genetik etyolojiyi değerlendiren meta-analizler, genlerin her iki cinsiyeti eşit etkileyerek, varyansın %30-40'ında genetik etkiyi açıkladığını ortaya koymuştur (21).

Monozigot ikizlerin eş-hastalanma oranları (%24-73), dizigot ikizlerin eş hastalanma oranlarının (%0-17) 2-3 katıdır (20). %35 CO₂ zorlamasıyla yapılan bir ikiz çalışmasında monozigot ikizlerde panik atağı yaşanmasının (%55,6), dizigot ikizlerden (%12,5) anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (22). İkiz çalışmalarından elde edilen bulgular “panik, yaygın anksiyete bozukluğu ve agorafobi” arasında paylaşılmış bir genetik diyatez olabileceğini desteklemektedir (23, 24). Aile ve ikiz çalışmalarından çıkan sonuç kalıtılanın panik bozukluğu değil, paniğe duyarlılık olduğu görüşüdür (25).

Panik bozukluğunda genetik çalışmalar moleküler genetiğe doğru kaymaktadır. Panik bozukluğuna yatkınlığın kalıtıldığı anlaşılrsa da kalıtımın nasıl olduğu tam anlaşılammıştır. Genom taramasıyla yapılan bağlantı çalışmalarının sonuçları, yöntem farklılıkları, fenotip tanımındaki farklılıklar, aileden aileye değişebilen kalıtım biçimleri, birden çok genin ve lokus heterojenitesinin olması nedeni ile verilerde çeşitlilikler ve tutarsızlıklar göstermektedir. Birçok amin ya da peptid nöral ileticilerle bunların reseptörlerinin, taşıyıcılarının ve enzimlerinin araştırıldığı assosiyasyon (ilişkilendirme) çalışmaları daha az sistematik ancak daha güçlü sonuçlar vermesi beklenmektedir. (26).

2.2.2.Nörokimya

Noradrenalin: Panik bozukluğu hastalarında presinaptik alfa-2 otoreseptör antagonisti olan yohimbin ile panik hastalarında kontrollere göre daha fazla anksiyete olduğu, kardiyovasküler yanıtın daha şiddetli olduğu ve serum noradrenalin metabolitleri (MHPG) düzeylerinin daha fazla artış gösterdiği bildirilmiştir (27). Noradrenalinle ilişkili olan bir diğer bulgu olan klonidin zorlamasına körelmiş büyüme hormonu yanıtıdır (28). Tüm bulgular panik hastalarında santral noradrenerjik alfa-2 reseptör duyarlılığının değişmiş (artmış presinaptik reseptör duyarlılığı ya da azalmış postsinaptik reseptör duyarlılığı) olduğu lehinedir (26). Lokus seroleus-noradrenalin sisteminin beyin serotonin sistemiyle ve kortikotropin releasing faktörle olan (CRF) karşılıklı etkileşimi, stres ile panik atakları ilişkisinde temel teşkil etmektedir (26, 29).

Serotonin: Panik bozukluğunda, serotonin sistemini etkinleştiren zorlamalarının anksiyete yaratması, serotonin öncülü olan 5-hidroksitriptofanın anksiyete belirtilerini azaltması, buna karşılık triptofan boşalmasının ise anksiyeteyi uyarması serotonin sistemindeki düzensizliklere işaret etmektedir (26). Serotonin reseptörleri özellikle de 5-

HT_{1A} reseptörlerinin panik bozukluğunda rol oynadığı sanılmaktadır. Presinaptik yerleşimli olan 5-HT_{1A} reseptörleri somatodentritik otoreseptörlerdir. Serotonin, 5HT_{1A} reseptörüne bağlandığında serotoninin nöronal akışı azalmaktadır. Postsinaptik yerleşimli olan 5HT_{1A} reseptörleri ise glutamat salınımını engelleyerek kortikal nöronlarda inhibisyon oluşturmaktadır (30). Nash ve ark. (2004), tedavi alan ve almayan panik bozukluğu hastalarını ve sağlıklı kontrolleri karşılaştıran PET çalışmasında, tedavi almayanlarda raphe, orbitofrontal korteks, temporal korteks ve amigdalada hem presinaptik hem de postsinaptik 5HT_{1A} reseptörlerinin azaldığı, buna karşın tedavi alan hastalarda ise presinaptik 5HT_{1A} reseptörlerinde azalma olduğu, post sinaptik 5HT_{1A} reseptörlerindeki azalmanın ise anlamlı olmadığı bildirilmiştir (31). Bir başka PET çalışmasında anterior ve posterior singulat kortekste ve raphe bölgesinde 5-HT_{1A} reseptör yoğunluğunun sağlıklılardan 1/3 oranında daha düşük olduğu gösterilmiştir (32). Bir SPECT çalışmasında ise panik bozukluğu hastalarında orta beyin raphe, temporal loblar, talamusta serotonin taşıyıcı bağlanmasının kontrollere göre daha düşük olduğu, remisyonadaki hastalarda ise taşıyıcı bağlanmasının talamus dışında normale döndüğü gösterilmiştir (33).

Çeşitli yöntemlerle yapılan birçok çalışmada panik bozukluğunda serotonin sisteminde düzensizliklerin olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır.

Gamma-Aminobutirik Asit (GABA): Panik bozukluğu hastalarında bir benzodiyazepin antagonisti olan flumazenil infüzyonunun kontrollere kıyasla panik atağı ve öznel anksiyetede bir artış oluşturması, benzodiazepin reseptörlerinin ayarında (set point) bir kayma olduğu biçiminde yorumlanmaktadır (34). SPECT ve PET çalışmaları özellikle orbitofrontal kortekste olmak üzere, sağ hipokampus ve sol temporal bölgenin yanı sıra frontal, oksipital ve temporal kortekste GABA_A reseptör yoğunluğunun azaldığını göstermektedir (35, 36, 37). Panik bozukluğu olanlarda bazı GABA reseptör anormallikleri bulunmakla birlikte bulguların bir neden mi yoksa bir sonuç mu oldukları ve ayrıca panik bozukluğuna özgül olup olmadıkları sorularının yanıtları henüz netleşmemiştir (26).

Kolesistokinin: Bir barsak-beyin hormonu olan CCK, anksiyojenik etkisi olan bir maddedir ve anksiyeteye ilişkili olduğu düşünülen beyin bölgelerinde oldukça yaygın olarak bulunur. Santral CCK-B reseptör seçici agonisti olan CCK-4 ve bunun sentetik analogu olan pentagastrin panik atağı belirtilerini tetikleyici ajanlar olarak kullanılmaktadır (38, 39). Bu maddelerin hastalarda panik atağı oluşsun ya da oluşmasın HPA (Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal) sistemini etkinleştirmesi, pentagastrinle anksiyete oluşumunun obsesif kompulsif

bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu gibi diğer anksiyete bozukluklarında da görülmesi, kolesistokininin panik bozukluğundaki rolünün özgül olarak tanımlanmasını kısıtlamaktadır (26).

Kortikotropin-Salınım Faktörü (CRF) ve Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Eksen (HPA): CRF, R1 ve R2 reseptörleri üzerinden korku yanıtlarının oluşumunda (anksiyojenik etki), nöroaktif steroidlerin yapımında ve salınımında rol oynamaktadır (40). CRF, korku şebekesi olarak tanımlanan anatomik yapılarda yaygın olarak bulunmaktadır. CCK-4 ile uyarılmış panik ataklarında gözlemlenen ACTH düzeylerinde artışın, CRF'nin etkisiyle oluştuğu öne sürülmüş ve CRF'nin panik bozukluğundaki rolünü yansıttığı olabileceği belirtilmiştir (41).

Stres yanıtlarının oluşumu ve düzenlenmesinde rol oynayan HPA sisteminin panik bozukluğundaki rolü araştırılmıştır. İdrar, plazma ve tükürkte kortizol düzeyini inceleyen çalışmalarda hem artışlar, hem de azalmalar saptandığı bildirilmiştir (42). Deksametazon supresyon testi sonuçları panik bozukluğunda açık bir supresyon olmadığını ortaya koymuştur. Hastalara CRH verilmesiyle oluşan ACTH yanıtları bazı çalışmalarda küntleşmiş, bazılarında değişmemiş ve bazılarında ise artmış olarak bildirilmiştir (43).

HPA sisteminde panik atakları sırasında bir etkinlik artışı olup olmasının, panik ve korku ayırımında belirleyici olabileceği düşünülmektedir. Özellikle, solunumsal uyarıcılarla (*laklat ve CO₂*) oluşan panik ataklarında HPA etkinleşmesinin bulunmadığı, ancak panik hastalarında sık görülen *beklenti anksiyetesinin* HPA etkinleşmesiyle (ACTH ve kortizon yükselmesi) ilişkili olduğu kabul edilmektedir (44, 45). Normal kişilerde, “tehdit edici ve denetlenemez” olan çevresel uyarıların HPA'yı uyardığının gösterilmesi, panik ataklarının ise HPA eksenini uyarılmadan da oluşabilmesi nedeniyle *HPA değişikliklerinin “bağlamsal” (çevresel ipuçlarına bağlı) olabileceği* öne sürülmektedir (46).

Adenozin: Adenozin reseptörlerinin anksiyete yanıtlarının düzenlenmesinde rolü olduğu genetik olarak modifiye edilmiş hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Kafein, seçici olmayan bir adenozin antagonistidir. A1 ve A2 reseptörlerinin anksiyetedeki olası rolü için yapılan çalışmalar A1 reseptör antagonistlerinin anksiyojenik olabileceğini düşündürmektedir. Panik bozukluğu ve agorafobi için A2 reseptör genleri üzerine yapılan çalışmaların sonuçları net değildir (47). Çok yakın tarihli bir kafein zorlama çalışmasında nefes tutmayla endojen CO₂ artırılmış ve sonrasında kafein zorlaması uygulanmıştır. Kafein ile panik atağı geçirenlerde nefes tutma süresinin hem başlangıçta, hem de kafein sonrasında

daha kısa olduğu bildirilmiş ve bu bulgular temelinde endojen CO₂ birikimine olan duyarlılığın, kafein ile oluşan panik ataklarından sorumlu olabileceği yorumu yapılmıştır (48).

2.3.NÖROANATOMİ

Nöroanatomik Kuram: Gorman ve arkadaşlarının (1989), öne sürdüğu nöroanatomik hipoteze göre panik bozukluğunun temel olan ama birbirinden farklı üç görünümü beynin değişik bölgelerinden kaynaklanmaktadır. *Panik atağı* beyin sapında serotonerjik ve noradrenerjik ileti sistemlerini kullanan ve solunumsal kontrolü sağlayan merkezlerden kaynaklanmaktadır, daha çok “öğrenilmiş” doğada olan *beklenti anksiyetesi* limbik bölge yapılarının ve *fobik kaçınma* da prefrontal kortikal aktivasyonun bir işlevidir. Bu hipoteze göre; antidepresan ilaç tedavisi etkisini hastalarında beyin sapı aktivitesini normale döndürerek oluştururken, benzodiazepinler ve gevşeme eğitimiyle limbik döngülerden köken alan beklenti anksiyetesi denetlenebilir ve duyarsızlaştırma ya da bilişsel davranışçı tedavi de korteks kökenli felaketleştirici düşünceler ve agorafobiye etkilidir (49, 50).

Klinik öncesi çalışmalarda hayvanlardaki korku ve kaçınma yanıtı, panik ataklarıyla eşdeğer olarak değerlendirilerek nöroanatomik yolaklar anlaşılmaya çalışılmıştır. şartlı uyarın için duysal uyarıcı anterior talamus yoluyla amigdalanın lateral çekirdeğine, oradan da santral çekirdeğine gider. Amigdalanın santral çekirdeği otonomik ve davranışsal yanıtları koordine eden bilgilerin yayılma merkezidir (51). Amigdalanın santral çekirdeğinin efferentlerinin pek çok hedefi vardır:

1-Solunum hızını artıran *parabrakial çekirdek* (52),

2-Sempatik sinir sistemini aktive eden, otonomik uyarılma ve sempatik salınımdan sorumlu *hipotalamusun lateral çekirdeği* (53),

3-Norepinefrin salınımı, kan basıncını, kalp hızını artışına, davranışsal korku yanıtına sebep olan *lokus serulous* (54),

4-Adrenokortikoidlerin salınımını artıran *hipotalamusun paraventriküler çekirdeği* (55),

5- Fobik kaçınma ve postural donakalma yanıtlarından sorumlu *periaqueductal gri bölge* (56).

Yukarı (kortikal) ve aşağı (beyin sapı) duysal bilginin iletimi ve koordinasyonunda eksikliklik amigdala aktivitesinin artmasına ve bundan kaynaklanan davranışsal, otonomik ve

nöroendokrin aktivasyona neden olmaktadır. Gorman ve arkadaşları (2000), lokus seroleusun panik bozuklukdaki yerini değiştirmişler ve amigdalanın daha merkezde olduğu ve karşılıklı bağlantılarının bulunduğu hipokampus, medial frontal korteks, hipotalamustan oluşan bir "korku şebekesini" tanımlamışlardır. Korku yanıtı olarak değerlendirilen panik atakların "aşırı duyarlı korku şebekesi"nden kaynaklandığı, bu duyarlı korku şebekesinin "genetik olarak belirlenen bazı travmalara duyarlı" olan bireylerde panik ataklarına ve bozukluğuna yol açtığı öne sürülmüştür (50.)

2.4.SOLUNUMSAL KURAM

Klein'in (44, 45) panikte boğulma alarmı kuramı panik bozukluğu hastalarının yanlış boğulma alarmları oluşturan "aşırı duyarlı boğulma monitörlerine" sahip olduklarını öne sürmektedir. Bu boğulma monitörü/dedektörü arteriyel parsiyel CO₂ basıncını (pCO₂) monitörize eder ve artan pCO₂ düzeyleri asifksinin kaçınılmaz olduğunu gösterdiğinde boğulma alarmını tetikler. Bu kurama göre:

1. Boğulma korkuları normal kişilerde sıktır. Boğulma duyumu aşırı derecede rahatsız edicidir.

2. Olası boğulmayı fark etmekle ilişkili fizyolojik mekanizmalar, PCO₂ ve beyin laktat değerlerindeki artışları monitorize etmektedirler. CO₂ duyarlılığı bozulabilen evrimsel bir ayar noktasına sahiptir. Panik bozukluğundaki CO₂ aşırı duyarlılığı, daha genel bir boğulma aşırı duyarlılığının bir yönünü göstermektedir.

3. D ve L-Iaktatın panikojen olması basit bir CO₂ kuramıyla anlaşılabilir, fakat boğulma alarmı teorisi içinde açıklanabilir. Periferik kan laktat düzeylerinin artmasıyla hipoksi algılanması yanı sıra, beyin laktat üretiminin artışı boğulma alarmı düzeneği açısından bir işaret olarak kabul edilmektedir.

4. Klinik olarak panik atağı, "dispnenin" ön planda oluşu ve HPA aktivasyonunun olmaması dolayısıyla tipik bir acil korku yanıtı değildir (44).

5. Zorlama çalışmaları panik bozukluğunun heterojen bir bozukluk olduğunu gösterir.

6. Panik bozukluğu hastalarında sık görülen kronik hiperventilasyon hem düşük pCO₂ hem de düşük bikarbonat düzeylerine yol açmakta ve boğulma alarmını tetiklenme eşiğinin altında tutmaktadır.

7. "Nevroz"da sık görülen iç çekme ve esnemeler boğulma alarmı teorisi temelinde anlaşılabilir. Solunum sıkıntısı iç çekmeye öncülük eder. İç çekmeyi başlatan derin soluk

alma sonucu pCO_2 düşer ve solunum sıkıntısı azalır. Böylece, kronik hiperventilasyona benzer şekilde iç çekme ve eşlik eden sık ve aşırı esneme de pCO_2 'yi düşük tutarak boğulma alarmı eşliğini baskılar.

8. Uykudaki panikler boğulma alarmı teorisiyle anlaşılabilir. Bu hastalarda solunumda uyku sırasındaki minör azalmalar solunumsal asidoza yol açmakta, böylece hiperventilasyon uyarılmakta ve panik tetiklenmektedir.

9. Geç luteal faz disforik bozukluğu ile panik atakları/bozukluğu ilişkisi boğulma alarmı teorisiyle anlaşılabilir. Diğer taraftan, panik ataklarının gebelik, doğum ve laktasyon sırasında azalması bu teoriyle uyumludur çünkü ovulasyondan sonra artan progesteron kronik hiperventilasyonu uyarmaktadır.

10. Solunum hastalıkları, boğulma alarmı eşliğinin savunma amaçlı olarak yükselmediği durumlarda paniğe yol açabilir. KOAH ve astımı olan hastalarda panik bozukluğu sıklığı (57). Panik hastalarının diğer anksiyete bozukluğu gruplarına göre, bozukluk öncesinde ve yaşam boyu daha yüksek oranda solunumsal rahatsızlıkları olduğu bildirilmiştir (58).

Bu kurama göre, spontan panik ataklarından bazıları evrimleşmiş bir boğulma alarmı sistemindeki bozulmadan kaynaklanmaktadır. SSS'de CO_2 'ye karşı artmış bir duyarlılığın olması "boğulma duyumu" yaratmakta ve hiperventilasyon ortaya çıkmakta, arkasından da tam bir panik atağına yol açmaktadır. Boğulma alarmı varsayımı araştırmacıların dikkatini panik bozukluğu ile solunumsal fizyoloji ilişkisine yöneltmiş ve birçok yeni bilgi ve bulgunun elde edilmesini sağlamıştır. Bozulmuş boğulma alarmı çok sayıda laboratuvar bulgusu ve klinik gözlemi açıklamakla beraber, kuramın bazı noktalarının deneysel desteğe gereksinimi vardır.

2.5.PANİK BOZUKLUĞUNDA CO_2 ASIRI DUYARLILIĞI

CO_2 zorlama testleri, temelde CO_2 solunması yoluyla çeşitli beyin merkezlerini etkileyerek bir dizi solunumsal değişiklikler oluşturan biyolojik girişimlerdir. CO_2 dolaşımında bikarbonat iyonları şeklinde bulunur ve alveolar-kapiller zarı akciğerden atılmak üzere geçer. Solunumun ritmi metabolik nedenlerle hız ve derinlik (vital kapasite) olarak değişebilir. pO_2 , pCO_2 ve pH, solunum hızını ve derinliğini değiştirerek alveoler ventilasyonu etkileyebilirler. Bu üç parametre arasında solunumu en güçlü uyaran CO_2 parsiyel basıncıdır. Bu parametrelerdeki değişimleri saptamak için; "*santral kemoreseptör*" (medullada yerleşmiş olan ve sadece beyin omurilik sıvısındaki değişimlerini monitorize eden) ve "*periferik*

kemoreseptörler" (karotid ve aortik cisimlerde yerleşmiş, arteriyel O₂ ve CO₂ parsiyel basınçlarını ve pH değişimlerini monitorize eden) adı verilen iki kemoreseptör kümesi bulunmaktadır (59).

Panik bozukluğu ile yapılan çalışmalarda panik atağı ortaya çıkarabilmek için çok sayıda farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Kısaca "panikojen" olarak adlandırılan bu ajanlar ve müdahaleler arasında: CO₂, laktat, m-CPP, sodyum-bikarbonat, isoprotorenol ve hiperventilasyon sayılabilir (1).

CO₂'nin anksiyojenik bir ajan olarak kullanımı anksiyojenik etkisinin gözlemlenmesi ile başlamıştır. Bu bildirimlerden sonra yüksek konsantrasyonda CO₂'ye maruz kalmanın sağlıklı kontroller ya da başka bozuklukları olan hastalara göre panik bozukluğu hastalarında şiddetli bedensel semptomlar ve panik ataklar oluşturduğu tekrar tekrar bildirilmiştir (60, 61, 62, 63).

