

Panik Bozukluğunun Nörobiyolojisi[#]

Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL*

Panik bozukluğunun ilaca yanıt özelliklerinin diğer anksiyete türlerinden, özellikle de yaygın anksiyete bozukluğundan farklı olduğunun saptanması ile panik bozukluğunun yaygın anksiyete bozukluğundan farklı bir klinik durum olduğu kabul edildi. Kliniğinin, seyrinin ve tedavisinin farklı oluşunun gözlenmesi ile panik bozukluğu ayrı bir klinik durum olarak tanımlandı.

Korku, kaçma ve kaçınma davranışı ve panik benzeri yanıtlar hayvanlarda da izlenmektedir. Örneğin kemirgenler daha önce kötü bir uyarana karşılaştığı kafese girmek istememekte, girmesi halinde kalp hızında artma, solunum güçlüğü ve glukokortikoid salınımında artma olmaktadır. Bu benzerlik aslında tam bir benzerlik değildir. Hayvanlardaki yanıtlar koşula bağlı olarak değişmektedir. İnsanda ise travma sonu stres bozukluğu dışında korku uyararı ile bağlantı belirsizdir. Ancak hayvanlarda hoş olmayan ve nötr bir uyarana yeteri kadar sıklıkta aynı anda uygulanırsa nötr uyarana anksiyete uyararı haline dönüşebilmektedir.

Panik Bozukluğunda;

- Genetik çalışmalar,
- Panik modelleri ile provokasyon çalışmaları,

- Özel bir nörotransmitter sistemini etkileyen ilaçların etkilerinin değerlendirilmesi,
- Solunum ve hiperventilasyonla ilgili teoriler,
- Kan akımı ölçümleri,
- Beyin görüntüleme onun biyolojik temelini gösteren araştırma ilgi alanlarıdır.

Genetik

Panik bozukluğu olgularında amigdala, hipokampus, periaquaduktal gri alan ve beyin sapında lokus seruleus gibi bazı merkezlerin aşırı duyarlı olduğu bilinmektedir. Bu duyarlılığın genetik olarak belirleniyor olma olasılığı yüksektir. Farelerde 1, 12, 15. kromozomda yer alan bazı lokusların yeni ortamlarda aktivite azlığı ve defekasyonda artma ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. Bu lokusların olaylara karşı emosyonel yanıtları arttırdığı ileri sürülmüştür. Bu gözlem insandaki duyarlılık artışına karşılık gelebilir.

Anksiyetenin insanda genetik kontrol altında olduğuna ilişkin kanıtlar vardır. Anksiyete olgularının birinci derece akrabalarında anksiyete bozuklukları kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bulunmaktadır. Alkolizm ve ikincil depresyon oranı da aynı şekilde yüksek orandadır. Panik, agorafobi, obsesif kompulsif bozukluk için de aynı şey söylenebilmektedir. Anksiyeteye yatkınlık ve nörotiklikle serotonin transporter geni arasında bağlantı bulunmaktadır. Bu gendeki polimorfizm anksiyeteye yatkınlığı değiştirebilmektedir.