CO₂, çeşitli çalışmalarda değişen oran ve inhalasyon sürelerinde kullanılmaktadır (%5, %7, %35). CO₂ inhalasyonu panik bozukluğu olanlarda, kontrollere göre daha fazla anksiyete ve panik atağı oluşturmaktadır (2). %7, %5 CO₂ kullanımı ve hiperventilasyon ile yapılan bir çalışmada CO₂ inhalasyonuna panik atağı yanıtının hiperventilasyondan daha yüksek olduğu ve yine %7 CO₂'ye olan panik atağı yanıtının %5'e olan cevaptan daha yüksek olduğu görülmüştür (7). Bu çalışmalarda % 7 ve % 5 oranlarındaki CO₂ yirmi dakika süre ile uygulanmıştır. (64)

2.6. PANİK BOZUKLUĞU ALTTİPLERİ

Panik hastaları arasında semptom profilleri, semptomların şiddeti ve fobik kaçınma açısından belirgin farklılıklar mevcuttur. Önceki çalışmalarda semptom kümeleri temel alınarak panik bozukluğunun farklı alt sınıflara ayrılabilceği öne sürülmüştür. (65, 66, 67, 68) Bu çalışmalarda panik bozukluğu alt tipleri olarak farklı semptom kümeleri tarif edilmekle birlikte, solunum semptomları olan grubun farklı bir alt sınıf olduğu konusunda genel bir fikir birliği mevcuttur. 1168 panik bozukluğu hastasıyla yapılan bir çalışmada hastaların en son şiddetli panik atakları sorgulanmış ve hastaların solunumsal olan ve olmayan belirtileri saptanarak iki alt tip olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada "belirgin solunumsal belirtileri olan" (soluk kesilmesi-nefes alamama, boğulma duyuları, ölüm korkusu, göğüs ağrısı, uyuşma-karıncaalanma) hastaların daha fazla spontan panik atağı deneyimledikleri ve imipramine daha iyi yanıt verdikleri bildirilmiştir. "Belirgin solunumsal belirtileri olmayan" grubun ise daha çok durumsal panik atakları deneyimledikleri ve

alprazolama daha iyi yanıt verdikleri belirtilmektedir (66). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada solunumsal alt tipteki hastaların, solunumsal olmayan alt tipe göre CO₂ zorlamasına daha duyarlı oldukları gösterilmiş olup, belirgin solunumsal semptomları olan grupta daha uzun hastalık süresi, artmış agorafobi ve panik bozukluğunun geç başlangıçlı oluşu dikkat çekicidir (69). Bir diğer çalışmada solunumsal semptomları olan gruptaki hastaların %35 CO₂ inhalasyon ve hiperventilasyon testine solunumsal gruba göre daha duyarlı olduğu tekrar gösterilmiştir (70). Kliniğimizde yapılan bir diğer çalışmada solunumsal semptomları olan hastalarda anksiyete duyarlılığı indeksi (ASI) ve Panik-Agorafobi spektrum ölçeği (PAS-SR) ortalama skorları solunumsal olmayan tipe göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Solunumsal olan ve olmayan gruplar arasında PAS-SR'de önemli ayırt edici faktörlerin “panik benzeri semptomlar, agorafobi, ayrılık duyarlılığı ve güvence arama davranışı” alanlarında olduğu görülmüştür (71). Sonuç olarak panik hastalarını alt tiplere ayırarak çalışmak daha homojen gruplar elde edilmesini sağlayacaktır.

2.7. BEYİN GÖRÜNTÜLEME

2.7.1. Yapısal MRG

Panik bozukluğunda yapısal, fonksiyonel ve radyoaktif işaretleyici maddelerle yapılmış olan çok sayıda beyin görüntüleme çalışması vardır. Klinik olarak yapısal MRG (yMRG), yapısal beyin anormalliklerini değerlendirmek ve ruhsal hastalıkların biyolojik nedenlerini ortaya çıkarmak için kullanılmaktadır. yMRG'nin kullanıldığı araştırmalarda hasta ve kontroller arasında grup farklılıkları bildirilmekle birlikte, sonuçlar tutarsızdır ve bulgular herhangi bir ruhsal hastalık için tanı koydurucu değildir.

Panik bozukluğunda yapılan çalışmalarda beyinde anatomik anormalliklere sık rastlanmaktadır. Bu çalışmalar Tablo-1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. yMRG Çalışmaları (PB: panik bozukluğu, MRG: manyetik Rezonans Görüntüleme, VBM: Voksel Baz Morfometri, SK: sağlıklı kontrol).

Yazarlar	Kaynak	Hasta Sayısı	Görüntüleme yöntemi	Yöntem	Sonuç
Uchida ve ark. (2008)	72	19 PB ve 20 SK	MRG-VBM		Sol insula gri cevher hacminde hafif artış
Asami ve ark. (2008)	73	26 PB ve 26 SK	MRG-ROI/ MRG-VBM		ROI; sağ dorsal volüm azalması. VBM; sağ dorsal ve rostral : anterior singulat korteks de volüm azalması
Protopopescu ve ark. (2006)	74	18 PB ve 18 SK	MRG-VBM		Rostral pons ve orta beyin gri cevher volümünde artış
Yoo ve ark. (2005)	75	8 PB ve 8 SK	MRG-VBM		Bilateral putamen gri madde hacminde azalma; Hastalık süresi ve şiddeti, putamen gri madde volümü ile negatif korelasyon
Crippa ve ark. (2004)	76	21 PB ve 21 SK	MRG		Kavum septum pellisidum prevalans ve büyüklüğünde fark yok.
Massana ve ark. (2003)	77	12 PB ve 12 SK	MRG		Bilateral amigdala volüm azalması
Massana ve ark. (2003)	78	18 PB ve 18 SK	MRG-VBM		Sol parahipokampal gri cevher yoğunluğunda azalma
Uchida ve ark. (2003)	79	11 PB ve 11 SK	MRG		Sol temporal lob volümünde azalma
Vythilingam ve ark. (2000)	80	13 PB ve 14 SK	MRG		Temporal lob volümü kontrollerden daha küçük; Hipokampus volümleri arasında fark yok
Dantendorfer ve ark. (1996)	81	28 PB (Normal EEG) 28 PB (Anormal EEG) ve 28 SK	MRG	MRG öncesi EEG çekimi ile ayrılmış	Septohipokampal anormallikler
Fontaine ve ark. (1990)	82	31 PB ve 20 SK	MRG	-	Mesiotemporal bölge lezyonları

2.7.2. İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme

İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme (iMRG), bölgesel hemodinamik parametreleri içeren nörofizyolojiyi değerlendiren bu teknoloji, hemodinamik aktivitedeki yerel değişiklikleri görüntüleyerek çeşitli zihinsel süreçlerin nöroanatomik ilişkilerinin belirlenmesine olanak tanır. iMRG sinyalleri kandaki oksijenlenmiş hemoglobin düzeyini yansıtmaktadır. Deneklerin radyoaktiviteye maruz kalmaması, ölçümlerin birçok kez tekrarlanabilmesi, veri elde etmek için gerekli süren kısa olması iMRG' nin avantajlarıdır. Fakat, MR tarayıcılarının yarattığı anksiyojenik ortam nedeniyle anksiyete bozukluklarında görece daha az çalışma yapılabilmektedir. Radyoaktif işaretleyici madde yöntemleri (SPECT, PET) anatomik çözünürlüğün düşük olduğu durumlarda daha yüksek duyarlılığa sahiptir (83).

Yapılan bir iMRG çalışmasının sonucu limbik sistem, hipokampus, singulum ve orbitofrontal korteksin panik bozukluğunun patofizyolojisinde rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir (84). Mutlu yüz görüntüleri gösterilerek anterior singulat korteks (ASK) ve amigdala aktivasyonunu inceleyen bir iMRG araştırmasında panik bozukluğunda ASK anormallikleri olabileceği gösterilmiştir. Aynı araştırmacıların korkulu yüz görüntüleriyle yaptığı başka bir çalışmada panik bozukluğu olanlarda ASK ve amigdala aktivasyonunun kontrollere göre azalmış olduğu bulunmuştur. Bunun, panik bozukluğundaki kronik aşırı uyarılmışlık nedeniyle dikkat ve emosyonel yanıtta azalmanın bir sonucu olabileceği ileri sürülmüştür (85, 86). Panik bozukluğunda yapılan iMRG çalışmaları Tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Panik bozukluğunda iMRG çalışmaları (iMRG: İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme)

Yazarlar	Kaynak	Hasta sayısı	Görüntüleme yöntemi	Metot	Sonuç
Pillay ve ark. (2007)	85	8 PB 8 SK	iMRG	Mutlu affekt	Amigdala aktivasyon farkı yok
				Nötral affekt	Bilateral anterior singulat korteks aktivasyonu artmış
Pillay ve ark. (2006)	86	8 PB 8 SK	iMRG	Korkulu affekt	Kontrollerde singulat korteks aktivasyonu artmış. PB' da amigdala aktivasyonu daha az
				Nötral affekt	PB' da singulat korteks aktivitesi artmış Amigdala aktivitesinde fark yok
Bystrisky ve ark. (2001)	84	6 PB 6 SK	iMRG		İnferior frontal korteks, hipokampus, singulat ve orbitofrontal kortekste aktivite artması

2.7.3. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)

MRG'den farklı olarak, 10000 ila 100000 kez daha küçük sinyalleri saptayarak invazif olmadan özgül ve biyolojik olarak ilgili moleküllerin in vivo incelenmesine olanak sağlamaktadır. Psikiyatrik çalışmalar için MRS'in kullandığı çekirdekler arasında hidrojen (1H), fosfor-31 (31P), flor-19 (19F), lityum-7 (7Li) ve karbon-13 sayılabilir. Metabolit yoğunlukları genellikle düşük olduğundan voksel büyüklüğü MRS için daha büyüktür ve bu yüzden MRS çalışmalarında daha geniş alanlar alınması gerektiğinden sınırlılıklar yaşanmaktadır.

Panik bozukluğunda yapılan MRS çalışmaları Tablo-3'de özetlenmiştir. Bu çalışmalar panikojenik uyarana karşı genelleşmiş bir metabolik veya vasküler bozukluk olduğuna yönelik kanıtlar sunmaktadır.

Tablo 3. Panik bozukluğunda MRS çalışmaları

H-MRS: Hidrojen(Proton)– Manyetik Rezonans spektroskopisi , PEPSI: Proton echo-planar spectroscopic imaging

Yazarlar	Kaynak	Hasta Sayısı	Görüntüleme yöntemi	Yöntem	Sonuç
Maddock ve ark. (2008)	87	15 PB ve 15 SK	H-MRS	Görsel uyarım	Görsel korteks laktat/ N-Aspartat daha fazla
Ham ve ark. (2006)	88	25 PB (tedavi alan) ve 25 SK	H-MRS	anterior singulat korteksde ve basal ganglionda metabolit ölçümü	GABA düzeyi daha düşük; anterior singulat korteksde laktat ve kolin konsantrasyonu daha yüksek
Friedman ve ark. (2006)	89	9 PB (tedavi alan) ve 11 SK	P-MRS	Hiperventilasyon	Hipokapni olmasına rağmen beyin PH kontrollerden farksız
Massana ve ark. (2002)	90	11 PB ve 11 SK	H-MRS	-	Sağ medial temporal lob kreatinin/fosfokreatinin düzeylerinde azalma; Medial prefrontal korteks farkı yok
Dager ve ark. (1999)	91	15 PB ve 10 SK	PEPSI	İV laktat infüzyonu	Beyin laktat artışı daha fazla; Beyin laktat yanıtında lateralizasyon yok, bölgesel yükselmeler
Dager ve ark. (1995)	92	7 PB (tedavi alan) ve 7 SK	H-MRS	Hiperventilasyon	Başlangıç beyin laktat düzeyleri aynı; Beyin laktat düzeyi artışı kontrollerden daha fazla; Kan laktat düzeyinde hiperventilasyon öncesi ve sonrası önemli fark yok
Dager ve ark. (1994)	93	8 PB (5'i tedavi alan) ve 8 SK	H-MRS	İV laktat infüzyonu	Tüm deneklerin beyin laktat düzeyinde artma; Laktata + yanıtı olan 3 PB hastasının beyin laktat düzeyi daha yüksek; Tedavi alan PB hastalarının laktata yanıtı yok

2.7.4. Diffuzyon Tensor MRG (dfMRG)

Fraksiyone anizotropi (FA) kavramı, dokudaki su moleküllerinin dağılımının ne ölçüde kısıtlandığını ifade eder. Han ve arkadaşları (2008), tarafından yapılan dfMRG çalışmasında, sol anterior ve sağ posterior singulat bölgelerde FA'nin hastalarda kontrollere

göre anlamlı oranda artış gösterdiği ve yine bu iki bölgedeki beyaz cevher artışının panik bozukluğun şiddetiyle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Artmış beyaz cevher yoğunluğunun, panik bozukluğunda göreceli olarak artmış olan “korku verici” düşünceler ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (94).

2.7.5. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Laktata duyarlı olan panik bozukluğu hastalarında parahipokampal bölgede PET’le anormal hemisferik asimetri; kan akımı ve oksijen metabolizması gösterilmiştir. Bu çalışmada tüm beyin için oksijen metabolizmasının laktata duyarlı olan hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (11). Panik bozukluğu hastalarında, işitsel ayırt etme performansı süresince PET’le yapılan bir çalışmada hipokampal asimetri saptanmıştır. Yine bu çalışmada sol inferior parietal lobda ve anterior singulatta metabolizmanın azaldığı, medialorbital frontal kortekste ise metabolizmada bir artma eğilimi olduğu gösterilmiştir (12). Panik bozukluğunda yapılan önceki çalışmalarda gösterilmiş olan anormal asimetrinin tedaviyle normalleşmesini değerlendiren bir çalışmada: hipokampal ve posterior inferior prefrontal korteks metabolizmasındaki sol/sağ asimetri yüksekliği imipramin tedavisi alan ve almayan gruplar için bir farklılık göstermemiştir. Orbital frontal glukoz metabolizması ise tedavi alan grupta tedavi almayanlara oranla daha düşük bulunmuştur (10). Bu çalışmalardaki bulgulara karşıt olarak, kadın hastalardaki bir PET çalışmasında sol hipokampal ve parahipokampal bölgede glukoz metabolizmasında bir artış olduğu; sağ inferior parietal ve sağ superior temporal bölgelerde azalma gösterilmiştir (13). Başlangıç (baseline) ve D-fenfluramin enjeksiyonu sonrası sağlıklı kontroller ile panik bozukluğu olanların karşılaştırıldığı bir çalışmada; başlangıç sol posterior parietal-superior temporalde bBKA’de artma olduğu ve bunun d-fenfluramin enjeksiyonu sonrasında daha fazla arttığı gösterilmiş (95).

CO₂ inhalasyonu sonrası beyin kan akımının kontrollerle karşılaştırıldığı bir PET çalışmasında panik bozukluğu olanlarda tüm beyin kan akımında artış olduğu bulunmuş ve özellikle, semptomatik oldukları durumda, hastaların beyin kan akımının anormal bir örüntü gösterebileceği belirtilmiştir (96). Sakai ve arkadaşlarının 2005’te yaptığı çalışmada bilateral amigdala, hipokampus, talamus, orta beyin, kaudal pons, medulla ve serebellumda aktivite artışları saptanmıştır (97). Panik bozukluğunda yapılan PET çalışmaları Tablo-4’de özetlenmiştir.

Tablo 4. Panik Bozukluğunda PET Çalışmaları

(PB: Panik Bozukluğu, gBKA:Global beyin kan akımı, bBKA: Bölgesel beyin kan akımı)

Yazarlar	Kaynak	Hasta Sayısı	Görüntüleme yöntemi	Yöntem	Sonuç
Nash ve ark. (2008)	98	9 ilaçsız PB, 7 SSRI alan PB Ve 19 SK	PET		Tedavi almayan PB hastalarının raphe, orbitofrontal, temporal kor ve amigdala pre- ve post-sinaptik 5-HT _{1A} reseptör bağlanmasında azalma. Tedavi alanlarda presinaptik bağlanmada azalma, postsinaptik bağlanmada anlamlı azalma yok
Sakai ve ark. (2005)	99	12 PB ve 22 SK	PET		Bilateral amigdala, hipokampus, talamus, orta beyin, kaudal pons, medulla ve serebellumda aktivite artışı
Ponto ve ark. (2002)	96	14 PB ve 12 SK	PET	% 35 CO ₂ inhalasyonu	PCO ₂ değerleri arasında fark yok, PB'da gBKAda' artma
Boshusein ve ark. (2002)	99				Precentral girus, inferior frontal, sağ amigdala, anterior insulada aktivite azalması. Parahipokampal girus, superior temporal lob, hipokampusta aktivite artışı
Meyer ve ark. (2000)	95	9 PB ve 18 SK	PET	i.v. d-fenfluramin	Baseline; sol posterior parietal-superior temporalde bBKA'de artma. İndüksiyon sonrası; sol posterior parietal-superior temporalde bBKA'de daha fazla artma
Malizia ve ark. (1998)	35	7 PB ve 8 SK	PET (C-11 flumazenil ile)		GABA-A benzodiyazepin bağlanmasında azalma
Bisaga ve ark. (1998)	13	6 PB (kadın, ilaçsız ve laktat duyarlı) ve 6 SK (kadın)	PET	Laktat infüzyonu	Sol hipokampal ve parahipokampal aktivite artışı
Nordahl ve ark. (1998)	10	9 PB (imipramin alan), 12 PB (ilaçsız) ve 43 SK	PET		Tedavi sonrasında sağ hipokampal ve parahipokampal aktivite artışı; posterior orbitalfrontalde aktivite azalması (imipramin alanlarda)
Nordahl ve ark. (1990)	12		PET	İşitsel ayırt etme performansı	Sağ hipokampal ve parahipokampal aktivite artışı
Reiman ve ark. (1986)	11	8 PB (laktat duyarlı), 8 PB (laktata duyarlı değil) ve 25 SK	PET	Laktat infüzyonu	Sağ parahipokampal aktivite artışı

2.7.6. SPECT

SPECT'le gösterilebilen beyin kan akımının bölgesel nöronal aktiviteyi yansıttığı birçok çalışmada yinelenmiştir. Tedavi almamış panik bozukluğu olan laktata duyarlı hastalarda SPECT'le diğer çalışmalardan farklı olarak bilateral hipokampal (hipokampus, parahipokampal girus ve amigdala) kan akımında azalma olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada sol oksipital beyin kan akımında azalma, inferior frontal kortekste belirgin sağ/sol asimetrisi bulunmuş bulunmuştur (9). Laktata duyarlı, ilaç almayan hastalarda yapılan diğer bir çalışmada sol frontal bölge beyin kan akımında azalma, sağ oksipital bölgede daha yüksek oranda artış bulunmuş. Ülkemizde yapılan ilaç almayan hastalar ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada bilateral inferior frontal bölgelerde beyin kan akımında azalma, sağ medial ve superior frontal artma bulunmuştur. Aynı çalışmada agorafobi ile birlikte panik bozukluğu olan hastalar, agorafobinin eşlik etmediği hastalarla karşılaştırılmış ve agorafobiklerin sağ oksipital bölge beyin kan akımında azalma, bBKA asimetri indeksi değerlerine göre, sağda superior temporal bölgede göreceli kan akımı artışı sergiledikleri gözlenmiştir (100). Lee ve arkadaşlarının (2005) çalışmasında, tedavi almakta olan hastalar, sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve sağ superior temporal lobda bBKA'da azalma olduğu belirlenmiştir. Bu azalmanın hastalık süresi, Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeği (PDSS), Hamilton Anksiyete Ölçeği (HARS), Zung Anksiyete Ölçeği (Z-SAS) puanlarıyla negatif ilişki gösterdiği saptanmış ve dolayısıyla bu azalmanın hastalığın klinik şiddetini yansıttığı öne sürülmüştür (101). Panik bozukluğunda yapılan SPECT çalışmaları Tablo-5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Panik bozukluğunda yapılan SPECT çalışmaları

Yazarlar	Kaynak	Hasta Sayısı	Görüntüleme yöntemi	Yöntem	Sonuç
Lee ve ark. (2006)	101	22 PB (tedavi alan) ve 25 SK	SPECT		Sağ superior temporal lobda bBKA' da artış
Eren ve ark. (2002)	100	9 PB (agorafobili), 13 PB (agorafobisiz) ve 19 SK	SPECT		Bilateral inferior frontal bölgelerde sağ BKA' da azalma, sağ medial ve superior frontal sağ BKA' da artış. Agorafobi olanlarda agorafobi olmayanlara göre sağ oksipital bölgede sağ BKA' da azalma
Carli ve ark. (2002)	102	15 PB	SPECT 99mTc-HMPAO		Singulat girus hipokampus sol ve sag pariyetal bölgelerde olan perfüzyon anormalliğinin tedavi sonrası normalleşmesi
Bremmer ve ark. (1999)	103	13 PB ve 16 PB	SPECT (I-123) İomazenil		Sol hipokampus ve prekuneusta benzodiazepin reseptör bağlanmasında azalma. Çekim sırasında panik atak geçirenlerde, geçirmeyenlerle karşılaştırıldığında prefrontal benzodiazepin reseptör bağlanmasında azalma
De Cristofaro ve ark. (1993)	9	7 PB ve 5 SK	SPECT	Laktat infüzyonu	Bilateral hipokampal kan akımında azalma. Sol oksipital korteks kan akımında artma. İnfierior frontal kortekste sağ-sol asimetrisi
Stewart ve ark. (1988)	14	10 PB ve 5 SK	Xenon-133 SPECT	Laktat veya salin infüzyonu	Laktat infüzyonu panik atak geçirmeyen PB' da ve kontrollerde hemisferik kan artırmış. Laktata duyarlı PB olanlarda hemisferik kan akımında minimal artış veya azalma

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. GÖNÜLLÜLERİN SAYISI VE NİTELİĞİ

Çalışma için DEUTF Psikiyatri polikliniğine başvuran panik bozukluğu ile ilişkili olabilecek yakınmaları olan 80 hasta değerlendirildi. Psikiyatrik, nörolojik, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilen bu 80 hastanın beşi psikiyatrik eştanı, üçü PB ölçütlerini karşılamaması, beşi tiroid işlev bozukluğunun bulunması, biri merkezi sinir sistemi etkili bitkisel madde kullanıyor olması, altısı eşlik eden fizik hastalığın bulunması ve 35' si ise çalışmaya onam vermemesi nedeni ile çalışmaya alınamadı. Bu 35 hastanın büyük çoğunluğu SPECT görüntülemenin radyoaktif madde verilerek yapılması nedeni ile onam vermedi. Çalışmaya 14 panik bozukluğu hastası ve 11 sağlıklı kontrol grubu alındı. Araştırma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı ve tüm gönüllülere çalışmada yapılacak işlemleri sözel olarak anlatıldı, katılımcılar bunların uygulanmasına yazılı onay verdiler. Panik bozukluğu tanı hasta grubu Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne Kasım 2007-Ocak 2009 tarihleri arasında ayaktan başvuran, en az son bir aydır psikotrop (antidepresan, antipsikotik, duygudurum düzenleyici ve bitkisel maddeler) ilaç kullanmayan ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre panik bozukluğu tanısı alan hastalardan oluşturuldu. Başvurusu sırasında deneyimli psikiyatristler tarafından değerlendirilen ve DSM-IV ölçütlerine göre panik bozukluğu tanısı konulan hastalar, çalışmayı yürüten ikinci hekime gönderildi. Hastalar çalışmayı yürüten hekim (D.Ö.) tarafından *DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi Hasta Formu, Türkçe Versiyonu (SCID-P) Anksiyete Modülü* (104) uygulanarak panik bozukluğu tanısının doğrulanması durumunda çalışmaya dahil edildiler. Sağlıklı kontrol grubu *DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi Sağlıklı Kişi Formu Türkçe Versiyonu (SCID-NP)* (105) ile değerlendirildi ve herhangi bir psikiyatrik tanı almamış olan ve aşağıdaki dışlama ölçütlerine uymayan sağlıklı bireyler çalışmaya dahil edildi.

3.2. ARASTIRMAYA DAHİL OLMA VE ARASTIRMA DIŞI KALMA ÖLÇÜTLERİ

3.2.1 Araştırmaya Dahil Olma Ölçütleri

- 1- DSM-IV'e göre panik bozukluğu agorafobili ya da agorafobisiz tanısı almış olmak .
- 2- Eşlik eden ciddi kalp, dolaşım, endokrin ya da solunum sistemi hastalığının olmaması.
- 3- Çalışmaya alınmadan önceki 15 gün içinde psikotrop (antidepresan, antipsikotik, duygudurum düzenleyici ve bitkisel maddeler) ilaç kullanmıyor olmak.
- 4- Başka birinci eksen tanısı olmaması.
- 5- Klinik olarak anlamlı olabilecek bozulmuş laboratuvar değerlerinin olmaması.
- 6- Son altı ay içinde alkol ve madde kullanım bozukluğunun olmaması.
- 7- Çalışmaya alınmadan önceki 4 hafta içinde en az bir panik atağının olması.

3.2.2. Araştırma Dışı Kalma Ölçütleri

- 1- DSM-IV ölçütlerine göre major depresyon, distimik veya siklotimik bozukluk, tip I veya II bipolar bozukluk tanılarını karşılamak, şizofreni veya başka psikotik hastalığı olanlar, son altı ay içinde madde bağımlılığı ile ilgili bulguların tespit edilmesi
- 2- Son 15 günde psikotrop ilaç (antidepresan, antipsikotik, duygudurum düzenleyici ve bitkisel maddeler) kullanımının olması.
- 3- Endokrin hastalıklar (hipo/hipertiroidi, adrenel yetmezlik, Cushing gibi), eşlik eden ciddi hematopoetik, kardiyovasküler, respiratuvar sistem hastalıklarının olması, epilepsi, demans ve nörolojik hastalık öyküsünün olması.
- 4- Gebe olan veya laktasyon dönemindeki hastalar
- 5- Başvuru sırasında saptanan anormal fizik muayene, laboratuvar veya EKG sonuçlarının varlığı.

3.3. ARASTIRMADA KULLANILAN ÖLÇEKLER

3.3.1 Sosyodemografik Veri Formu

Sosyodemografik veri formuyla gönüllülerin yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu gibi sosyodemografik özellikleri ile ilgili veriler toplandı.

3.3.2. DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu

First ve arkadaşları tarafından geliştirilerek 1994 yılında yayınlanmıştır (106). Hastalığın bulgularını açık uçlu sorularla araştırır ve tanı koydurucudur. Türkçe çeviri ve uyarlaması 1999 yılında yapılmıştır (105).

3.3.3. Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D, HDÖ)

Ölçek, hastada depresyonun düzeyini ölçen. 17 sorudan oluşan ölçek Hamilton (1960) tarafından geliştirmiştir (107). En yüksek 53 puan alınır. 14 puan ve üzeri depresyona işaret eder. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır (108).

3.3.4. Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A)

Anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla Hamilton (1959) tarafından geliştirilmiştir (109). Ölçekte, maddelerin varlığı ve şiddeti görüşmeci tarafından değerlendirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları (1998) tarafından yapılmıştır (110).

3.3.5. Panik Agorafobi Ölçeği (PAÖ)

Bandelow (1995) tarafından geliştirilmiş olup, geçerlilik-güvenilirlik çalışması ve psikometrik özellikleri yayınlanmıştır (111, 112). Ölçeğin aynı sorulardan oluşan bir hasta formu ve gözlemci formu vardır. Bir hastanın değerlendirilmesinde hasta formu ve/veya gözlemci formu kullanılabilir. Çalışmamızda hasta formu kullanılmıştır. Beş ana başlık altındaki toplam 13 soru, beşli Likert ölçeği biçiminde yanıtlanmaktadır. Daha çok hastalığın şiddetine yönelik bir ölçüm vermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik-güvenilirlik çalışması yapılmıştır (113).

3.3.6. Anksiyete Duyarlılık Ölçeği (ADÖ)

Anksiyete ile ilişkili duyuları sorgulayan toplam 16 maddelik, her maddesi 5-puan üzerinden puanlanan (0 = çok az, 4 = çok fazla), bir öz-bildirim ölçeğidir. Reiss (1986) tarafından geliştirilmiştir (114). Türkçe çeviri ve uyarlaması Dilbaz ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (115).

3.3.7. Panik Bozukluğu Şiddet Ölçeği (PBŞÖ)

Shear (1997) tarafından geliştirilmiştir ve ölçeğin geçerlik ve güvenilirlik çalışması ve psikometrik özellikleri yayınlanmıştır (116). Bu ölçek 7 itemden oluşmaktadır. Panik bozukluğun şiddetini, panik atakların sıklığını, sınırlı semptomlu epizodları, beklenti anksiyetesinin şiddetini, fobik kaçınmayı ve işlevsel bozulmayı ölçmektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (117).

3.3.8. Akut Panik Envanteri (APE)

Liebowitz ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (118). Araç, toplam 17 maddeden oluşur ve kişilerin panik atağı sırasında yaşadıkları belirtileri sorgular. Maddeler 0-3 arası puanlanırlar (0 = hiç, 3 = şiddetli). Toplam puan tüm puanların toplamı ile elde edilir.

3.3.9. Görsel Analog Ölçek (GAÖ)

On üç panik atağı belirtisinin her biri için, 1 cm. aralarla, eşit olarak bölünmüş ve 10'a kadar numaralandırılmış bir doğru üzerinde hasta tarafından işaretlendiği ölçüm aracıdır. CO₂ öncesinde ve sonrasında uygulanmış ve belirtilerdeki değişikliğin niceliği ölçülmüştür.

3.4. CO₂ UYGULAMA YÖNTEMLERİ

CO₂ zorlaması, panik bozukluğu etyoptagogeneziye yönelik yapılan araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Uygulama yöntemleri, süre, veriliş biçimi ve CO₂ oranları açısından farklıdır. CO₂ zorlamasında 3 temel yaklaşım bulunur.

Steady-state Yöntemi: İki ayrı şekilde uygulanır. İlkinde %5-7 CO₂ 12 dakika süresince kapalı plastik odacık içinde verilir, ikincisinde ise %5.5 CO₂ burnu, ağzı kapatan bir maske aracılığı ile sürekli pozitif basınçla verilir.

Read-tekrar-soluma Yöntemi: burnun kliple kapatılarak %5-7 CO₂ ve %93-95 O₂ ağızdan inhale edilir. Kapalı sistem şeklinde uygulandığı için her nefes alış verişte CO₂ yoğunluğu artar.

Tek ya da çift-nefes inhalasyonu: Bir ya da iki vital kapasite (kişinin en yüksek oranda soluk verişinden sonra yapabileceği en yüksek inhalasyon) %35 CO₂- %65 O₂ inhalasyonu yapılır. Maske kullanılır (59).

%35, %7, %5 CO₂ oranlarında uygulanan CO₂-O₂ karışımları içinde, CO₂ yoğunluğu arttıkça panik atağı oluşturma etkisi artmaktadır. %7 CO₂'ye olan panik atak yanıtının %5'e olan cevaptan daha yüksektir (7). Düşük konsantrasyonlarda uygulamada (%7 CO₂-%93 O₂) ve %5 CO₂-%95 O₂) CO₂ yirmi dakika süre ile uygulanmıştır (64).

Çalışmamızda %5 CO₂-%95 O₂ karışımı steady- state yöntemi aracılığıyla 20 dakika süre ile uygulandı.

3.5. YAPILAN İŞLEMLER

1.Panik bozukluğu tanısı alan hastaların ve sağlıklı gönüllülerin çalışma ile ilgili sözel ve yazılı bilgilendirilmiş oluru alındı ve sosyodemografik verileri kaydedildi. İlk görüşmede HAM-D, HAM-A, PBSÖ, PAÖ, ADÖ ölçekleri uygulandı.

2.Hemogram, rutin biyokimya, TFT, EKG tetkikleri istendi.

3.Gönüllülerin SPECT çekimi öncesinde, en az 48 saat alkol ve benzodiyazepin, 3 saat öncesinde çay, kahve, sigara kullanmamaları sağlandı.

4.SPECT çekimi ve CO₂ kışkırtma testi Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

5.*Baseline çekimden* yarım saat önce gönüllülere Akut Panik Envanteri ve Görsel Analog Ölçek verildi.

6.Damaryolu açılan gönüllüler 15 dakika sessiz ortamda gözü kapalı olarak istirahat etti.

7. On beş dakika sonra I.V. TC 99HMPA-O verildi. İşaretleyici verildikten sonra 15 dakika daha sessiz ortamda gözü kapalı olarak istirahat etti.

8.İşaretleyici verildikten bir saat sonra baseline SPECT çekimi yapıldı.

9.Bu ilk çekimden en az 48 saat sonra %5 CO₂ inhalasyonu sonrası SPECT çekimi yapıldı.

10. Gönüllülere inhalasyondan önce %5 CO₂-%95 O₂ karışımı soluyacakları, sonucunda bazı basit fiziksel belirtilerden kesin bunaltı algısına kadar değişebilecek oranda rahatsız duyabilecekleri tekrar açıklandı.

11. Çekimden yarım saat önce gönüllülere Akut Panik Envanteri ve Görsel Analog Ölçek verildi.

12. Damaryolu açılan gönüllüler 15 dakika sessiz ortamda gözü kapalı olarak istirahat etti.

13. Nabız, tansiyon arteriyel ve solunum sayıları kaydedildi.

14. Gönüllülere %5 CO₂-%95 O₂ karışımı solutulmaya başlandı. Herhangi bir belirti yaşamayanlara inhalasyonun 10. dakikasında işaretleyici verildi. Tekrar nabız, tansiyon arteriyel ve solunum sayıları kaydedildi. İnhalasyon toplam 20 dakikaya tamamlandı. İşaretleyici verildikten sonra 15 dakika sessiz ortamda gözü kapalı olarak istirahat edildi.

15. Gönüllülerin inhalasyon sırasında bir panik atağı geçirmesi durumunda inhalasyon durduruldu. Gönüllülerden panik atağı geçirmeleri ya da anksiyete nedeni ile işlemi sonlandırmak istemeleri durumunda sağ ellerini kaldırmaları istendi. İşaretleyici verildi. Nabız, tansiyon arteriyel ve solunum sayıları kaydedildi. İşaretleyici verildikten sonra 15 dakika sessiz ortamda gözü kapalı olarak istirahat edildi. Bu sürenin sonunda APE ve GAÖ verilerek işaretleyicinin verildiği anı düşünerek(geriye dönük- hatırlama) ile itemleri puanlamaları istendi.

16. *Panik atağının tanımlanması:* hekimin klinik gözlemi ile hasta tarafından verilen bilgiler değerlendirilerek DSM-IV'e göre panik atağı belirtilerinden en az dördünün olması gereklidir.

17. İşaretleyici verildikten bir saat sonra SPECT çekimi yapıldı.

18. Araştırmanın herhangi bir aşamasında ayrılmak isteyen gönüllülerin işlemlerinin sonlandırılması planlandı. İki panik bozukluğu hastası baseline çekim sonrasında çalışmadan ayrıldı, tedavisi başlanarak poliklinik kontrollerine devam etmek üzere izleme alındı. Araştırmayı tamamlayan hastaların farmakolojik tedavileri başlanarak poliklinik takiplerine gelmek üzere izleme alındı.

3.6. BEYİN SPECT GÖRÜNTÜLEME

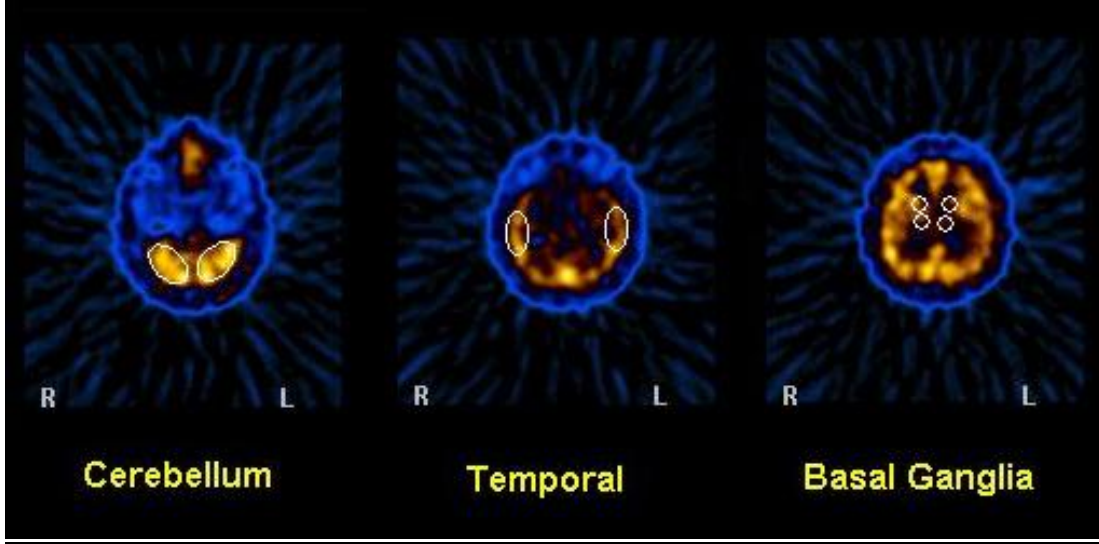
Panik bozukluğu hastalarına ve sağlıklı kontrollere bazal ve %5 lik CO₂ solunması sonrası iki kez (aralarında en az 2 gün olmak üzere) beyin perfüzyon SPECT görüntülemesi yapıldı.

Perfüzyon SPECT görüntülemesi öncesi gönüllülerin damar yolu açılarak 15 dakika süre ile sessiz, sakin ve loş bir odada dinlenmeleri sağlandı. Teknesyum (Tc-99m) üreten jeneratörden sağım işlemiyle yeni elde edilmiş Tc-99m pertechnetate ile Hexamethylpropylenamine (HMPAO) (Amerscan, Ceretec, UK) kiti üretici firmanın önerdiği işlemlere uygun şekilde işaretlendi. İşaretlemeden sonra ilk 30 dakika içinde 25 mCi Tc-99m HMPAO I.V. olarak damar yolundan enjekte edildi. Enjeksiyon sırasında hasta ile konuşulmamaya ve mümkün olan en az uyarı verecek şekilde davranmaya özen gösterildi. Enjeksiyon sırasında hastaların gözleri ve kulakları açıldı. Enjeksiyondan 60 dakika sonra görüntüleme başladı. SPECT görüntüleme, çift başlı gama kamera (FORTE, PHİLİPS) ile LEHR kollimatör kullanılarak, 128*128 matrix ve 35 saniyeden 128 frame olacak şekilde yapıldı. Elde edilen ham görüntüler işleme ünitesine (ENTEGRA, GE, USA) aktararak orbitomeatal hata paralel üç düzlemde (koronal, sagittal ve aksiyel) kesitler elde edildi. İşleme sırasında "Butter-worth" filtresi (Cut off frequency: 0.55 ve power factor: 10) kullanıldı. Görüntüler hasta veya kontrollerin hastalık durumlarından ve bazal veya CO₂ indüksiyonlarından habersiz deneyimli bir nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirildi. Görsel değerlendirmeye ek olarak beyin perfüzyonunun yarı kantitatif analizi yapıldı. Görsel değerlendirmeler sırasında, beynin herhangi bir bölgesindeki aktivite tutuluşunda azalma hipoperfüzyon, artma ise hiperperfüzyon olarak belirtildi.

Beyin perfüzyonunun yarı kantitatif analizi için, işleme ünitesinde varolan program ENTEGRA version 2.5202,GE. USA) kullanıldı. Segment analizi için cerebellum, temporal lob ve bazal ganglionlara ilgi alanları çizildi (Şekil 1). Otomatik olarak bu alanlardan alınan ortalama sayımlar, cerebellumdan ölçülen sayıma oranlanarak bBKA oranları hesaplandı (119). Ayrıca otomatik programda varolmayan, temporal kesitler üzerinde parahippokampal gyrus (hipokampal alanıda içeren) ve gyrus temporalis lateralis (girus temporalis medius) alanlarına manuel olarak ilgi alanı (şekil 2) çizilerek alınan ortalama sayımlar; transvers kesitlerde sağ ve sol cerebelluma manuel olarak ilgi alanı (şekil 3) çizilerek elde edilen ortalama sayımlara oranlandı. Bu sayımların serebelluma oranlanma nedeni, serebellumun

anksiyeteye ilişkinin olmamasından dolayı eksternal bir referans bölgesi olarak alınmasıdır (120).