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

Panik bozukluğunda ailesel kümelenme bulunmaktadır. Bu olguların birinci derece akrabalarında panik olasılığı normal toplumdan 4-5 kat daha fazladır. Atakları erken başlayanlarda bu oran daha da artmaktadır. Gorwood ve arkadaşları (1999) 13 adet agregasyon çalışmasını gözden geçirmişlerdir. Toplam 780 panik bozukluğu olgusu ve bunların 3700 akrabası ve 720 kontrol olgusu ile bunlara ait 3400 akrabası gözden geçirilmiş. Akrabalarda bu hastalığın görülme olasılığı %10.7, kontrol grubunun akrabalarında ise bu oran yalnızca %1.4 olarak verilmektedir. Birinci dereceden akrabalarda panik bozukluğu sıklığı %15-18 kadardır. Monozigot ikizlerde konkordans %30-40 kadardır. Dizigotlarda ise bu oran %4 kadardır. Panik bozukluğu ve agorafobide monozigot ikizlerde konkordans dizigotlara göre yaklaşık beş kat daha fazladır. Agorafobiklerin erkek akrabalarında alkolizm olasılığı normallere göre çok daha fazladır. Obsesif kompulsif bozukluk olgularının akrabalarında da bu bozukluk yüksek oranda görülmektedir. Panik olgularının çocuklarında fobik davranışlar sık olarak izlenmektedir. Bu da genetik yatkınlığı desteklemektedir. Panik bozukluğu olgularının yarısının en az bir tane panik bozukluğu olan akrabası bulunmaktadır. DSM-III A kümesi kişilik bozuklukları diğer kişilik türlerine göre panik bozukluğunda daha az olarak bulunmaktadır. Sakınan kişilik bozukluğu ise tüm anksiyete gruplarında yüksek oranda bulunmaktadır. Panik bozukluğu olgularının anne babalarının daha az özenli ve daha aşırı koruyucu kollayıcı olduğu bulunmuştur. Ayrıca anne baba arasında davranışlar açısından tutarlılık da ileri derecede düşük bulunmaktadır. Genetik segregasyon analizleri penetranı tam olmayan otozomal dominant geçişi desteklemektedir. Geçişte tek bir gen olma olasılığı düşüktür.

Katekolamin sisteminin regülasyonunun genetik olarak belirlendiğine ilişkin kanıtlar vardır. Doğal olarak anksiyete oluşumu da bundan etkilenmektedir. Dopamin β hidroksilaz, katekol-O-metil transferaz ve monoamin oksidoz gibi enzimlerin düzeyi genetik olarak belirlenmektedir. Aynı şekilde noradrenerjik işlev, α₂ reseptör regülasyonu da genetik olarak belirlenmektedir.

Sonuçta panik bozukluğunun değil de paniğe karşı duyarlılığın genetik olarak taşındığı ileri sürülebilir.

Panik atağını uyarma çalışmaları

Paniğin labaratuvarında uyarılması;

- Sodyum laktat
- CO₂
- Yohimbin
- Kafein bu amaçla kullanılmaktadır.

Bu maddelerin verilmesi ile;

- Panik olgularında panik atağı ortaya çıkmaktadır.
 - Bu ataklar doğal panik ataklarına benzemektedir.
 - Panik bozukluğunda kullanılan ilaçlar laboratuvar koşullarında oluşturulan bu atakları bloke etmektedir.
- Bu gözlemlerin kontrollerde olmaması genetik olarak taşınan biyolojik bir disfonksiyona işaret etmektedir. Ancak labaratuvar koşullarında oluşan panik atakları psikolojik etkenlerden etkilenmektedir. Örneğin;
- Psikolojik tedaviler de laboratuvar koşullarında oluşan atakları bloke edebilmektedir,
 - Deney araçlarında değişiklikler,
 - Doktor bulunması,

Tablo 1. Anksiyete bozukluğu olgularının aile bireylerinde anksiyete bozuklukları (Woodman 1997)

	Kontrol grubu	Yaygın anksiyete bozukluğu	Panik bozukluğu	Agorafobi	Özgül fobi	Sosyal fobi	Obsesif kompulsif bozukluk
Yaygın anksiyete bozukluğu	3-5	19.5	5.4	3.9	2	1	21.7
Panik bozukluğu	3-5	4.1	14.9	7.0	0	1	1.7
Agorafobi	3-5	3.3	1.7	9.4	0	-	3.3
Özgül fobi	9.0	1.6	1.7	1.7	31	11	7.5
Sosyal fobi	3-5	0.8	1.7	3.5	2	16	3.3
Obsesif kompulsif bozukluk	-	-	-	-	0	0	10.8

- Paniğe neden olan maddenin kontrol edilebileceği düşüncesi panik ataklarının sıklık ve şiddetini etkileyebilmektedir.