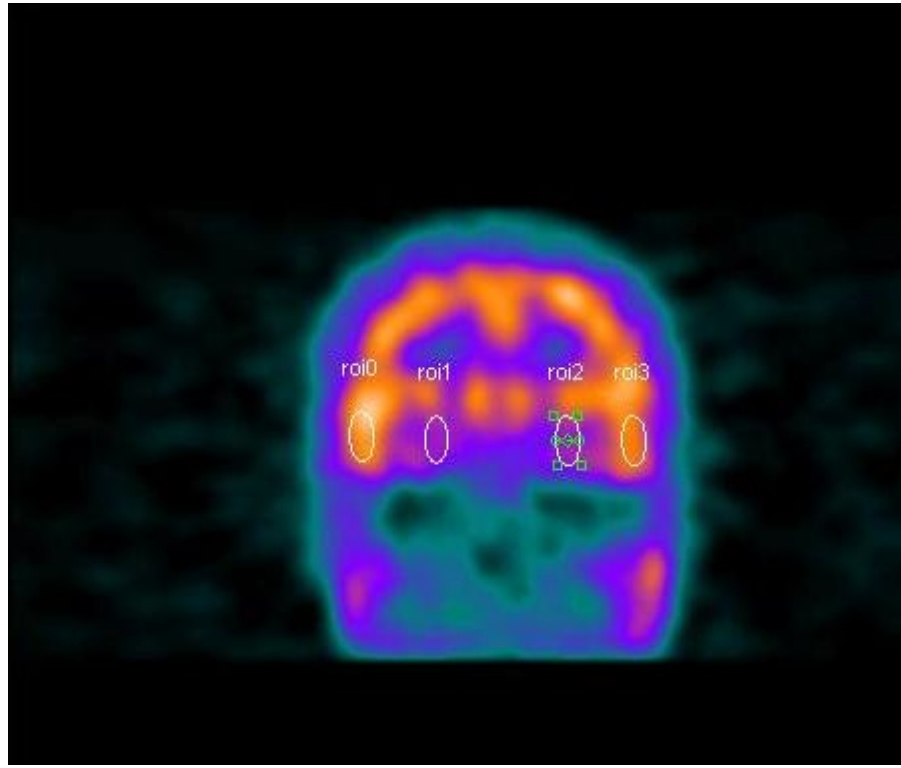
Sekil 1: Segment analizi için cerebellum, temporal lob ve bazal ganglionlara çizilen ilgi alanları



Sekil 2: Temporal kesitler üzerinde parahippokampal gyrus (hipokampal alanıda içeren) ve gyrus temporalis lateralis alanlarına manuel olarak çizilen ilgi alanı (121)

ROI 0-Sağ Girus temporalis medius; **ROI 1-** Sağ parahippokampal (hipokampal alanıda içeren) girus

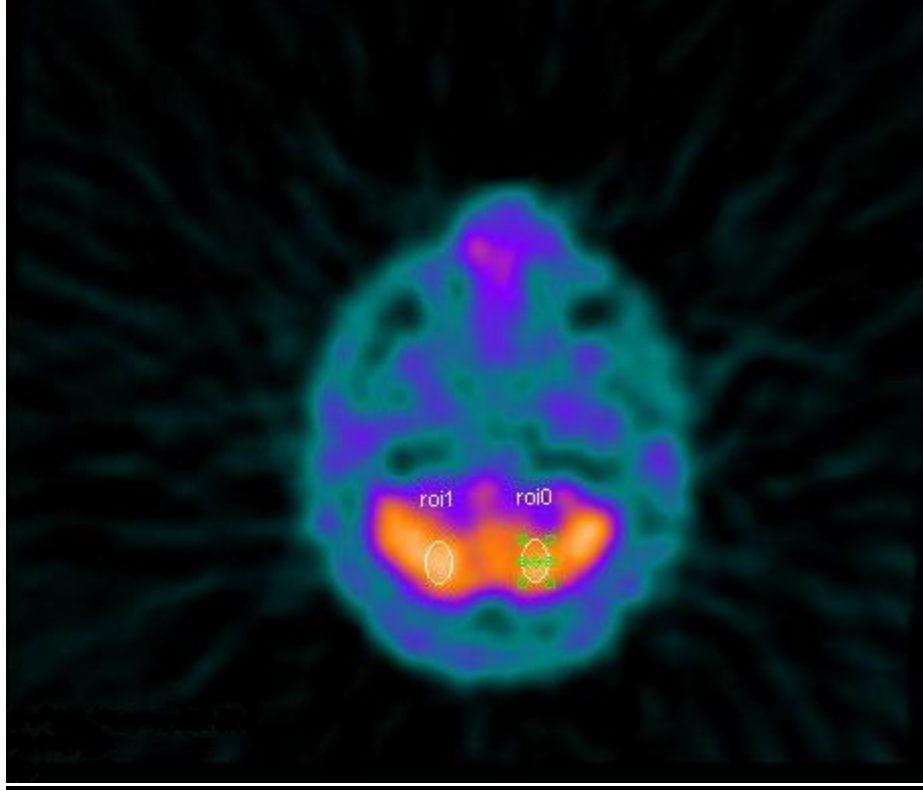
ROI 2- Sol Girus temporalis medius; **ROI 1-** Sol parahippokampal (hipokampal alanıda içeren) girus



Sekil 3:Transvers kesitlerde sağ ve sol cerebelluma manuel olarak ilgi alanları

(121)

ROI 0-Sol Girus serebellum; **ROI 1-** Sağ serebellum



3.7. İSTATİSTİK YÖNTEMİ

İstatistiksel değerlendirmeler 'SPSS for Windows(Release 15.0)' kullanılarak yapıldı. Gerekli olan istatistiksel varsayımların(kitle dağılımının normal dağılıma uyması, kitle varyanslarının eşit olması ve gözlemlerin birbirinden bağımsız elde edilmiş olması) sağlandığı durumlarda daha güçlü oldukları için parametrik testler kullanıldı(t- test, Paired t- Test Anova F Test, Repeated Measure Anova, Welch test, LSD test, Tukey test). Bu varsayımların sağlanamadığı durumlarda ise parametrik olmayan ve daha düşük güç değerlerine sahip Mann-Whitney U, ve Kruskal Wallis gibi testler kullanıldı.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

4. BULGULAR

4.1. PANİK BOZUKLUĞU VE SAĞLIKLI KONTROL GRUP

KARŞILAŞTIRMALARI

4.1.1. Demografik Veriler

Çalışma grubu, agorafobili ve agorafobisiz panik bozukluğu olan 14 kişi (9 Erkek, 5 Kadın) ve 11 sağlıklı gönüllü (5 Erkek, 6 Kadın) olmak üzere toplam 25 kişiden oluşmaktadır. Her iki grubun yaşları birbirine yakın olup gruplar arasında yaş ($t= 0.51$, $p= 0.61$) veya cinsiyet (Mann-Whitney $U= 62.5$, $p= 0.35$) farkı bulunmamaktadır. Medeni durum (Mann-Whitney $U= 48.5$, $p=0.06$) ve çalışma durumu (Mann-Whitney $U= 68.5$, $p=0,46$) açısından hasta ve kontroller arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Eğitim durumu ise hasta ve kontrol grubu arasında farklılık göstermekte olup kontrol grubunun eğitim düzeyi daha yüksektir (Mann-Whitney $U= 25$, $p= 0.03^*$).

4.1.2. Hastalık Süresi

Hastaların ortalama hastalık süresi 6.4 yıl idi [SD (Standart Sapma)= 4.9].

4.1.3. İlk Değerlendirmedeki Ölçek Puanları

Hastalar çalışmaya alındıktan sonra ilk değerlendirmelerinde uygulanan ADİ, HAMD, HAM, PBŞÖ ölçeklerinde panik bozukluğu grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar bulundu (Tablo 6). Bu ölçeklerin tümünde toplam puanlar beklenildiği gibi hasta grubunda daha yüksektir. Uygulanan ölçekler içinde yer alan Panik Agorafobi Ölçeği toplam puanu da gruplar arası anlamlı farklılık gösterdi (Mann-Whitney $U=0.0$, $p < 0,001$).

Tablo 6: Panik Bozukluğu ve Sağlıklı Kontrol Grubu Ölçek Toplam Puan Ortalamalarının Bağımsız Gruplar Arasında T Testi İle Karşılaştırılması

(ADİ: Anksiyete Duyarlılığı İndeksi, HAMA: Hamilton Anksiyete Ölçeği, HAMD: Hamilton Depresyon Ölçeği, PBŞÖ: Panik Bozukluğu Şiddeti Ölçeği, SD: Standart sapma).

	Panik Bozukluğu (n= 14)		Sağlıklı Kontrol (n=11)		df	t	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
ADİ	40	12	9.0	8.0	23	7.4	<0.001
HAMA	25	12	1.1	1.0	23	6.6	<0.001
HAMD	9	4	0.0	0.4	23	7.2	<0.001
PBŞÖ	14	5.9	0.0	0.0	23	9.1	<0.001

4.2. BAZAL BULGULARIN KARSILAŖTIRILMASI

4.2.1. Bazal ekim ncesi Uygulanan Derecelendirme lekleri

Bazal ekim öncesi yapılan Görsel Analog lek ve Akut Panik Envanteri toplam puan ortalamaları gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık gstermiŖtir (Tablo7).

Tablo 7: Bazal ekim ncesi Uygulanan Görsel Analog lek ve Akut Panik Envanteri Toplam Puan Ortalamalarının Bağımsız Gruplar Arasında T-Testi İle Karşılaştırılması

(GA: Görsel Analog lek, APE: Akut Panik Envanteri; SD: Standart sapma)

	Panik Bozukluğu (n= 14)		Sağlıklı Kontrol (n=11)		df	t	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
GA	23.5	22.2	0.54	1.50	23	6.3	0.002
APE	11.6	6.5	0.36	0.92	23	3.8	0.000

4.2.2. Bazal SPECT ekimleri

Bazal SPECT çekimleri görsel olarak deęerlendirilmiŖtir. Hem bazal, hem de CO₂ zorlaması sonrasındaki görsel değerlendirme sonuçları Tablo 8'te sunulmuŖtur.

Tablo 8: Bazal ve Zorlama Ertesi Elde Edilen SPECT Görüntülerinin Görsel Olarak Değerlendirilmelerinde Saptanan Kan Akımı Anormallikleri.

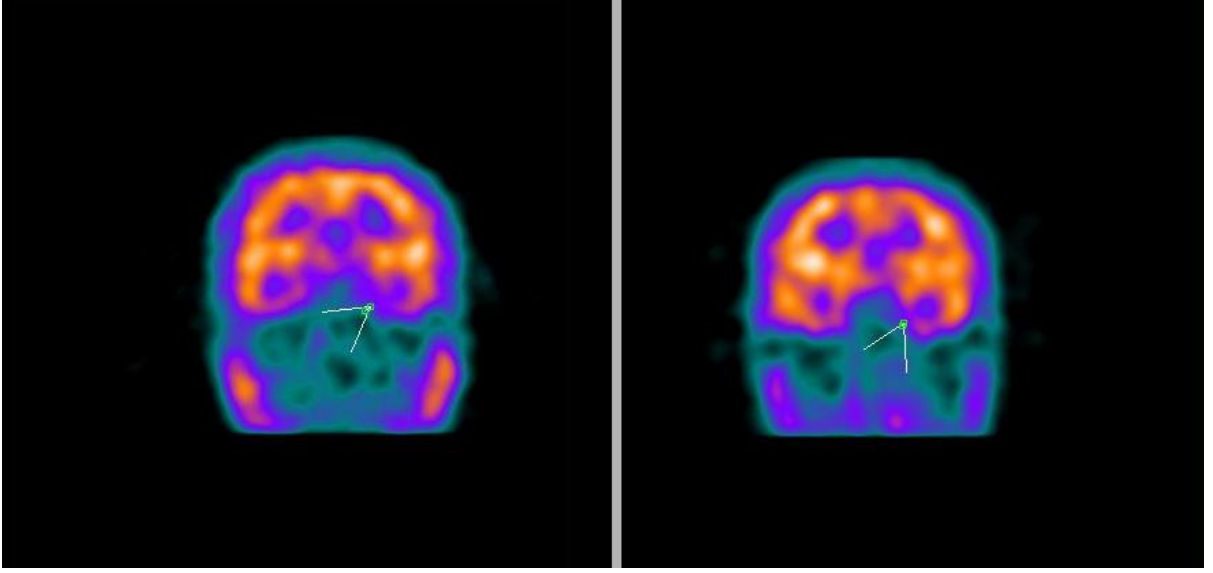
(PA += Panik Atağı geçiren Panik Bozukluğu Hastaları; PA-= Panik Atağı geçiren Panik Bozukluğu Hastaları; SK= Sağlıklı Kontrol)

	Bazal	CO₂ zorlaması sonrasında
PB-1 (PA+)	Sol hipokampal girusta hipoperfüzyon	Sol hipokampal girusta hipoperfüzyon belirginleşme
PB-2 (PA+)	Normal	Sol superior temporalde hiperaktif alan
PB-3 (PA+)	Sol hipokampal girusta hipoperfüzyon	Sol hipokampal girusta hipoperfüzyon belirginleşme
PB-4 (PA+)	Bilateral frontal kortekste hiper perfüzyon Sağ parahipokampal girusta hipoperfüzyon belirgin	Sağ parahipokampal girusta hipoperfüzyon hafif
PB-5 (PA+)	Normal	Bilateral frontal kortekste hiperperfüzyon Sol medial temporal alanda hiperperfüzyon
PB-6	Sol parahipokampal hipoperfüzyon	Normal
PB-7	Normal	Normal
PB-8	Normal	Normal
PB-9	Normal	Normal
PB-10	Normal	Normal
PB-11	Normal	Normal
PB-12	Normal	Normal
PB-13	Sağ hipokampal girusta hipoperfüzyon	Çalışmadan ayrıldı
PB-14	Normal	Çalışmadan ayrıldı
SK-1 (PA+)	Normal	Sol parahipokampal alanda hipoperfüzyon
SK-2	Normal	Bilateral frontal kortekste hiperperfüzyon
SK-3	Normal	Normal
SK-4	Normal	Normal
SK-5	Normal	Normal
SK-6	Normal	Normal
SK-7	Normal	Normal
SK-8	Normal	Normal
SK-9	Normal	Normal
SK-10	Normal	Normal
SK-11	Normal	Normal

Sekil 4: CO₂ inhalasyonu sonrası panik atağı geçiren bir panik bozukluğu hastasının dinlenme durumunda(a) ve zorlama sonrası (b) SPECT görüntüleri:

(a) Sol parahipokampal hipoperfüzyon

(b) Sol parahipokampal hipoperfüzyon (belirginleşmiş)



Belirlenen ilgi alanları (ROI=Region of Interest), hastalar ve sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılmıştır. Bazal SPECT çekiminde, gruplar arasında sağ ve sol parahipokampal girus, sağ ve sol girus temporalis medius bBKA'larında anlamlı farklılıklar saptanmadı. Ayrıca gruplar arasında parahipokampal girus ve girus temporalis medius bBKA sağ/sol oranında da bir farklılık yoktu (Tablo 9).

Tablo 9: Bazal SPECT Görüntülerinde Belirlenen İlgili Alanlarının bBKA Bağımsız Gruplar Arasında T-Testi İle Gruplar Arasındaki Karşılaştırılması.

Not: Tüm bBKA değerleri aynı taraftaki serebelluma bölünerek elde edilmiştir.

	Panik Bozukluğu (n= 14)		Sağlıklı Kontrol (n=11)		df	t	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
Sağ girus temporalis medius bBKA	0.85	0.88	0.87	0,05	23	-0.9	0.36
Sağ parahipokampal girus bBKA	0.69	0.07	0.70	0.04	23	-0.3	0.69
Sol parahipokampal girus bBKA	0.72	0.07	0.74	0.05	23	-0.7	0.45
Sol girus temporalis medius bBKA	0.82	0.00	0.88	0.03	17.8	-1.7	0.06
Girus temporalis medius bBKA sağ/sol	1.03	0.06	0.99	0.06	23	1.3	0.20
Parahipokampal girus bBKA sağ/sol	0.96	0.07	0.95	0.07	23	0.4	0.64

PB hastaları ve kontrollerin bazal SPECT görüntülerinde Temporal Alan ve Bazal Gangliyonların Segmental Analizle Ölçülen bBKA arasında fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10: Bazal SPECT Görüntülerinde Temporal Alan ve Bazal Gangliyonların Segmental Analizle Ölçülen bBKA Bağımsız Gruplar Arasında T Testi İle Gruplar Arasındaki Karşılaştırılması.

	Panik Bozukluğu (n= 14)		Sağlıklı Kontrol (n=11)		df	t	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
Sağ temporal alan bBKA	0.98	0.05	1.01	0.08	23	-1.1	0.25
Sol temporal alan bBKA	0.95	0.00	0.99	0.11	23	-1.1	0.25
Temporal alan bBKA sağ/sol	1.02	0.03	1.02	0.05	15.21	0.08	0.93
Sağ bazal gangliyon maksimum bBKA	0.87	0.07	0.91	0.09	23.02	-1.2	0.21
Sağ bazal gangliyon ortalama bBKA	0.84	0.07	0.88	0.09	23.02	-1.1	0.28
Sol bazal gangliyon maksimum bBKA	0.87	0.06	0.92	0.09	23	-1.5	0.13
Sol bazal gangliyon ortalama bBKA	0.84	0.07	0.87	0.09	18.47	-0.7	0.50
Bazal gangliyon maksimum bBKA sağ/sol	1.00	0.07	1.06	0.28	23	-0.7	0.43
Bazal gangliyon ortalama bBKA sağ/sol	1.00	0.06	1.02	0.06	23	-0.5	0.80

4.3. CO₂ ZORLAMASI ÖNCESİNDEKİ BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Bazal çekimler sonrasında panik bozukluğu hasta grubundan 2 hasta çalışmadan çıktı. Hastalardan biri ilaç kullanmaya başladı, diğeri ikinci çekime gelmedi. Dolayısıyla toplam 12 panik bozukluğu hastası ve 11 sağlıklı kontrole CO₂ zorlaması sonrasında SPECT çekimi yapılabildi.

4.3.1. CO₂ Zorlama Öncesinde Vital Değerlendirme ve Ölçeklerin Karşılaştırılması

Gruplar arasında zorlama öncesinde ölçümlenen vital bulgular açısından istatistiksel bir farklılık görülmedi (Tablo 11).

Tablo 11: Zorlama Öncesi Vital Bulgu Değerleri Ortalamalarının Bağımsız Gruplar Arasında T-Testi ile Gruplar Arasındaki Karşılaştırılması.

(KB: Kan Basıncı)

	Panik Bozukluğu (n=12)		Sağlıklı Kontrol(n=11)		df	t	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
Sistolik KB	108.5	31.87	106.3	16.29	21	0.1	0.84
Diastolik KB	73.33	12.30	65.45	9.34	21	1.7	0.10
Nabız	74.33	11.11	69.81	9.00	21	1.0	0.29
Solunum sayısı	18.16	2.62	17.45	2.00	21	0.7	0.29

Akut Panik Envanteri ve Görsel Analog Ölçek toplam puanı ortalamaları, panik bozukluğu grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12: Zorlama Öncesi Ölçek Ortalamalarının Bağımsız Gruplar Arasında T Testi ile Gruplar Arasındaki Karşılaştırılması

(GAÖ: Görsel Analog Ölçek, APE: Akut Panik Envanteri; SD= Standart sapma).

	Panik Bozukluğu (n=12)		Sağlıklı Kontrol(n=11)		df	t	p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD			
GAÖ	27.8	28.1	0.18	0.6	21	4.3	0.04*
APE	13.9	10.7	0.27	0.8	21	3.4	0.00*

4.4. CO₂ ZORLAMA SONRASI BULGULARININ PA+, PA- VE SAĞLIKLI KONTROL GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI

(+PA: panik atağı yaşayan panik bozukluğu hastaları, -PA: panik atağı olmayan panik bozukluğu hastaları, SK: sağlıklı kontrol)

CO₂ zorlaması sonrasında 12 panik bozukluğu hastasının beşi, 11 sağlıklı kontrolün ise yalnızca biri panik atağı geçirdi. Veriler indüksiyon sonrası panik atağı geçiren panik

bozukluğu hastaları (n= 5), panik atağı geçirmeyen panik bozukluğu hastaları (n= 5) ve panik atağı geçirmeyen kontroller (n= 10) arasında karşılaştırıldı.

4.4.1.Zorlama Sonrası 3 Grubun Demografik Verilerinin Karşılaştırılması:

Hasta grubunda CO₂ ile panik atağı geçirenlerin 4'ü erkek, 1'i kadın; panik atağı geçirmeyenlerin 4'ü erkek, 3'ü kadın ve kontrol grubunda 5 erkek ile 5 kadın panik atağı geçirmezken 1 kadın panik atağı yaşamıştır.

Yaş açısından panik atağı geçiren hastalar (ortalama yaş: 30.80, SD= 5.7), panik atağı geçirmeyen hastalar (ortalama yaş 39.14, SD= 9.6) ve sağlıklı kontroller (ortalama yaş 34.20, SD= 8.9) arasında ANOVA ile anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (P= 0.26).

Ayrıca, 3 grup arasında cinsiyet (Kruskal Wallis, p= 0.54), medeni durum (Kruskal Wallis, p= 0.18), çalışma durumu (Kruskal Wallis, p= 0.66) arasında da bir farklılık yoktu.

Panik atağı geçirenler (Mean rank= 6.5), panik atağı geçirmeyenler (Mean rank= 9.5) ve sağlıklı kontroller (Mean rank= 15.4) arasında eğitim durumu açısından anlamlı farklılık bulunduğu anlaşıldı (Kruskal Wallis test, p= 0.01)

4.4.2. Panik Atak Geçiren ve Geçirmeyenlerin PB Hastalarının Hastalık Sürelerinin Karşılaştırılması

Hastalık süreleri açısından panik atağı geçiren PB hastalar (ortalama 5.8 yıl, SD= 4.08) ile geçirmeyen PB hastaları (ortalama 4.2 yıl, SD= 2.92) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (F= 0.13, p= 0.46).

4.4.3 Taşıt Tutması, Uykuda Panik Atak, Boğulma Öyküsü Açısından Üç Grubun Karşılaştırılması

Taşıt tutması (Kruskal Wallis; p= 0.30) ve boğulma öyküsü (Kruskal Wallis; p= 0.08) üç grup arasında farklı değilken, uykuda panik atağı öyküsünün bulunması panik atağı geçirenler (mean rank= 8.4), geçirmeyenler (mean rank= 8.7) ve sağlıklı kontroller (mean rank= 15) arasında anlamlı bir farklılık göstermekteydi (Kruskal Wallis; p= 0.01).

4.4.4. Gruplar Arasında İlk Değerlendirme Ölçeklerinin Karşılaştırılması

ADİ toplam puan ortalamalarının karşılaştırılması panik atağı geçiren hastalar (ortalama 42, SD= 18), panik atağı geçirmeyen hastalar (ortalama 40, SD= 8) ve sağlıklı kontroller (ortalama 8.8, SD= 8) arasında anlamlı fark göstermekteydi (Welch, p= 0.00). Gruplar kendi aralarında ayrıca tek tek karşılaştırılmıştır. Toplam ADİ puan ortalamaları panik atağı geçiren ve geçirmeyen panik bozukluğu hastalarında fark göstermezken (p= 0.99); panik atağı geçiren

hastalar ile sağlıklı kontroller ($p= 0.04$) ve panik atağı geçirmeyen hastalar ile kontroller arasında ($p= 0.00$) farklılık gösterdi.

Üç grup arasında HAMA, HAMD, PBŞÖ, PAÖ toplam puan ortalamalarının Kruskal wallis testiyle karşılaştırılması anlamlı farklılıklar olduğunu göstermekteydi (Tablo 13).

Tablo 13: Üç Grup Arasında HAMA, HAMD, PBŞÖ, PAÖ Toplam Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması.

	Panik Atağı + (n=5) Mean rank	Panik Atağı - (n=7) Mean rank	Sağlıklı Kontrol (n=11) Mean rank	p
HAMA toplam	16.6	16.4	5.5	0.000*
HAMD toplam	18.0	15.2	5.6	0.000*
PBŞÖ toplam	16.3	16.6	5.5	0.000*
PAÖ toplam	16.1	16.7	5.5	0.000*

4.4.5. Bazalde, Zorlama Öncesinde ve Sonrasındaki GAÖ ve APE Puanlarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

Üç grup arasında bazal GAÖ karşılaştırıldığında anlamlı fark gösterildi (Welch testi; $p= 0.02$). Tukey testi ile gruplar arası fark karşılaştırıldığında; bazal GAÖ puanlarının toplamı panik atağı geçirenler ile kontroller arasında anlamlı farklılık gösterirken ($p= 0.001$), panik atağı geçirenler ile geçirmeyenler arasında anlamlı olmaya yakın bir farklılık vardı ($p= 0.05$). Panik atağı geçirmeyenler ile kontroller ($p= 0.20$) arasında ise anlamlı farklılık yoktu (Tablo 15).

Üç grup arasında CO₂ zorlaması öncesi GAÖ puanları ortalaması karşılaştırıldığında anlamlı fark gösterildi (Welch testi; $p=0.01$). Tukey testi ile gruplar karşılaştırıldığında, CO₂ zorlaması öncesi GAÖ toplam puanları panik atağı geçirenler ve kontroller arasında anlamlı bir farklılık gösterirken ($p= 0.001$), panik atağı geçirenler ile geçirmeyen hasta grupları arasındaki farklılığın p değeri 0.04 idi. Panik atağı geçirmeyenler ile kontroller ($p= 0.20$) arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Üç grup arasında CO₂ zorlama sonrası GAÖ karşılaştırıldığında farklılık anlamlı düzeydeydi (Welch testi; $p=0.01$). Tukey testi ile gruplar arasındaki farklar karşılaştırıldığında, CO₂ zorlama sonrası GAÖ puanlarının toplamı panik atağı geçiren hastalar ile kontroller arasında ($p= 0.00$), hasta grubunda panik atağı geçirenler ile geçirmeyenler arasında bir fark

vardı (p=0.00). Panik atağı geçirmeyenler ile kontroller (p= 0.36) arasında ise anlamlı fark yoktu.

Panik atağı geçiren grubun bazal, zorlama öncesi ve zorlama sonrası GAÖ puanları toplamları karşılaştırıldığında (tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ve LSD= (Least Significance Difference = minimal değişiklikler farkı) düzeltmesi); bazal GAÖ puanları toplamı ile zorlama öncesi GAÖ puanları arasında fark bulunmazken (p= 0.37), bazal GAÖ puanları toplamı ile CO₂ zorlama sonrası arasında istatistiksel farklılık vardı (p= 0.01).

Tablo 14: Hastaların ve Kontrollerin Toplam Görsel Analog Ölçek Puanları

	GAÖ (bazal)	GAÖ (CO₂ zorlaması öncesi)	GAÖ (CO₂ zorlaması sonrası)
PB1;(PA+)	65.00	67.00	98.00
PB2;(PA+)	17.00	30.00	37.00
PB3;(PA+)	55.00	41.00	111.00
PB4;(PA+)	8.00	14.00	24.00
PB5;(PA+)	45.00	69.00	103.00
PB1;(PA-)	10.00	11.00	11.00
PB2;(PA-)	14.00	3.00	16.00
PB3;(PA-)	58.00	75.00	56.00
PB4;(PA-)	2.00	5.00	1.00
PB5;(PA-)	11.00	11.00	10.00
PB6;(PA-)	6.00	8.00	12.00
PB7;(PA-)	0.00	0.00	0.00
SK 1	0.00	0.00	0.00
SK 2	0.00	0.00	0.00
SK 3	0.00	0.00	0.00
SK 4	0.00	0.00	0.00
SK 5	5.00	2.00	2.00
SK 6	0.00	0.00	0.00
SK 7	0.00	0.00	0.00
SK 8	0.00	0.00	0.00
SK 9	0.00	0.00	2.00
SK 10	1.00	0.00	0.00

Üç grup arasında bazal APE puanları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olduğu gösterildi (Welch testi; $p= 0.04$). Tukey testi ile gruplar arasındaki farklılıklar karşılaştırıldığında, bazal APE puanları toplamı panik atağı geçiren hastalar ile kontroller arasında ($p= 0.000$) ve panik atağı geçirmeyen hastalar ile kontroller ($p= 0.005$) arasında anlamlı farklılık olduğu gösterildi. Panik atağı geçirenler ile geçirmeyenler ($p= 0.17$) arasında ise anlamlı bir farklılık yoktu.

Üç grup arasında CO₂ zorlaması öncesindeki APE puanları karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu gösterildi (Welch testi; $p= 0.01$). Tukey testi ile gruplar arasındaki farklılıklar karşılatırıldığında; CO₂ zorlaması öncesindeki APE puanlarının toplamı panik atağı geçiren hastalar ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark gösterirken ($p= 0.00$), panik atağı geçirenler ile geçirmeyenler arasında ($p= 0.055$) anlamlı fark yoktu, fakat anlamlılığa eğilim göstermekteydi. Panik atağı geçirmeyenler ile kontroller arasında da istatistiksel farklılık olduğu gösterildi ($p= 0.04$) .

Üç grup arasında CO₂ zorlaması sonrasındaki APE puanlarının karşılaştırılmasında anlamlı bir fark vardı (Welch testi; $p= 0.005$). Tukey testi ile gruplar arası farklar karşılaştırıldığında; APE puanları toplamı panik atağı geçirenler ve sağlıklı kontroller arasında ($p= 0.00$) ve panik atağı geçirenler ile geçirmeyen hasta grupları arasında ($p= 0.002$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar vardı. Panik atağı geçirmeyenler ile kontroller arasında da farklılık olduğu saptandı ($p= 0.03$) .

Panik atağı geçiren grubun bazal, zorlama öncesi ve zorlama sonrası APE puanları toplamı karşılaştırıldığında (tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ve LSD = Least Significance Difference = minimal değişiklikler farkı); bazal APE puanları toplamı ile zorlama öncesi APE puanları arasında fark bulunmazken ($p= 0.15$), bazal APE puanları toplamı ile CO₂ zorlama sonrası arasında anlamlı farklılık vardı ($p= 0.04$).

Tablo 15: Bazalde, CO₂ Zorlaması Öncesinde ve Sonrasındaki Görsel Analog Ölçek Ve Akut Panik Envanteri Puanlarının Gruplar Arasındaki Tukey Testi İle Karşılaştırmaları

(+PA: Panik Atağı Yaşayan Panik Bozukluğu Hastaları, -PA: Panik Atağı Olmayan Panik Bozukluğu Hastaları, SK: Sağlıklı Kontrol, BGAÖ: Bazal Görsel Analog Ölçek, BPAE: Bazal Akut Panik Envanteri, ZÖGAÖ: Zorlama Öncesi Görsel Analog Ölçek, ZÖAPE: Zorlama Öncesi Akut Panik Envanteri, ZSGAÖ: Zorlama Sonrası Görsel Analog Ölçek, ZSAPE: Zorlama Sonrası Akut Panik Envanteri).

	+ PA /- PA	+ PA/ SK	-PA/SK
	p	p	p
BGAÖ	0.05	0.001*	0.20
BAPE	0.17	0.000*	0.005*
ZÖGAÖ	0.04*	0.001*	0.20
ZÖAPE	0.05	0.00*	0.04*
ZSGAÖ	0.00*	0.00*	0.36
ZSAPE	0.002*	0.00*	0.03*

4.4.6. CO₂ Zorlaması Öncesinde ve Sonrasındaki Vital Bulgu Ortalamalarının Gruplar Arasında Karşılaştırılması

ANOVA'ya göre, CO₂ zorlaması öncesi gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basıncı, nabız, solunum sayısı arasında bir farklılık yoktu (Tablo 16)

Tablo 16: CO₂ Zorlaması Öncesi Gruplar Arasında Sistolik Ve Diyastolik Kan Basıncı, Nabız, Solunum Sayısı (KB: Kan Basıncı, SS: Solunum Sayısı, SD: Standart Sapma).

	Panik Atağı +		Panik Atağı -		Sağlıklı Kontrol		p
	(n=5)		(n=7)		(n=10)		
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
Zorlama öncesi sistolik KB	114	5	120	11	106	17	0.13
Zorlama öncesi diyastolik KB	72.0	14	74	11	66	9	0.33
Zorlama öncesi nabız	77.0	16	72	6	71	8	0.49
Zorlama öncesi SS	18.4	3.5	18.0	2.0	17.6	2.0	0.83

CO₂ zorlaması sonrası gruplar arasında sitolik ve diyastolik kan basıncı, nabız arasında anlamlı farklılıklar olduğu gösterildi. Tukey testiyle gruplar arası karşılaştırma yapıldığında panik atağı geçiren panik bozukluğu hastaları ile sağlıklı kontrollerin sistolik (p= 0.01) ve diyastolik (p= 0.02) kan basıncı, nabız (p= 0.03) ortalamaları arasında anlamlı farklılıklar vardı. Panik atağı geçirenler ile panik atağı geçirmeyenler ve panik atağı geçirmeyen hastalar ile kontroller arasında vital bulgular arasında farklılık bulunamadı (Tablo 17).

Tablo 17: CO₂ Zorlaması Öncesi Gruplar Arasında Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı, Nabız, Solunum Sayısının Anova İle Karşılaştırılması:

	Panik Atağı + (n=5)		Panik Atağı - (n=7)		Sağlıklı Kontrol (n=10)		P
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
Zorlama sonrası sistolik KB	132	21	120	18	103	10	0.01
Zorlama sonrası diyastolik KB	84	11	75	11	63	13	0.01
Zorlama sonrası nabız	80	18	68	4.0	66	3.0	0.03
Zorlama sonrası SS	18.8	3.3	18.8	3.0	18.6	3.5	0.98

4.4.7. Gruplar Arasında Bazal ve CO₂ Zorlaması Sonrası SPECT Verilerinin Karşılaştırılması

4.4.7.1. Bazal SPECT

Grupların bazal SPECT verileri karşılaştırıldığında sağ ve sol parahipokampal ve sağ ve sol girus temporalis medius bBKA'ında anlamlı farklılıklar bulunamadı. Ayrıca bu bölgelerin sağ/sol oranları arasında da bir fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18: Bazal SPECT Görüntülerinde Belirlenen İlgili Alanlarının bBKA'nın Anova İle Üç Grup Arasında Karşılaştırılması

	Panik Atağı + (n=5)		Panik Atağı - (n=7)		Sağlıklı Kontrol (n=10)		p
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
Sağ girus temporalis medius bBKA	0.86	0.08	0.84	0.10	0.87	0.05	0.65
Sağ parahipokampal girus bBKA	0.70	0.05	0.68	0.08	0.71	0.05	0.78
Sol parahipokampal girus bBKA	0.72	0.04	0.70	0.09	0.74	0.05	0.53
Sol girus temporalis medius bBKA	0.86	0.07	0.79	0.11	0.88	0.04	0.06
Girus temporalis medius bBKA sağ/sol	0.99	0.05	1.06	0.05	0.99	0.06	0.07
Parahipokampal girus bBKA sağ/sol	0.96	0.05	0.98	0.08	0.95	0.07	0.80

Sağ ve sol temporal bölge, sağ ve sol bazal gangliyonların bazal SPECT görüntülemelerinin segmental analiz ile değerlendirilerek ölçülen bBKA'rı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo19).

Tablo 19: Bazal SPECT Görüntülerinde Temporal Alan ve Bazal Gangliyonların Segmental Analizle Ölçülen bBKA' larının Anova İle Gruplar Arasındaki Karşılaştırılması

	Panik Atağı + (n=5)		Panik Atağı - (n=7)		Sağlıklı Kontrol (n=10)		p
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
Sağ temporal alan bBKA	0.97	0.03	0.97	0.04	1.02	0.09	0.28
Sol temporal alan bBKA	0.95	0.05	0.94	0.05	1.00	0.11	0.37
Temporal alan bBKA sağ/sol	1.03	0.03	1.02	0.02	1.02	0.05	0.95
Sağ bazal gangliyon maksimum bBKA	0.86	0.06	0.85	0.05	0.91	0.09	0,23
Sağ bazal gangliyon ortalama bBKA	0.83	0.04	0.85	0.08	0.87	0.08	0,60
Sol bazal gangliyon maksimum bBKA	0.85	0.06	0.88	0.07	0.92	0.10	0,34
Sol bazal gangliyon ortalama bBKA	0.79	0.04	0.85	0.08	0.86	0.10	0,34
Bazal gangliyon maksimum bBKA sağ/sol	1.01	0.07	0.97	0.05	1.07	0.29	0,56
Bazal gangliyon ortalama bBKA sağ/sol	1.04	0.04	1.00	0.05	1.01	0.05	0,48

4.4.7.2. CO₂ Zorlama Sonrası SPECT:

Zorlama sonrası üç grubun sağ ve sol parahipokampal girus ve girus temporalis medius bBKA karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak sağ parahipokampal girus gruplar arasında fark gösterme eğilimindeydi (Tablo 20).

Tablo 20: CO₂ Zorlaması Sonrasında Üç Grup Arasında bBKA'nın Anova ile Karşılaştırılması.

	Panik Atağı + (n=5)		Panik Atağı - (n=7)		Sağlıklı Kontrol (n=10)		p
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
Sağ girus temporalis medius bBKA	0.83	0.04	0.87	0.05	0.86	0.08	0.55
Sağ parahipokampal girus bBKA	0.66	0.05	0.74	0.04	0.70	0.06	0.05 *
Sol parahipokampal girus bBKA	0.67	0.04	0.74	0.04	0.72	0.06	0.09
Sol girus temporalis medius bBKA bazal	0.86	0.09	0.85	0.04	0.85	0.09	0.97
Girus temporalis medius bBKA sağ/sol	0.97	0.09	1.02	0.06	1.01	0.09	0.49
Parahipokampal girus bBKA sağ/sol	0.98	0.04	1.00	0.06	0.96	0.06	0.45

Gruplar kendi içinde Tukey testi ile karşılaştırıldığında panik atağı geçiren hastalar ile geçirmeyen hastaların sağ parahipokampal bBKA'da fark gösterildi. Panik atağı geçirenler ile sağlıklı kontroller arasında ve panik atağı geçirmeyenler ile sağlıklı kontroller arasında farklılıklar yoktu. (Tablo 21).

Tablo 21: CO₂ Zorlaması Sonrasında Üç Grubun bBKA'nın Tukey Testiyle Grup İçi İkili Karşılaştırılması (Tabloda Sadece Anlamlılık Gösteren Sağ Hipokampal Bölge Karşılaştırması Mevcuttur.)

	+ PA /- PA p	+ PA/ SK p	-PA/SK p
Sağ Parahipokampal	0.04*	0.46	0.22

Sağ ve sol temporal bölge, sağ ve sol bazal gangliyonların zorlama sonrası SPECT görüntülemelerinin segmental analiz ile değerlendirilerek ölçülen bBKA' rı arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 22)

Tablo 22: Zorlama Sonrası SPECT Görüntülerinde Temporal Alan ve Bazal Gangliyonların Segmental Analizle Ölçülen bBKA' larının Anova İle Gruplar Arasındaki Karşılaştırılması

	Panik Atağı + (n=5)		Panik Atağı – (n=7)		Sağlıklı Kontrol (n=10)		p
	Ort.	SD	Ort.	SD	Ort.	SD	
Sağ temporal alan bBKA	0.95	0.10	0.94	0.04	1.00	0.08	0.26
Sol temporal alan bBKA	0.92	0.08	0.91	0.04	0.96	0.05	0.21
Temporal alan sağ/sol bBKA	1.04	0.03	1.03	0.03	1.04	0.04	0.90
Sağ bazal gangliyon maksimum bBKA	0.81	0.11	0.86	0.09	0.84	0.08	0,70
Sağ bazal gangliyon ortalama bBKA	0.77	0.07	0.80	0.09	0.84	0.09	0,42
Sol bazal gangliyon maksimum bBKA	0.83	0.12	0.84	0.07	0.87	0.09	0,75
Sol bazal gangliyon ortalama bBKA	0.77	0.08	0.79	0.07	0.81	0.07	0,63
Bazal gangliyon maksimum bBKA sağ/sol	0.98	0.12	1.01	0.11	0.96	0.03	0,53
Bazal gangliyon ortalama bBKA sağ/sol	1.00	0.04	1.00	0.05	1.02	0.07	0,70
Sağ temporal alan bBKA	0.95	0.10	0.94	0.04	1.00	0.08	0.26

4.5. ÜÇ GRUBUN BAZAL VE CO₂ SONRASI SPECT VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

4.5.1. Panik Atak Geçiren Pb'lerin Bazal ve CO₂ Sonrası SPECT Verilerinin Karşılaştırılması

Panik atak geçiren PB hastalarının bazal ve CO₂ sonrası bBKA arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 23).