NÖROTRANSMİTTERLER

Norepinefrin

Normal kontrol olguları ile anksiyete olguları kalp hızı, kanda laktat düzeyi, egzersiz sonrası oksijen kullanımı gibi bazı fizyolojik parametrelerle karşılaştırıldığında önemli farklar bulunmaktadır. Panik olgularında istirahat halinde kalp hızı yüksek bulunmaktadır. Ayrıca bu olgularda istirahat halinde plazma epinefrin, kortizol, büyüme hormonu ve norepinefrin düzeyi de yüksek bulunmaktadır. Bilim adamları uzun süreli endojen katekolamin düzeyi fazlalığına bağlı olarak bu kişilerin β reseptör uyarılmasına karşı duyarlılıklarının azaldığını ileri sürmektedirler. Panik olgularında lenfosit β adrenerjik reseptör down regülasyonu olması bu görüşü desteklemektedir. Bu duyarlılık değişikliğinin presinaptik noradrenerjik aktiviteyi epizodik olarak arttırdığı düşünülebilir. Bu bulgunun önemi tam olarak bilinmemekle birlikte, strese bağlı katekolamin salınımı gibi uyarılar karşısında uyumu sağlayan bir rolü olabileceği düşünülebilir. Genel olarak bu bulgular panik olgularının bir bölümünde merkezi sinir sisteminde noradrenerjik regülasyon bozukluğu olduğunu düşündürmektedir. Aynı bozukluk yaygın anksiyete bozukluğu ve obsesif kompulsif bozuklukta bulunmaktadır. Panik bozukluğu olguları kafein, laktat, izoproterenol, epinefrin, yohimbin ve piperoksan gibi birçok maddeye karşı duyarlılık göstermektedirler. Bu maddeler genel olarak lokus seruleus aktivitesini arttırmaktadır. Yohimbin bir α_2 bloker olup merkezi noradrenerjik sistemi inhibe eder. Panik olgularının çoğunda panik benzeri atakları uyarır. Bu madde değişik somatik belirtilere neden olabilmektedir. Yohimbin yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, şizofreni ve major depresyonda anksiyeteyi uyarmamaktadır.

Lokus seruleus beyinde norepinefrinden en zengin olan bölgedir. Ponsta yer alır. Lokus seruleusun hayvan deneylerinde uyarılması anksiyeteye, ablasyonu ise anksiyete düzeyinde düşmeye neden olur. Bu merkezde inhibisyon yapan maddeler anksiyete giderici etki yapar. Örneğin α_2 agonistler ve β adrenerjik blokerler anksiyete giderici etki yaparlar. Bir α_2 adrenerjik agonist olan klonidinin antipanic etkisi vardır. Heterosiklik antidepressanlar ve monamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), benzodiazepinler lokus seruleusta down regülasyon yaparak anksiyete giderici etki yaparlar.

α_2 adrenerjik antagonistler anksiyeteyi artırır, panik ataklarını taklit eden belirtilere neden olur. Kan basıncını, MHPG'nin plazma düzeyini artırır. Bu artış panik olgularında daha belirgin olmaktadır. Bu özellik diğer anksiyete bozukluklarında izlenmez. Travma sonrası stres bozukluğunda ise olabilmektedir.

Serotonin

Serotonerjik nöronal sistemler anksiyete oluşumunda işe karışmaktadırlar. Buspiron 5-HT_{1A} agonisti olup anksiyetede etkindir. Panik üzerinde ise etkisizdir. Bu ilaçla birlikte anksiyetede serotonerjik sisteme ilgi artmıştır. Bu ilacın yaygın anksiyete bozukluğunda etkili olurken diğer anksiyete türlerinde etkin olmaması serotonerjik işlev bozukluğunun yaygın anksiyete bozukluğunda daha önemli olduğunu düşündürmektedir. Serotonin antagonisti olan mCPP panik olgularında anksiyeteyi artırır. Fenfluramin de hem serotonin salınımını arttırarak hem de geri emilimini bloke ederek panik olgularında atağı provake edebilir.