Tablo 23: Panik Atak Geçiren PB Hastalarının Bazal ve CO₂ Sonrası SPECT Görüntülerinde Belirlenen İlgili Alanlarının bBKA' nın Paired-Sample Test ile karşılaştırılması

	Bazal		CO ₂ zorlama sonrası		df	t	p
	Ort.	SD	Ort.	SD			
Sağ Girus temporalis medius	0.86	0.08	0.83	0.04	4	1.5	0.20
Sağ parahipokampal girus	0.70	0.05	0.66	0.05	4	1.8	0.14
Sol Girus temporalis medius	0.72	0.04	0.67	0.04	4	1.7	0.14
Sağ parahipokampal girus	0.86	0.07	0.86	0.09	4	-0.06	0.95
Girus temporalis medius sağ/sol	0.99	0.05	0.97	0.09	4	0.5	0.64
Parahipokampal girus sağ/sol	0.96	0.05	0.98	0.04	4	-0.4	0.69

4.5.2. Panik Atak Geçirmeyen PB'lerin Bazal ve CO₂ Sonrası SPECT Verilerinin Karşılaştırılması

Panik atak geçirmeyen PB hastalarının bazal ve CO₂ sonrası bBKA arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 24).

Tablo 24: Panik Atak Geçirmeyen PB Hastalarının Bazal ve CO₂ Sonrası SPECT Görüntülerinde Belirlenen İlgili Alanlarının bBKA' nın Paired-Sample Test ile karşılaştırılması

	Bazal		CO ₂ Zorlama Sonrası		df	t	p
	Ort.	SD	Ort.	SD			
Sağ Girus temporalis medius	0.84	0.10	0.87	0.05	6	-0.8	0.41
Sağ parahipokampal girus	0.68	0.08	0.74	0.04	6	-1.4	0.20
Sol Girus temporalis medius	0.70	0.09	0.74	0.04	6	-1.1	0.27
Sağ parahipokampal girus	0.79	0.11	0.85	0.04	6	-1.4	0.19
Girus temporalis medius sağ/sol	1.06	0.05	1.02	0.06	6	0.9	0.38
Parahipokampal girus sağ/sol	0.98	0.08	1.00	0.06	6	-0.4	0.68

4.5.3. Sağlıklı Kontrollerin Bazal ve CO₂ Sonrası SPECT Verilerinin Karşılaştırılması:

Sağlıklı kontrollerin bazal ve CO₂ sonrası bBKA arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 25).

Tablo 25: Sağlıklı Kontrollerin Bazal Ve CO₂ Sonrası SPECT Görüntülerinde Belirlenen İlgili Alanlarının bBKA'nın Paired-Sample Test ile karşılaştırılması

	Bazal		CO ₂ zorlama sonrası		df	t	p
	Ort.	SD	Ort.	SD			
Sağ Girus temporalis medius	0.87	0.01	0.86	0.02	9	0.3	0.72
Sağ parahipokampal girus	0.71	0.01	0.70	0.01	9	0.7	0.45
Sol Girus temporalis medius	0.74	0.01	0.72	0.01	9	1.4	0.19
Sağ parahipokampal girus	0.88	0.01	0.85	0.02	9	0.9	0.38
Girus temporalis medius sağ/sol	0.99	0.02	1.01	0.02	9	-0.9	0.36
Parahipokampal girus sağ/sol	0.95	0.02	0.96	0.01	9	-0.4	0.65

BESİNCİ BÖLÜM

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda eş tanı varlığı bir dışlama ölçütü olarak alınmakla birlikte, anksiyete düzeyleri ve depresif semptomların varlığını değerlendiren ölçeklerin (HAMA, HAMD) puanları panik bozukluğu grubunda sağlıklı kontrollerden yüksektir. Panik bozukluğu hastalarında yüksek düzeyde anksiyete hastalığın doğal görünümünden olan beklenti anksiyetesi ve eş tanıli eşik altı anksiyete bozukluklarıyla ilişkili olabilir.

Anksiyete belirtilerinin bizzat kendisinden korkma ile karakterize olan “anksiyete duyarlılığı”, panik bozukluğunun gelişmesinde rol oynayan bilişsel bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (122). Anksiyete duyarlılığı yüksekliğinin, öyküde panik bozukluğu olmasa bile beklenmeyen panik ataklarının gelişiminde bir ön belirleyici olduğu gösterilmiştir (123). Panik bozukluğunun gidişinde bağımsız risk faktörü olan (124) anksiyete duyarlılığı puanları panik bozukluğu grubunda sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuştur. CO₂ zorlaması yapılan bir çalışmada ADİ yüksekliğinin zorlamaya olan semptomatolojik yanıtı yordayabildiği, ancak bilişsel yanıtlar için yordayıcılığın bulunmadığı bildirilmiştir (125). Çalışmamızda ADİ puanları CO₂ zorlaması ile panik atağı yaşayanlarda panik atağı olmayan panik bozukluğu hastalarından farklı bulunmamıştır. Benzer şekilde Koszycki ve arkadaşlarının (2001) % 35 CO₂ inhalasyonu ile yaptıkları çalışmada da, zorlamaya yanıt olarak çıkan bedensel semptomların, öznel anksiyete düzeyi ve zorlamayla ilişkili bedensel semptomlardan korkma ile ilgisi gösterilmemiştir (126).

Panik atağı olanlar ve olmayan PB hasta gruplarında, panik bozukluğunun kliniği benzer olup, hastalık süresi, PBŞÖ’de ve PAÖ’de aldıkları puanlar açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Bu bulgular, her iki grupta ölçülen hastalık şiddetlerinin eşdeğer olduğunu yansıtmaktadır.

Çalışmamızda panik atağını tanımlamada hem APE ve GAÖ kullanıldı. APE özellikle zorlama çalışmalarında tanımlamada GAÖ ise zorlamaya olan global anksiyete yanıtını değerlendirmek için tercih edilmektedir (127). Her iki ölçeğin toplam puanları zorlama öncesi panik atağı geçirenler ve geçirmeyenlerde sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunurken, panik atağı olan ve olmayanlar arasında bir farklılık göstermemiştir. Zorlama sonrasında ise GAÖ puanları panik atağı olanlar ile olmayanlar arasında ve panik atağı olanlar ile sağlıklı

kontroller arasında istatistiksel bir farklılık gösterirken, panik atağı olmayanlar ve sağlıklı kontroller arasında farklılık göstermemiştir. Bu bulgu deneysel prosedüre alışma ile birlikte durumsal anksiyete düzeyinin azalmasıyla (128) ilişkili olabilir. APE puanları zorlama sonrasında, panik atağı olanlar ile hem panik atağı yaşamayan hastalar hem de sağlıklı kontroller arasında ve panik atağı olmayan PB hastaları ile sağlıklı kontroller arasında farklılık göstermektedir. Bulgularımız, hastalığın ve araştırma prosedürlerinin doğasıyla uyumludur ve APE'nin özellikle zorlama çalışmalarında CO₂'ye bağlı olan değişimleri değerlendirmede daha kullanışlı olduğunu destekler niteliktedir (127).

Zorlama öncesinde nabız ve tansiyon arteryel (TA) ve solunum sayısı açısından gruplar arasında farklılık bulunmayıp, zorlama sonrasında panik atağı olanlarda sistolik ve diyastolik TA ve nabız sayısı sağlıklı kontrollerden farklı bulunmuştur. CO₂ zorlaması ve laktat ile oluşan panik ataklarında sistolik ve diyastolik TA'da değişim, kalp hızında artış bildirilmekle birlikte, her panik atağı sırasında otonomik aktivasyon olmamakta, panik atakları ortaya çıkan fizyolojik ve bilişsel cevapların değişken olduğu bir yapı sergilemektedir (3).

Bölgesel nöronal aktivite ile bBKA, kan hacmi, serebral metabolizma arasındaki ilişkiler birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Panik bozukluğu hastalarının bölgesel nöronal aktivitesinin ölçülmesi bozukluğun oluşumundan sorumlu nöronal işleyiş konusunda bilgi verebilir. Nöroanatomik olarak periakvaduktal gri cevher, amigdala, hipokampus ve frontal korteks panik bozukluğu belirtilerinin oluşumundan sorumlu olan düşünülen beyin alanları olarak öne sürülmüştür (50). Beyin görüntüleme çalışmalarıyla bu bölgelerde saptanacak olan değişiklikler yukarıda savunulan görüşü yalanlayabilir ya da doğrulayabilir. Son yirmi yılda bu konuya yönelik çok sayıda beyin görüntüleme çalışması yapılmıştır.

PET çalışmalarında, sol/sağ parahipokampal (sağda artış) asimetri (11), ilaç kullanmayan PB hastalarında sağ hipokampal bölge glukoz metabolizmasında artış (12), imipramin kullanan hastalarda daha düşük hipokampal ve posterior inferior prefrontal sol/sağ bölgesel serebral glukoz metabolizma (10), ilaç kullanmayan laktata duyarlı kadın hastalarda sol parahipokampal ve hipokampal bölgelerde anlamlı olarak artmış glukoz metabolizması (13), bilateral hipokampus aktivite artışı (99) gösterilmiştir. Serotonerjik bir agonist ve panikojenik bir ajan olan D-fenfluramin kullanılarak yapılan bir O¹⁵ H₂O-PET çalışmasında sol posterior parietal ve superior temporal kortekste BKA akımında artış saptanmıştır (95). Bu bulgular PB hastalarında hipokampal ve para hipokampal alanlarda fonksiyonel bir patoloji

olabileceğini düşündürmektedir. Başka yöntemlerle yapılan beyin görüntüleme çalışmaları da benzer sonuçlar üretmiştir.

MRS ile dinlenme durumunda PB hastalarının sağ medial temporal bölgede (amigdala ve hipokampusun bir bölümü) kreatinin + fosfokreatinin düzeyinin düşük olduğu saptanmış ve bu bulgunun sağ medial temporal bölgedeki metabolizma artışının dolaylı bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (90). İşlevsel MRG kullanılarak, PB olan hastalarda yüksek anksiyete uyaran imgelerin başka beyin bölgeleri ile birlikte hipokampusta da artmış aktiviteye yol açtıkları bildirilmiştir (84).

Yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında da temporal bölge anormallikleri sık saptanmıştır (78,79, 80, 82). Uchida (2003) ve arkadaşlarının çalışmasında PB hastalarında sol temporal lob hacminin daha küçük olduğu saptanmış, ayrıca istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte sağ temporal lob, sağ ve sol amigdala, ve sol hipokampal hacim azalmaları da saptanmıştır (79). Massana ve arkadaşlarının (2003) yaptığı VBM-MRG çalışmasında sol parahipokampal girus gri madde dansitesi azalmış olarak saptanmıştır (78). Aynı grubun yaptığı başka bir volumetrik MRG çalışmasında ise temporal lob ve hipokampal hacimler arasında fark saptanmamıştır (77).

Sonuç olarak, her çalışmada gösterilmese bile, *hipokampal, parahipokampal alanların* ve özellikle superior ve medial girus olmak üzere, *temporal bölgenin* PB patofizyolojisinde önemli rol oynadığı doğrulanmıştır. Ancak yapısal ve/veya işlevsel sorunun sağda mı, solda mı yoksa bilateral mi olduğu konusu halen açıklığa kavuşmamıştır. Ek olarak bu bölgelerde metabolizmanın çoğu çalışmada artmış ya da bazı çalışmalarda azalmış olduğu bildirilmektedir.

Biz de bu çalışmada panik bozukluğu hastaları ve sağlıklı kontrollerde beyin kan akımının parahipokampal girus (hipokampusu da içeren) ve lateral temporal girus (girus temporalis medius) olası farklılıklarını ve anksiyojenik bir ajan olan % 5 CO₂ ve % 95 O₂ karışımının solutulmasının, bu bölgelerdeki bölgesel beyin kan akımına olası etkilerini SPECT kullanarak araştırdık. Ayrıca temporal lob ve bazal gangliyonlardaki bBKA'da değerlendirildi. Çalışmamızda daha önce BKA'nın ölçüldüğü SPECT çalışmalarında ve metabolizmanın ölçüldüğü PET çalışmalarında birbiriyle çelişen farklılıkların görüldüğü parahipokampal girusun incelenmesi özellikle hedef alınmıştır. Ayrıca segmental analiz yöntemiyle temporal lob -lateral temporal girus (girus temporalis medius) ROI (ilgi alanı) alınarak- ve bazal gangliyonlar değerlendirilmiştir.

5.1. Bazal SPECT değerlendirmesi

PB hastaları ile sağlıklı kontrollerin dinlenme durumundaki tespit edilen sağ ve sol parahipokampal girus, lateral temporal girus bBKA'larının karşılaştırılmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmadı. Ayrıca gruplar arasında parahipokampal girus ve lateral temporal alan bBKA'da sağ/sol asimetrisi gözlemlenmedi. Segmental analizde de, temporal alanda (superior, medius ve inferior) ve bazal gangliyonlarda iki grup arasında bir farklılık yoktu. Bulgularda çelişkiler bulunmakla birlikte, anormalliklerin gözlemlendiği bildirilen bu bölgelerde, başka SPECT çalışmalarının çoğunda panik bozukluğu olan hastalardan dinlenme anında alınan görüntülerde hipokampal, parahipokampal ve temporal bölgelerde farklılıklar olduğu bildirilmiştir.

Örneğin, De Cristofaro ve arkadaşlarının (1993) hiç ilaç kullanmış ve laktata duyarlı olduğu bilinen yedi PB ve beş sağlıklı dinlenme durumundaki bBKA'larını değerlendirdiği SPECT çalışmasında, bilateral hipokampal kan akımında önemli bir azalma saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca PB olanlarda inferior frontal kortekste önemli bir sağ/sol bBKA asimetrisi ve sol oksipital korteks kan akımında ise belirgin artış olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak inferior frontal bölge ve sol oksipital kortekste kan akımı artışının çalışma prosedürü boyunca oluşan anksiyete ile ilişkilendirilirken, bilateral hipokampal hipoperfüzyonun panik bozukluk için daha karakteristik bir bulgu olabileceği ve hipokampal alanın PB patofizyolojisi için önemli rol oynadığı öne sürülmüştür (9). Çalışmamızdaki örneklemin daha büyük olmasına ve kullanılan SPECT çözünürlüğünün daha fazla olmasına karşın PB hastalarında gösterilen hipokampal hipoperfüzyon bizim çalışmamızda saptanamamıştır. Bu çalışmadaki küçük örneklem grubunun olması ve çok sayıda alanın karşılaştırılmış olmasının tip-I ve Tip-II hataya yol açaabileceği araştırmacılar tarafından belirtilmiştir. Bu çalışmada laktata duyarlı olduğu bilinen hastaların çalışmaya alınmış olması bizim çalışmamızda hipokampal perfüzyonun gösterilememesi açısından önemli bir nokta olabilir. Çalışmamızda hipokampusu da içeren parahipokampal girus bir bütün olarak değerlendirilirken, De Cristofaro ve arkadaşlarının (1993) yaptığı çalışmada hipokampal bölge ayrı olarak değerlendirilmiştir. Fakat SPECT çözünürlüğünün yeterli olmaması nedeniyle amigdala ve parahipokampal girusun bazı bölümleri tam olarak ayrılamamıştır. Bu çalışmanın bizim çalışmadan bir diğer farkı da hastalara DSM-III-R ölçütlerine göre tanı konulmuş olmasıdır. Lee ve arkadaşlarının (2006) psikotrop ilaç kullanan 22 PB hastasının ve 25 sağlıklıyla karşılaştırıldığı SPECT

çalışmasında dinlenme halinde sağ superior temporal bölgede bBKA azalması saptanmıştır (101). Bu çalışmada SPM99 (istatistiksel parametrik haritalama- statistical parametric mapping) bilgisayar yazılım programı kullanılarak, 40-50 kesitin alınmasıyla elde edilen SPECT görüntüleri karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda ise parahipokampal girus ve girus temporalis medius ROI ile elle çizilerek bBKA'lar hesaplanmıştır. Ayrıca, temporal alan bBKA'sı ise orbitomeatal çizgiye paralel olan ve orbitomeatal çizginin 3.2, 6.4 ve 9.6 mm proksimalinden geçen transaksiyal kesitler alınarak ve hastanemiz işleme ünitesinde var olan program (ENTEGRA version 2.5202, GE. USA) kullanılarak ölçülmüştür. Bu çalışmada bulunan temporal hipoperfüzyonun bizim çalışmamızda gösterilememesi SPECT görüntülerinin değerlendirilmesindeki söz konusu yöntemsel farklılıklara dayanıyor olabilir. Ayrıca, bu çalışmadaki hastaların psikotrop ilaç kullanıyor olması sonuçları etkilemiş olabilir.

Temporal yapılarda bBKA değişiklikleri olduğunu bildiren çalışmalarla bizim bulgularımız uyuşmamaktadır. Ancak bulgularımızla paralellik gösteren araştırma sonuçları da mevcuttur. Lucey ve arkadaşlarının (1997), 15 OKB, 16 TSSB, 15 PB ve 15 sağlıklı kontrolün bBKA'larını SPECT kullanarak karşılaştırdıkları çalışmada PB olan hastaların hipokampal bölgeyi içeren medial temporal bölgelerinde farklılık olmadığı bildirilmiştir (129). Eren ve arkadaşlarının (2002), ilaç kullanmayan 22 panik bozukluğu hastası ve 19 sağlıklı kontrol ile yaptığı SPECT çalışmasında da bizim çalışmamızla benzer şekilde, dinlenme durumundayken medial (parahipokampal ve hipokampal alanı içeren) ve lateral temporal alanlarda bir farklılık saptanamamıştır. Söz konusu çalışmada da DSM- IV tanı sistemine göre PB (agorafobisi olan ve olmayan) ölçütlerini karşılayan, herhangi bir psikiyatrik eş tanısı bulunmayan, fizik ve nörolojik muayenede ve laboratuvar bulgularında anormallik olmayan hastalar alınmıştı (100). Bizim çalışmamızda hastalar en az 1 aydır psikotrop ilaç kullanmamaktaydı.

Ayrıca çalışmamızda PB ve sağlıklı kontrollerin dinlenme sırasındaki bazal gangliyon bBKA arasında da fark saptanamamıştır. PB belirtilerinin şiddetli ve çeşitli doğası nedeni ile bazal gangliyonlar veya limbik sistem gibi subkortikal beyin bölgelerinin önemli olabileceği de öne sürülmüştür. Yoo ve arkadaşlarının (2005) PB hastalarında yaptığı bir VBM-MRG çalışmasında, bilateral putamen gri madde hacminde kontrollere göre istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir azalmanın bulunduğu saptanmış olup, hastaların PBSÖ puanları bu azalmayla negatif korelasyon gösterilmiştir(75). Ham ve arkadaşlarının (2007) yaptığı bir H-MRS çalışmasında panik bozukluğu hastalarında SK'larda farklı olarak anterior singulat ve bazal

gangliyonlarda GABA düzeyi anlamlı biçimde azalmış, buna karşılık kolin ve laktat düzeylerinin ise anlamlı olarak artmış olduğu bulunmuştur. Yazarlar PB patofizyolojisinde anterior singulat kortekste ve bazal gangliyonlardaki GABA işlevindeki ve enerji metabolizmasındaki değişikliklerin önemli rolü oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (88). Reiman ve arkadaşları (1989) laktat ile indüklenen panik atağı olan hastaların bilateral insular korteks, lateral putamen, superior kollikulus, sol serebellar BKA'larında laktat ile panik atağı geçirmeyen hastalara ve kontrollere oranla önemli bir artış olduğunu saptamışlardır (130). Bu çalışma bulguları PB'da bazal gangliyonların önemli rolü olabileceğini düşündürdüğüyle birlikte bu bölgeyi hedef alan çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Çalışmamızda, sağlıklı kontrol ve PB gruplarının dinlenme durumunda bazal gangliyonları bBKA'ları karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Öne sürülen aksine, bazal gangliyonların panik belirtilerinin oluşumunda bir rol oynamamaları da mümkündür. Ancak bu bulgumuzun daha geniş panik bozukluğu hasta örneklerinde tekrarlanması gereklidir.

Parahipokampal bölgede ki anormalliğin birkaç nedeni olabilir. Bunlardan bir tanesi metabolik artışın bu bölgeye gelen afferentlerin (hipokampus, subikulum, entorinal korteks, çoklu duysal assosiasyon bölgeleri, amigdala, rafhe çekirdekleri, lokus seroleus) terminal sinir uçlarındaki aktivite artışından kaynaklanma olasılığıdır. Bu bölgelerden ikisinin -hipokampus ve lokus seroleus- anksiyete bozukluklarının nörobiyolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. PB'ye yatkınlığın parahipokampal bölgeye gelen afferent projeksiyonlardaki aktivite artışıyla ilgili olduğu düşünülürse, panik atağının kendisi de, bu bölgeden çıkan efferentlerdeki (hipotalamus, septum, amigdala, hipokampus, medial frontal korteks ve posterior singulat girus) aktivite artışıyla ilişkili olabilir. Bu efferent bölgelerin panikojenik ajanlarla uyarılarak, bu uyarım öncesinde ve sonrasında bBKA ölçümü bize yeni bilgiler sağlayabilir (8). Çalışmamızın ikinci kısmı bu soruya yanıt aramaktaydı.

5.2. CO2 zorlaması sonrasındaki SPECT değerlendirmeleri

Çalışmamızda, varsayımımızın aksine, % 5 CO₂ ile zorlama sonrasında, zorlama sonrası PA geçirenler hastalar, PA geçirmeyenler hastalar ve PA geçirmeyen sağlıklı kontrollerde ilgili beyin bölgelerinin bBKA'ları karşılaştırıldığında, bu gruplar arasında bir farklılık saptanmamıştır. Ayrıca, üç grubun her birinin dinlenme durumundaki bBKA'ları ile % 5 CO₂

ile zorlama sonrasındaki bBKA'ları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Geçmiş literatürde panik bozukluğu hastalarındaki panik ve anksiyete uyarımının anormal global ve hemisferik BKA cevabına neden olabileceği ile ilişkili kanıtlar mevcuttur. Stewart ve arkadaşları (1988), laktat infüzyonu ile panik atağı geçirmeyen panik bozukluğu hastaları ile sağlıklı kontrollerde hemisferik BKA'da artış bulurken, laktat infüzyonu ile panik atağı geçiren hastalarda ise minimal bir artış veya azalma olduğunu bulmuşlardır (14). Reiman ve arkadaşları da (1997) laktat infüzyonu sonrasında benzer bir cevap gözlemlediklerini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada da panik atağı geçirmeyen PB'ler ile sağlıklıların tüm BKA artarken, panik atağı geçiren PB hastalarında bu artış gözlenmemiştir (131). Matthew ve arkadaşları (1988), CO₂ uygulaması sonrasında sağlıklı kontroller ile PB hastalarının bBKA'ları arasında bizim çalışmamıza benzer şekilde bir fark bulamamışlardır. Bununla birlikte, CO₂ uygulaması sırasında anksiyete yaşayan hastaların ve kontrollerin bBKA'sı, anksiyete yaşamayan deneklerden daha az yükselmiş olarak bulunmuştur (132).

Bu çalışmamızda kullanılan deneysel tasarımının benzerini kullanan bir PET çalışması sonuçları ayrıntılı olarak tartışılmaya değerdir. Ponto ve arkadaşları (2002), % 35 CO₂- % 65 O₂ zorlamasına olan yanıtı, yüksek pCO₂'nin vazodilatatör etkisinin yatışmasından sonra 15O₂-H₂O PET ile incelemişlerdir. Araştırmacılar 14 PB ile 12 sağlıklı kontrolün "*pCO₂'ye göre düzeltilmiş gBKA'larını*" karşılaştırmıştır. Bu çalışmada PB olanlar ile kontrollerin PCO₂ düzeyleri arasında fark saptanmamış, ancak PB olanların hava solutulması (plasebo) ve CO₂ solutulması sonrasındaki gBKA'ları karşılaştırıldığında; CO₂ zorlamasından sonra gBKA'nda bir azalma görülür iken, düzeltilmiş pCO₂-düzeltilmiş gBKA'nda farklılık bulunmamıştır. Sağlıklı kontrollerde ise, hava veya CO₂ solutulma ertesinde gBKA'da bir değişme görülmemiş ama pCO₂-düzeltilmiş gBKA'nda bir artış olduğu gösterilmiştir. PB bozukluğu olan hastaların, özellikle semptomatik olduklarında, zorlamaya yanıt olarak anormal bir gBKA dağılımı gösterdikleri ileri sürülmüştür (96).

Bizim çalışmamızda CO₂ zorlamasıyla panik atağı geçiren hastalar, geçirmeyen hastalar ve sağlıklı kontrollerin SPECT ile bBKA'ları arasında bir fark saptanmamıştır. Başka deyişle çalışmanın ikinci varsayımı da doğrulanamamıştır. Bulgularımızın başta Ponto ve arkadaşlarının (2002) bulguları olmak üzere mevcut literatürü desteklemeyişinin birçok nedeni olabilir.

Bunlar:

1.Çalışmamızda hemisferik gBKA değerlendirilmeyip, özellikle parahipokampal girus, temporal alan ve bazal gangliyonların hedef alınmış olması.

2.Yüksek pCO₂ düzeyinin sağlıklı kontrollerde gBKA artırımına rağmen pCO₂'nin normal seviyesine dönme süresi içinde, gBKA'nın da bazal düzeylerine döndüğü Ponto ve arkadaşlarının (1996, 2002) çalışmalarında bulunmuştur (96). Çalışmamızda CO₂ inhalasyonu öncesinde, sırasında ve sonrasında teknik nedenlerden ötürü arteriyel pCO₂ düzeyi bakılamaması, CO₂ inhalasyonunun arteriyel kan değerlerine nasıl yansıdığını görmemiz açısından yöntemsel bir eksiklikti. Dolayısıyla elimizde pCO₂ değerleri olmadığı için düzeltilmiş BKA değerlerini de elde edemedik. CO₂'nin sağlıklı gönüllülerde oluşturduğu vazodilatasyona bağlı BKA artışını bile saptayamamamız, ya uyguladığımız % 5 CO₂'nin pCO₂ değerlerine etki etmemiş olmasıyla ya da bir etki gösterse bile SPECT ile tarafımızdan saptanamamış olmasıyla ilişkili olabilir.

3.CO₂ zorlamasının % 5 CO₂ steady-state yöntemiyle yapılmış olması daha önce gösterilen perfüzyon farklılıklarının gösterilememesinde önemli bir nokta olabilir. Her ne kadar % 5 CO₂ panik ataklarını uyardıysa da panik atağı oranı genellikle % 35 CO₂ kullanılan çalışmalardan daha düşüktür. Ayrıca sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalar % 7.5 CO₂'nin otonomik arousal halini yansıtan bir anksiyete ve gerginlik yarattığı ve kan basıncı ile kalp atım hızını arttırdığı, buna karşılık % 35 CO₂'nin ise anksiyete düzeylerini arttırdığı ve fizyolojik bir stres yanıtı oluşturduğu bildirilmiştir (133). Yazarlar, % 7.5 CO₂'nin yaygın anksiyete modeli olarak kullanılması gerektiğini öne sürmektedirler. Çalışmamızda CO₂ ile zorlama sonrası panik atağı geçiren PB hastalarının bazal ve CO₂ zorlaması sonrasındaki GAE ve APE skorlarında, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde ve nabızlarında istatistiksel olarak anlamlı olan yükselmeler saptanamamıza rağmen ortaya çıkan bu yanıtın ne kadarının % 5 CO₂ inhalasyonunun etkisiyle ne kadarının deneysel prosedüre ikincil bir panik atağı olduğunu klinik olarak ayırt etmemize olanak yoktur.

4.Ayrıca, gBKA'yı değil de, bazı ilgi alanlarının bBKA değerlendirmiş olmamız PET'e göre SPECT çözünürlüğünün, düşük miktardaki kan akımı değişimleri saptamaktaki yetersizliği bu iki araştırma arasındaki farklı sonuçlar açısından önemli olabilir.

Tukey testi ile CO₂ zorlama sonrası bBKA'ları gruplar arasında karşılaştırıldığında panik atağı geçiren PB hastaları ile panik atağı geçirmeyen PB hastaları arasında sağ parahipokampal bölgede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanırken; panik atağı geçiren PB hastaları ile sağlıklı kontroller ve panik atağı geçirmeyen PB hastaları ile sağlıklı

kontrollerler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu farklılığın PA + olanların indüksiyon sonrası bBKA ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı olmayacak kadar düşmesi ve PA –'lerin indüksiyon sonrası bBKA ortalamalarının ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir şekilde artması nedeniyle olduğu düşünüldü. Sağlıklıların ortalama bBKA'ları ise dinlenme ve CO₂ ertesindeki dönem arasında hiç değişim göstermemiştir. Çalışmalar, hafif anksiyetenin BKA'nda ve beyin metabolizma hızında artışa neden olduğunu, buna karşılık şiddetli anksiyetenin ise, BKA'da bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir (14, 132, 134, 135, 136,137). PA + olan hastaların şiddetli anksiyetesi olması nedeniyle bBKA'ları minimal azalmış, PA – olanların ise hafif anksiyete artışı nedeniyle bBKA'ları artmış olması bu farkı ortaya çıkarmış olabilir.

ALTINCI BÖLÜM

SONUÇLAR VE ÖNERİLER:

- PB ve SK grupları arasında yaş veya cinsiyet farkı bulunmamaktadır. Medeni durum ve çalışma durumu açısından hasta ve kontroller arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Eğitim durumu ise hasta ve kontrol grubu arasında farklılık göstermekte olup kontrol grubunun eğitim düzeyi daha yüksektir.
- Hastaların ortalama hastalık süresi 6.4 yıl idi.
- Hastalar çalışmaya alındıktan sonra ilk değerlendirmelerinde uygulanan PBSÖ, PAÖ, ADİ, HAMD, HAMA ölçeklerinde panik bozukluğu grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar bulundu .
- Bazal çekim öncesi yapılan Görsel Analog Ölçek ve Akut Panik Envanteri toplam puan ortalamaları PB hastalarında SK' lardan anlamlı düzeyde yüksek bulundu.
- Bazal SPECT çekiminde, gruplar arasında sağ ve sol parahipokampal girus, sağ ve sol girus temporalis medius bBKA'larında anlamlı farklılıklar saptanmadı. Ayrıca gruplar arasında parahipokampal girus ve girus temporalis medius bBKA sağ/sol oranında da bir farklılık yoktu.
- PB hastaları ve kontrollerin bazal SPECT görüntülerinde Temporal Alan ve Bazal Gangliyonların bBKA arasında fark saptanmadı.
- Gruplar arasında zorlama öncesinde ölçümlenen vital bulgular açısından istatistiksel bir farklılık görülmedi.
- Zorlama öncesi Akut Panik Envanteri ve Görsel Analog Ölçek toplam puanı ortalamaları, panik bozukluğu grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptanmıştır.
- Yaş, cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu açısından panik atağı geçiren hastalar, panik atağı geçirmeyen hastalar ve sağlıklı kontroller anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- Panik atağı geçirenler (Mean rank= 6.5), panik atağı geçirmeyenler (Mean rank= 9.5) ve sağlıklı kontroller (Mean rank= 15.4) arasında eğitim durumu açısından anlamlı farklılık bulunduğu anlaşıldı.

- Hastalık süreleri açısından panik atağı geçiren PB hastalar (ortalama 5,8 yıl, SD= 4.08) ile geçirmeyen PB hastaları (ortalama 4.2 yıl, SD= 2.92) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
- Taşıt tutması ve boğulma öyküsü üç grup arasında farklı değilken, uykuda panik atağı öyküsünün bulunması panik atağı geçirenler ve geçirmeyenlerde farklı değilken, her iki grupta sağlıklı kontrollerden arasında anlamlı bir yüksekti.
- Toplam ADİ puan ortalamaları panik atağı geçiren ve geçirmeyen panik bozukluğu hastalarında fark göstermezken; panik atağı geçiren hastalar ile panik atağı geçirmeyen hastalarda kontrollere arasında göre anlamlı olarak yüksekti.
- HAMA, HAMD, PBŞÖ, PAÖ toplam puan ortalamaları PA+ ve PA – PB' lerde anlamlı fark göstermezken, bu iki grupta SK' lara göre anlamlı olarak yüksekti.
- Bazal GAÖ puanlarının toplamı panik atağı geçirenlerde kontrollere göre anlamlı olarak yüksekken, panik atağı geçirenler ile geçirmeyenler arasında anlamlı olmaya yakın bir farklılık vardı. Panik atağı geçirmeyenler ile kontroller arasında ise anlamlı farklılık yoktu.
- CO₂ zorlaması öncesi GAÖ toplam puanları panik atağı geçirenlerde panik atağı geçirmeyenlere ve kontrollere göre daha yüksekti. Panik atağı geçirmeyenler ile kontroller arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.
- CO₂ zorlama sonrası GAÖ puanlarının toplamı panik atağı geçiren hastalarda panik atağı geçirmeyen hastalar ve kontrollere göre belirgin düzeyde yüksekti. Panik atağı geçirmeyenler ile kontroller arasında ise anlamlı fark yoktu.
- Panik atağı geçiren grubun bazal GAÖ puanları toplamı ile zorlama öncesi GAÖ puanları arasında fark bulunmazken, CO₂ zorlama sonrası GAÖ puanları toplamı bazal GAÖ puanları toplamından belirgin yüksekti.
- CO₂ zorlaması öncesi gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basıncı, nabız, solunum sayısı arasında bir farklılık yoktu.
- CO₂ zorlaması sonrası panik atağı geçiren panik bozukluğu hastalarının sistolik ve diyastolik kan basıncı, nabız ortalamaları SK' lara göre anlamlı olarak yüksekti. Panik atağı geçirenler ile panik atağı geçirmeyenler ve panik atağı geçirmeyen hastalar ile kontroller arasında vital bulgular arasında farklılık bulunamadı.

- PA +, PA- ve SK' ların bazal sağ ve sol parahipokampal ve sağ ve sol girus temporalis medius bBKA'ında anlamlı farklılıklar bulunamadı. Ayrıca bu bölgelerin sağ/sol oranları arasında da bir fark saptanmadı. Ayrıca üç grup arasında sağ ve sol temporal bölge ile sağ ve sol bazal gangliyonların bazal bBKA'rı açısından anlamlı fark yoktu.
- Zorlama sonrası üç grubun sağ ve sol parahipokampal girus ve girus temporalis medius bBKA karşılaştırılmasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak sağ parahipokampal girus gruplar arasında fark gösterme eğilimindeydi. Sağ ve sol temporal bölge, sağ ve sol bazal gangliyonların zorlama sonrası bBKA'rı arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
- Panik atak geçiren PB hastalarının bazal ve CO₂ sonrası bBKA arasında istatistiksel olarak fark yoktu.
- Panik atak geçirmeyen PB hastalarının bazal ve CO₂ sonrası bBKA arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.
- Sağlıklı kontrollerin bazal ve CO₂ sonrası bBKA arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Bizim çalışmamızda PB hastaları ve SK' ların dinlenme sırasındaki parahipokampal, hipokampal alan, girus temporalis medius, temporal alan ve bazal gangliyonların bBKA' da farklılık saptanmadı. Nöroanatomik olarak periakvaduktal gri cevher, amigdala, hipokampus ve frontal korteks panik bozukluğu belirtilerinin oluşumundan sorumlu olan düşünülen beyin alanları olarak öne sürülmüştür (50). Daha önceki çalışmalarda farklı tanı ölçütlerinin kullanılması, homojen gruplar alınmaması, görüntülemelerin farklı yöntemlerle değerlendirilmiş olması nedeni ile çelişkili sonuçlar mevcuttur. Ancak literatürde bizim çalışmamızla benzer bulguları bulan çalışmalar olmakla birlikte laktata duyarlı hastaların alınmamış olması ve olgu sayısının çok yüksek olmaması, ayrıca gBKAVE kortikal bölgelerin kan akımlarının değerlendirilmemiş olması bizim çalışmamızın kısıtlılığıdır. PA +, PA – ve SK' ların dinlenme sırasındaki bBKA ve CO₂ zorlama sonrası bBKA arasında fark saptanmadı. Çalışmamızda CO₂ inhalasyonu öncesinde, sırasında ve sonrasında teknik nedenlerden ötürü arteriyel pCO₂ düzeyi bakılamaması, CO₂ inhalasyonunun arteriyel kan değerlerine nasıl yansıdığını görmemiz açısından yöntemsel bir eksiklikti. CO₂'nin

sağlıklı gönüllülerde oluşturduğu vazodilatasyona bağlı BKA artışını bile saptayamadığımız, ya uyguladığımız % 5 CO₂'nin pCO₂ değerlerine etki etmemiş olmasıyla ya da bir etki gösterse bile SPECT ile tarafımızdan saptanamamış olmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca CO₂ zorlama sonrası PA+, PA- PB hastalarının ve SK' ların bBKA karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmazken, PA+ ve PA - PB' lerin sağ parahipokampal bBKA' da anlamlı fark saptandı. Bu farklılığın PA + olanların indüksiyon sonrası bBKA ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı olmayacak kadar düşmesi ve PA -'lerin indüksiyon sonrası bBKA ortalamalarının ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir şekilde artması nedeniyle oluştuğu düşünüldü. Çalışmalar, hafif anksiyetenin BKA'nda ve beyin metabolizma hızında artışa neden olduğunu, buna karşılık şiddetli anksiyetenin ise, BKA'da bir azalmaya neden olduğunu göstermektedir (14, 132, 134, 135, 136,137). Daha yüksek sayıda olgu ile daha yüksek CO₂ kullanarak ve pCO₂ nin monitorize edilebildiği çalışmalar panik bozukluğunu nöroanatomik patofizyolojisini açıklamada yol gösterici olacaktır.

YEDİNCİ BÖLÜM:

KAYNAKLAR

1. Sasaki I, Akiyoshi O, Sakurai R. Carbondioxide induced panic attack in panic disorder in Japan. Biol Psychiatry 1996; 20:1145-157.
2. Laszlo A, Klein DF, Gorman JM. Carbon dioxide hypersensitivity, hyperventilation and panic disorder. Am J Psychiatry 1993; 150: 1149-157.
3. Alexander Bystritsky, Michelle Craske, Emanuel Maidenberg. Autonomic Reactivity Of Panic Patients During CO2 İnhalation Procedure. 2000; Depression And Anxiety ll: 15-26
4. Martinez JM, Coplan JD, Browne ST. Hemodynamic response to respiratory challenges in panic disorder. J Psychosom Res 1998; 44: 153-61.
5. Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions: an integrative hypothesis. Arch Gen Psychiatry 1993; 50: 306-17.
6. Klein DF. Testing the suffocation false alarm theory of panic disorder. Anxiety 1994; 1 :1-7.
7. Papp LA, Martinez J, Klein DF , Coplan JD. Respiratory psychophysiology of panic disorder three respiratory challenges in 98 subjects. Am J Psychiatry 1997; 154: 1557-65.
8. Reiman EM, Raichle ME, Butler FK ve ark. A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. Nature. 1984; 310 : 683-685.
9. De Cristofaro MT, Sessarego A, Pupi A ve ark. Brain perfusion abnormalities in drug naive, lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. Biol Psychiatry 1993; 33: 505-12.
10. Nordahl TE, Murray BS, Chawki Benkelfat, William ES. ve ark. Regional Cerebral Metabolic Assymetries Replicated in an İndependent Group of Patients with panic disorder. Biological Psychiatry 1998; 44, 998-1006
11. Reiman EM, Raichle ME, Robins E, ve ark. The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. Am J Psychiatry 1986; 143: 469-477 .
12. Nordahl TE, Semple WE, Gross ve ark. Cerebral glucose metabolic differences

in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 1990; 3: 261-72.

13. Bisaga A, Katz JL, Antonini A ve ark. Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1178-83.

14. Stewart RS, Devous MD, Rush AJ ve ark. *Am J Psychiatry* 1988 ; 145 : 442-9.

15. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ ve ark. The cross-national epidemiology of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 305-309.

16. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, ve ark. Lve ifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8-19.