Serotonindeki akut artış korku ve kaçma yanıtını artırır. Serotonin öncülleri uzun süre uygulanan korku yanıtının sürmesine neden olmaktadır. Özgül serotonin geri alım engelleyicilerinin kullanımında başlangıçta oluşan anksiyete ve ajitasyon bir süre sonra kaybolmaktadır. Bir süre sonra anksiyete düzeyi azalır. Bu çelişkiyi serotonerjik sistemi açıklayarak çözebiliriz. Serotonerjik nöronlar beyin sapı Raphe çekirdeğinden kaynaklanır. Tüm beyine yayılır. Bu projeksiyonlardan üçü özgül serotonin geri alım engelleyicilerinin antipanic etkisini anlamamızı sağlar:

1. Lokus seruleusa giden uzantılar inhibitör etki yapar. Yani Raphe'den çıkan serotonerjik uyarı lokus seruleusta aktiviteyi azaltır. Gerçekte 12 haftalık fluoksetin tedavisi ile plazmada MHPG düzeyinde düşme gösterilmiştir.

2. Raphe'den periaquaduktal gri alana giden uyarılar defans-kaçma yanıtını modifiye eder.

Dorsal Raphe çekirdeğinin uyarılması dorsal periaquaduktal gri alanda 5-HT salınımında akut artmaya yol açar. Sonuçta bu alanın aktivitesi azalır. Bu inhibitör etkinin defans - kaçma yanıtını modifiye ettiği başka araştırmalarda da gösterilmiştir.

3. Uzun süreli özgül serotonin geri alım engelleyicileri tedavisi hipotalamik CRF salgısını azaltır. CRF'nin hem kortizol salgısını kontrol ettiği hem de korku yanıtını değiştirdiği (preklinik modellerde) bilinmektedir. Doğrudan beyne CRF uygulaması lokus seruleusta aktiviteyi artırır. Antagonistleri ise azaltır. Gerçekte CRF antagonistleri anksiyete giderici olarak araştırılmaktadır.

Amigdala lateral çekirdeğinde serotonin duyuşal uyarınları modüle eder. Glutamaterjik talamik ve kortikal yollarda inhibitör etki yapar. Amigdala Raphe'den yoğun serotonerjik uyarı aldığından özgül serotonin geri alım engelleyicileri etkisinde önemli olmalıdır. Bu birincil bir rol olmalıdır. Buradaki serotonerjik aktivite artışı eksitatör kortikal ve talamik inputları inhibe eder.

Buradan antipatik ilaçların amigdalanın santral çekirdeğinden input alan beyin sapı merkezlerindeki aktiviteyi azalttığı ve atak sırasındaki otonomik ve nöroendokrin yanıtları kontrol ettiği ileri sürülebilir.

Obsesif kompulsif bozuklukta ilaçlara yanıtlar, nörobiyolojik bulgular ve hayvan modelleri serotonerjik sistemin rolünü göstermektedir. Bu olgularda kanda toplam serotonin düzeyi azalmış olarak bulunmaktadır. Aynı anda trombosit serotonin bağlanması da azalmaktadır. Klomipramine yanıt veren olgularda BOS'ta 5-HIAA düzeyi yüksek bulunmaktadır. Benzer şekilde trombosit serotonin düzeyi de yüksek bulunmaktadır. İlaçlarla düzelme de bu parametrelerde düzelme ile ilişkili bulunmaktadır.

GABA ve diğer nörotransmitterler

Benzodiazepinlerin önemli bir etkileri de GABA'yı potansiyelize etmeleridir. Bunun anksiyete giderici etkide önemli bir rolü vardır. Benzodiazepin reseptörleri beyinde GABA reseptör kompleksinin bir bölümünü oluşturur. Benzodiazepin antagonistleri ile yapılan çalışmalar anksiyetede GABA sisteminin rolünü desteklemektedir.

Benzodiazepin antagonistleri panik olgularında anksiyete düzeyini artırır. Panik ataklarını provoke edebilir. Panik olgularında tüm beyinde benzodiazepin bağlanma bölgelerinde genel bir azalma bulunmaktadır. Bu azalma sağ orbitofrontal korteks ve sağ insulada daha belirgin olmaktadır. Bu gözlemden yola çıkarak bu bölgelerin anksiyete oluşumunda temel bir rolü olduğu ileri sürülmektedir.