17. Kessler RC, Chiu WT, Jin R ve ark. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 415-24.

18. Sheikh JI, Leskin GA, Klein OF. Gender differences in panic disorder: findings from the national comorbidity survey. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 55-8.

19. Smoller JW, Gardner-Schuster E, Covino J. The genetic basis of panic and phobic anxiety disorders. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2008; 148: 118–26.

20. Shih RA, Belmonte PL, Zandi PP. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry* 2004; 16: 260-83

21. Hettema JM, Neale MC, Kendler KS. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1568-78.

22. Bellodi L, Perna G, Caldirola D, Arancio C, Bertani A, Di Bella D. CO₂-induced panic attacks: a twin study. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1184-8.

23. Scherrer JF, True WR, Xian H, Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J ve ark. Evidence for genetic influences common and specific to symptoms of generalized anxiety and panic. *J Affect Disord* 2000; 57: 25-35.

24. Hettema JM, Prescott CA, Myers JM, Neale MC, Kendler KS. The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 182-9.

25. Lépine JP, Péliissolo A. Epidemiology, comorbidity and genetics of panic disorder. Nutt DJ, Ballenger JC, Lépine JP (eds). *Panic Disorder Clinical Diagnosis, Management and Mechanisms*. London, Martin Dunitz Ltd, 1999; 9-23.

26. Monkul E, Onur E, Alkin T. Panik Bozukluğun Patogenezi. Tükel R, Alkın T (ed.) Anksiyete Bozuklukları. Ankara; Türk Psikiyatri Derneği, 2006; 99-125.
27. Charney DS, Heninger GR, Breier A. Noradrenergic function in panic anxiety. Effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 751-63.
28. Abelson JL, Glitz D, Cameron OG ve ark. Endocrine, cardiovascular, and behavioral responses to clonidine in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 18-25.
29. Bailey JE, Argyropoulos SV, Lightman SL, Nutt DJ. Does the brain noradrenaline network mediate the effects of the CO2 challenge? *J Psychopharmacol* 2003; 17: 252-9.
30. Stahl SM., Munter N. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* Second ed. 2008; New York, Cambridge University Press: 346-50.
31. Nash JR, Sargen PA, Rabiner EA, Hood SD, Argyropoulos SV, Grasby RM ve ark. Altered 5HT1A binding in panic disorder demonstrated by positron emission tomography. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14 (Suppl 3): 322-3.
32. Neumeister A, Bain E, Nugent AC, Carson RE, Bonne O, Luckenbaugh DA ve ark. Reduced serotonin 1A receptor binding in panic disorder. *J Neurosci* 2004; 24: 589-91
33. Maron E, Kuikka JT, Shlik J, Vasar V, Vanninen E, Tiihonen J. Reduced brain serotonin transporter binding in patients with panic disorder. *Psychiatry Res* 2004; 132: 173-81.
34. Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder: effects of benzodiazepine receptor antagonist flumazenil. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 917-25
35. Malizia AL, Cunningham VJ, Bell CJ, Liddle PF, Jones T, Nutt DJ. Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 715-20
36. Bremner JD, Innis RB, White T, Fujita M, Silbersweig D, Goddard AW ve ark. SPECT [I-123]iomazenil measurement of the benzodiazepine receptor in panic disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 96-106.
37. Goddard AW, Mason GF, Almai A, Rothman DL, Behar KL, Petroff OA ve

ark. Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with 1h-magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 28: 556-61.

38. Bradwejn J, Koszycki D, Meterissian G. Cholecystokinin-tetrapeptide induces panic attacks in patients with panic disorder. *Can J Psychiatry* 1990; 35: 83-5.

39. van Megen HJ, Westenberg HG, den Boer JA, Haigh JR, Traub M. Pentagastrin induced panic attacks: enhanced sensitivity in panic disorder patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 114: 449-55.

40. Kim J, Gorman J. The psychobiology of anxiety. *Clin Neurosci Res* 2005; 4: 335-47.

41. Strohle A, Romeo E, di Michele F, Pasini A, Hermann B, Gajewsky G ve ark. Induced panic attacks shift gamma-aminobutyric acid type A receptor modulatory neuroactive steroid composition in patients with panic disorder: preliminary results. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 161-8

42. Wedekind D, Bandelow B, Broocks A, Hajak G, R  ther E. Salivary, total plasma and plasma free cortisol in panic disorder. *J Neural Transm* 2000; 107: 831-7.

43. Abelson JL, Khan S, Liberzon I, Young EA. HPA axis activity in patients with panic disorder: review and synthesis of four studies. *Depress Anxiety*. 2007; 24: 66-76.

44. Klein DF. Response differences of spontaneous panic and fear. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 567-9.

45. Graeff FG, Garcia-Leal C, Del-Ben CM, Guimares FS. Does the panic attack activate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Ann Braz Acad Sci* 2005; 77: 477-91.

46. Abelson JL, Khan S, Lyubkin M, Giardino N. Respiratory irregularity and stress hormones in panic disorder: exploring potential linkages. *Depress. Anxiety* 2008; 25: 885-7.

47. Correa M, Font L. Is there a major role for adenosine A2A receptors in anxiety? *Front Biosci* 2008; 13: 4058-70.

48. Masdrakis VG, Markianos M, Vaidakis N, Papakostas YG, Oulis P. Caffeine challenge and breath-holding duration in patients with panic disorder. *Prog. Neuropsychopharm. Biol Psc.* 2009; 33: 41-4. Epub 2008 Oct

49. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Stein J. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 148-61.

50. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 493-505.

51. Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci* 1992; 15: 353-75.
52. Takeuchi Y, McLean JH, Hopkins DA: Reciprocal connections between the amygdala and parabrachial nuclei: ultrastructural demonstration by degeneration and axonal transport of horseradish peroxidase in the cat. *Brain Res* 1982; 239: 583–588.
53. Price JL, Amaral DG: An autoradiographic study of the projections of the central nucleus of the monkey amygdala. *J Neurosci* 1981; 1: 1242–1259.
54. Cedarbaum JM, Aghajanian GK: Afferent projections to the rat locus coeruleus as determined by a retrograde tracing technique. *J Comp Neurol* 1978; 178: 1–16.
55. Dunn JD, Whitener J: Plasma corticosterone responses to electrical stimulation of the amygdaloid complex: cytoarchitectural specificity. *Neuroendocrinology* 1986; 42: 211–217.
56. De Oca BM, DeCola JP, Maren S, Fanselow MS. Distinct regions of the periaqueductal gray are involved in the acquisition and expression of defensive responses. *J Neurosci* 1998; 18: 3426– 432.
57. Karajgi B, Rifkin A, Doddi S, Kolli R. The prevalence of anxiety disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 200-20.
58. Verburg K, Griez E, Meijer J, Pols H. Respiratory disorders as a possible predisposing factor for panic disorder. *J Affect Disord* 1995; 33: 129-134.
59. Rassovsky Y, Kushner MG. Carbon dioxide in the study of panic disorder: issues of definition, methodology, and outcome. *J Anxiety Disorder* 2003; 17: 1-32.
60. Griez E, Lousberg H, van den Hout MA, van der Molen M. CO₂ vulnerability in panic disorder. *Psychiatry Res* 1987; 20: 87-95.
61. Gorman JM, Askanazi J, Liebowitz MR ve ark. Response to hyperventilation in a group of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1984 ;45: 857-861.
62. Gorman JM, Fyer MR, Goetz R ve ark. Ventilatory physiology of patients with panic disorder. *Arch gen Psychiatry* 1988; 45: 31-39.
63. Woods SW, Charney DS, Loke J ve ark..Carbon dioxide-induced anxiety. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 43-52.
64. Welkowitz LA, Papp L, Martinez Jve ark. . Instructional Set and Physiological Response to CO₂ Inhalation. *Am J Psychiatry* 1999; 156(5):745-8.
65. Aronson TA, Logue CM. Phenomenology of panic attacks: a descriptive

study of panic disorder patients' self-reports. *J Clin psychiatry* 1988; 49: 8-13.

66. Briggs AC, Strecth DD, Brandon S. Subtyping of panic disorder by symptom profile. *Br J Psychiatry* 163; 1993: 201-209.

67. Ley R. The many faces of Pan: psychological and physiological differences among three types of panic attacks. *Behav Res Ther* 1992; 30: 347-57.

68. Meuret AE, White KS, Ritz T ve ark. Panic attack symptom dimensions and their relationship to illness characteristics in panic disorder 2006; *J Psychiatr. Res.* 2006; 40: 520-7.

69. Biber B, Alkın T. Panic disorder subtypes: Differential responses to carbondioxide challenge *Am J Psychiatry* 1999; 156: 739-44.

70. Freire RF, Lopes F, Valença A. Panic disorder respiratory subtype: A comparison between responses to hyperventilation and CO₂ challenge tests. *Psychiatry Research*, Volume 157 2008; 1 – 3: 307 - 310.

71. Onur E, Alkın T, Tural U. Panic disorder subtypes: further clinical differences. *Depress Anxiety* 2007; 24: 479–486.

72. Uchida RR, Del-Ben CM, Busatto GF ve ark. Regional gray matter abnormalities in panic disorder: a voxel-based morphometry study.. *Psychiatry Res* 2008 30; 163: 21-9.

73. Asami T, Hayano F, Nakamura M ve ark. . Anterior cingulate cortex volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 63: 322-30.

74. Protopopescu X, Pan, H, Tuescher, ve ark. Increased brainstem volume in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *NeuroReport* 2006; 17: 361-363.

75. Yoo HK, Kim MJ, Kim SJ, Sung YH ve ark. Putaminal gray matter volume decrease in panic disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 2089–94.A.S.

76. Crippa, R. Uchida, G.F. Busatto ve ark. The size and prevalence of the cavum septum pellucidum are normal in subjects with panic disorder. *B Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 371-74.

77. Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P ve ark. Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2003; 19: 80–90.

78. Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda ve ark. Parahippocampal

Gray Matter Density in Panic Disorder: A Voxel-Based Morphometric Study. *Am J Psychiatry* 2003; 160:566–68 .

79. Uchida RR, Del-Ben CM, Santos AC ve ark. Decreased left temporal lobe volume of panic patients measured by magnetic resonance imaging. *Braz J Med Biol Res*; 36: 925-9

80. Vythilingam M, Anderson ER , Goddard A ve ark. Temporal lobe volume in panic disorder- a quantitative magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section* 2000; 99: 75-82.

81. Dartendorfer K, Prayer D, Kramer J ve ark. High frequency of EEG and MRI brain abnormalities in panic disorder. *Psychiatry Res* 1996; 68: 41-53.

82. Fontaine R, Breton G, Dery R, Fontaine S, Elie R. Temporal lobe abnormalities in panic disorder: an MRI study. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 304–10.

83. Saddock BJ, Saddock VA. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences, Clinical Psychiatry. Tenth ed, 2007 Wolters Kluwer Lippincot Williams Wilkins, Philadelphia. 112-117

84. Bystritsky A, Pontillo D, Powers M, Sabb FW, Craske MG, Bookheimer. Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. *Neuroreport* 2001; 12: 39-53.

85. Pillay SS, Rogowska J, Gruber SA, Simpson Recognition of happy facial affect in panic disorder: An fMRI study. *Journal of Anxiety Disorders 2 J Anxiety Disord.* 2007; 21: 381-93.

86. Pillay SS, Gruber SA, Rogowska J ve ark. fMRI of fearful facial affect recognition in panic disorder: The cingulate gyrus–amygdala connection. *J Affect Disord.* 2006; 94:173-81.

87. Maddock RJ, Buonocore MH, Copeland LE, Richards AL. Elevated brain lactate responses to neural activation in panic disorder: a dynamic 1H-MRS study. *Mol Psychiatry* 2008 Jan 8. (online baskıda)

88. Ham BJ, Sung Y, Kim N, Decreased GABA levels in anterior cingulate and basal ganglia in medicated subjects with panic disorder: A proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31:403-11.

89. Friedman SD, Mathis CM, Hayes C ve ark. Brain pH response to hyperventilation in panic disorder: preliminary evidence for altered acid-base regulation. *Am J Psychiatry* 2006; 163:710–715.
90. Massana G, Gasto C, Jungue C, Mercader JM, Gomez B, Massana J ve ark. Reduced levels of creatine in the right medial temporal lobe region of panic disorder patients detected with (1)H magnetic resonance spectroscopy. *Neuroimage* 2002; 16 (3 Pt 1): 836-42.
91. Dager SR, Friedman SD, Heide A, Two-dimensional proton echo-planar spectroscopic imaging of brain metabolic changes during lactate-induced panic. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 70-77.
92. Dager SR, Strauss WL, Marro KI ve ark. Proton magnetic resonance spectroscopy investigation of hyperventilation in subjects with panic disorder and comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 666–72.
93. Dager SR, Marro KI, Metzger GD, Richards TL. Preliminary applications of magnetic resonance spectroscopy to investigate lactate-induced panic. *Am J Psychiatry* 1994;151, 57-63.
94. Han DH, Renshaw PF, Dager SR ve ark. Altered cingulate white matter connectivity in panic disorder patients. *J Psychiatr Res* 2008 ; 42: 399-407.
95. Meyer JH, Swinson R, Kennedy SH ve ark. Increased left posterior parietal]temporal cortex activation after D-fenfluramine in women with panic disorder. *Psychiatry Res* 2000; 98: 133-43.
96. Ponto LL, Kathol RG, Kettelkamp R ve ark. Global cerebral blood flow after CO₂ inhalation in normal subjects and patients with panic disorder determined with [15O]water and PET. *J Anxiety Disord* 2002;16: 247-58.
97. Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E ve ark. Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *Neuroreport* 2005; 16: 927-31.
98. Nash JR, Sargent PA, Rabiner EA ve ark. Serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in people with panic disorder: positron emission tomography study. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 229-34.
99. Boshuisen LM, Ter Horst GJ, Paans AMJ, Reinders AS, den Boer JA. rCBF differences between panic disorder patients and control subjects during anticipatory anxiety and rest. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 126- 35.

100. Eren İ, Tükel R, Polat A ve ark. Evaluation of regional cerebral blood flow changes in panic disorder with Tc99m-HMPAO SPECT. *Psychiatry Res* 2003; 123: 135-43.
101. Lee YS, Hwang J, Kim SJ ve ark. Decreased blood flow of temporal regions of the brain in subjects with panic disorder. *J Psychiatry Res* 2006; 40: 528-34.
102. Carli V, Sarchiapone M, Camardese ve ark. Mirtazapine in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:661-2.
103. Bremner JD, Innis RB, White T ve ark. SPECT [I-123]iomazenil measurement of the benzodiazepine receptor in panic disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 96-106.
104. Özkürkçügil A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM-IV eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme. Ankara; 1999, Hekimler Yayın Birliği.
105. Sorias S, Saygılı R, Elbi H ve ark. (1990) DSM-III-R yapılandırılmış klinik görüşmesi, Türkçe versiyonu. Bornova, Ege Üniversitesi Basımevi.
106. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams GB (1997) Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID/CV). Washington DC, American Psychiatric Pres.
107. Williams BW. Structured interview guide for Hamilton Depression Scale. *Arch Gen Psychiatr* 1978; 45: 742-747.
108. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark. (1996) Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*. 1996; 4:251-9.
109. Hamilton M The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32: 50-55
110. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N ve ark. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Turk Psikiyatri Derg* 1998; 9: 114-17.
111. Bandelow B, Hajak G, Holzrichter S ve ark. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. I. Methodological problems. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 83-93.
112. Bandelow B) Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobi Scale. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 73-81.

113. Tural U, Fidaner H, Alkın T, Bandelow B. Assessing the severity of panic disorder and agoraphobia: validity, reliability and objectivity of the Turkish translation of the Panic and Agoraphobia Scale (P&A). *J Anxiety Disord* 2002; 16: 331-340.
114. Reiss S, Peterson RA, Gursky DM, McNally RJL (1986) Anxiety sensitivity, anxiety, frequency and prediction of fearfulness. *Behav Res Ther*; 24: 1-8.
115. Dilbaz N, Güz H. Anksiyete Duyarlılığı Ölçeği: Geçerlilik ve Güvenirliği. Poster Bildiri, 37. Ulusal Psikiyatri Kongresi ;2001, İstanbul.
116. Shear MK, Rucci P, Williams J ve ark. Reliability and validity of the Panic Disorder Severity Scale: Replication and extension. *J Psychiatr Res* 2001 ; 35: 293-296.
117. Monkul ES, Tural U, Onur E ve ark. Panic Disorder Severity Scale: reliability and validity of the Turkish version. *Depress Anxiety* 2004; 20: 8-16.
118. Dillon DJ, Gorman JM, Liebowitz MR ve ark. Measurement of lactate-induced panic and anxiety. *Psychiatry Res* 2001; 20: 97–105.
119. Catafau AM, Lomena FJ, Pavia J ve ark. Regional cerebral blood flow pattern in normal young and aged volunteers: a 99m Tc-HMPAQ SPECT study. *Eur J Nucl Med*. 1996; 23:1329-1337.
120. O'Carroll RE, Moffoot AP, Van Beck M ve ark. The effect of anxiety induction on regional uptake of 99m-Tc-exametazine in simple phobia as shown by SPECT. *J Affect Disord* 1993; 8;203-210.
121. Brain SPECT:A Normal Brain Morpho-funtional Atlas. Dr. Ugo Paola Guerra
122. McNally RJ. Anxiety sensitivity and panic disorder. *Biol Psychiatry* 2002; 52:938–946.
123. Schmidt NB, Norman B, Zvolensky MJ, Maner JK. Anxiety sensitivity: Prospective prediction of panic attacks and Axis I pathology. *J Psychiatr Research* 2006; 40: 691–699.
124. Pérez Benítez CI, Shea MT, Raffa S ve ark. Anxiety sensitivity as a predictor of the clinical course of panic disorder: a 1-year follow-up study. *Depress Anxiety*. 2009 Jan 11 online baskıda.
125. Perna G, Romano P, Caldirola D. Anxiety sensitivity and 35% CO₂ reactivity in patients with panic disorder. *J Psychosom Res*. 2003;54(6):573-7.

126. Koszycki D ve bradwejn Janxiety sensitivity does not predict fearful responding to 35% carbon dioxide in patients with panic disorder *Psych. Res.* 25 2001; 101: 137-143.
127. Battaglia M, Perna G.J. The 35% CO₂ challenge in panic disorder: optimization by receiver operating characteristic (ROC) analysis *Psychiatr Res* 1995;29(2):111-9.
128. Nazemi H, Dager SR Coping strategies of panic and control subjects undergoing lactate infusion during magnetic resonance imaging confinement. *Compr Psychiatry.* 2003;44(3):190-7.
129. Lucey JV, Costa DC, Adshead G ve ark. OCD, panic disorder with agoraphobia, and post-traumatic stress disorder on 99m TcHMPAO- SPECT. *Br J Psychiatry* 1997; 171:346-50.
130. Reiman EM, Raichle ME, Robins E. ve ark. Neuroanatomical correlates of a lactate-induced anxiety attack. *Arch Gen Psychiatry.* 1989 Jun;46(6): 493-500
131. Reiman EM. The application of positron emission tomography to the study of normal and pathologic emotion. *J Clin Psychiatry* 1997: 58; 4-12.
132. Matthew RJ ve Wilson WH. Cerebral blood flow changes induced by CO₂ in anxiety. *Psychiatry Res* 1988;23,285-294.
133. Argyropoulos SV, Bailey JE, Hood SD, Kendrick AH, ve ark. Inhalation of 35% CO₂ results in activation of the HPA axis in healthy volunteers. *Psychoneuroendocrinology .* 2002; 7: 715–729.
134. Ingvar D, Lassen N. Regulation of cerebral blood flow. *Brain Metabolism and Cerebral Disorder* 1976
135. Wik G, Fredrickson M, Erikson K ve ark.: A functional cerebral response to frightening visual stimulation. *Psychiat. Res. (Neuroimaging)* 1993; 50:15-24.
136. Zohar J, Insel TR, Berman KF, Foa EB, Hill JL, Weinberger DR. Anxiety and cerebral blood flow during behavioral challenge: Dissociation of central from peripheral and subjective and measures. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:505-510.
137. Woods SW, Charney DS, Goodman WK, Heninger GR.: CO₂ induced anxiety. Behavioral physiologic and biochemical effects of CO₂ in patient with panic disorder and healthy subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 43-52.