Panik olgularında kolinerjik yanıt verebilme özelliği

artmıştır. Bu piridostigmin uygulamasına GH yanıtında artma ile gösterilebilmektedir. Panik ataklarını ortaya çıkarabilir. Nöropeptid Y hayvan deneylerinde anksiyete oluşturmaktadır. Yohimbin ve nalokson kombinasyonu da anksiyeteyi arttırmaktadır.

Kafein panik olgularında bunalıyı artırır. Kafeinin bu etkiyi adenozin reseptörleri aracılığı ile gösteriyor olması güçlü bir olasılıktır. Bu reseptörler asetil kolin, noradrenalin reseptörlerini modüle eder. Lokus seruleusun ateşleme hızını değiştirir.

Kortikotropin releasing hormon (CRH) ve kolesistokinin (CCK)

Preklinik çalışmalar, CRH'nin stres ve anksiyetede rolü, CRH ve CCK'nin anksiyeteyi modülasyon işlevi, CRH'ye ACTH yanıtında (panik olgularında) küntleşme, panik olgularında CRH'nin rolünü düşündürmektedir. Örneğin CCK tetrapeptid (CCK-4): panik atağını %62.5 oranında provoke etmektedir. ACTH salgısı CCK-4'e bağlı panik gösterenlerde göstermeyenlere göre belirgin olarak yüksek bulunmaktadır. Bu gözlemler CRH ve CCK sisteminin anksiyetede rolüne ve bu iki sistemin bağlantısına işaret etmektedir.

SOLUNUM VE HİPERVENTİLASYON TEORİLERİ

Solunum fizyolojisi ile uğraşanlar panik bozukluğunun solunum sistemi ile ilgili bir disfonksiyona bağlı olduğunu ileri sürmektedirler. Örneğin sodyum laktat ve CO₂ herhangi bir nörotransmitter sistemini etkilemez. Solunum sistemini uyararak panik ataklarını provoke etmektedir.

Panik bozukluğu belirtileri hiperventilasyon sırasında yaşananlara benzediğinden birçok kuramcı hiperventilasyon ile panik atak arasında bağ kurmuşlardır. Hiperventilasyon sırasında inhale edilen O₂ ile exhale edilen CO₂ arasında bir dengesizlik söz konusudur. Oluşandan fazla CO₂ çıkarıldığında vücutta CO₂ düzeyi düşer. Hiperventilasyona bağlı solunum hızındaki düşmeyi kompanse etmek için;

- Nefes darlığı,
- Baş dönmesi,
- Titreme,
- Çarpıntı oluşur. Bunda CO₂ kaybı önemlidir.

Hiperventilasyon birincil mi, yoksa korku vb. gibi etkenlere ikincil mi? Bu teoriyi savunanlar hiperventilasyonu izleyen beklenmeyen, kaçınılmayan, ani belirtileri panik bozukluğu olgularının yanlış yorum-

layıp-değerlendirerek panik bozukluğundaki belirtileri yaşıyorlar demektirler. Bu ilk korku algısı otonomik sinir sistemini aktive etmekte "kavga-kaçma" pozisyonu yaratmakta, kalp ve solunum hızı artmaktadır. Bu artış sonunda CO₂ düşer, hiperventilasyon artar.

Bu teoriyi savunanlar panik bozukluğu olgularının süregelen hiperventilatörler olduğunu, stres ile solunumun arttığını, sonuçta panik atağı oluştuğunu ileri sürerler. Ancak zorla hiperventilasyon yaptırılması ancak panik bozukluğu olgularının küçük bir bölümünde panik atağı oluşturmaktadır.

Bu konuda diğer bir görüş, hiperventilasyonun korku yaşantısına bağlı olmasıdır. Korku ile ortaya çıkan somatik belirtiler artarak panik oluşturabilir denmektedir. Ancak panik atağını uyarıcı özgül bir somatik uyarıcı olay saptanamamıştır. Korku olmadan da panik atağı olabilmektedir.

Donald Klein "yanlış boğulma alarmı" görüşünü ileri sürmüştür. Evrim ile boğulma tehlikesi karşısında oluşan duyarlı bir alarm sistemi vardır. CO₂ düzeyi yüksekliği ve düşüklüğü böyle bir tehlikenin işaretidir. Klein'a göre bu eşik panik bozukluğu olgularında düşüktür. CO₂ düşüklüğü düşük O₂ sağlanması için sinyal olur. sonuçta beyinden yanlış boğulma alarmı verilir. Nefes darlığı, ve CO₂ düzeyini korumak için hiperventilasyon başlar. CO₂ uygulama deneylerinde olguların CO₂ kontrol edebilmesi panik atağını etkilememekte, ancak güvence verilmesi boğulma algısını önemli ölçüde azaltmaktadır. Bu gözlemler "yanlış boğulma alarmı" görüşünü desteklemektedir.

Bu görüşe göre hiperventilasyon panik oluşturmaktan çok panik atağına karşı bir defans biçiminde bir sonuç olarak ortaya çıkmakta denmektedir.

Klein panik ve korkuyu birbirinden ayırır. Panik yanlış boğulma alarmı ile korku değildir. Klein'a göre solunumla ilgili panikojenler;

- Sodyum laktat,
- CO₂,
- İzoproteranol yanlış boğulma alarmına neden olur.

Nörokimyasal panikojenler,

- Yohimbin,
- Kafein,
- m-CPP genel otonomik uyarılmaya neden olur. Korkuda, stres ve ağrıda, anksiyete bozukluklarında ve acil durumlarda da otonomik uyarılma olur. Bu

uyarılma nörokimyasal panikojen etkilerine benzetilebilir olduğu gibi neden olur.

Fiziksel durumlar panik ataklarını kolaylaştırabilir. Örneğin astım varlığı panik bozukluğu için risk etkenidir. Astımın panik ataklarında solunum semptomları ile bağlantılı olması güçlü bir olasılıktır.

KOŞULLU UYARAN VE BEYİN YOLLARI

- Koşullu uyarıcı için duyuşsal input anterior talamustan amigdalanın lateral çekirdeğine gider
- Sonra amigdalanın santral çekirdeğine aktarılır.
- Bu çekirdek bilginin dağıtılması ve otonomik ve davranışsal yanıtın oluşmasında temel bir rol oynar.
- Bu çekirdekte çıkan uzantılar;
- Parabrakial çekirdeğe gider. Bu şekilde solunum hızında artar.
- Hipotalamusun lateral çekirdeğine gider. Bu şekilde sempatik uyarılma ve buna bağlı otonomik uyarılma ve sempatik deşarj olur.
- Hipotalamusun paraventriküler çekirdeğine gider. Bu şekilde adrenokortikoidler artar.
- Lokus seruleusa gider: NE salınımı artar. Buna bağlı olarak kan basıncı ve kalp hızı artar, davranışsal korku yanıtı oluşur.

Amigdalanın central çekirdeğinden çıkan ve periaquaduktal gri bölgeye giden projeksiyonlar defansif davranışlar, postural freezing gibi davranışlardan sorumludur. Bunlar fobik kaçınmanın hayvan eşdeğerleridir. Gerçekte amigdalanın central çekirdeğinin uyarılması insandaki panik yanıtına benzer belirtiler verir.

Amigdala ile talamus, prefrontal korteks, insula ve primer somatosensoryel korteks arasında karşılıklı bağlantılar vardır. Aynı anda sensoryel bilgileri işleyen kortikal alanlarla da bağlantısı vardır. Amigdala beyin sapından doğrudan uyarıcı aldığından talamus tehdit edici bir uyarıcıyla hızla yanıt verebilir.

Kortikal bilgi işleme yollarındaki defisitler duyuşsal uyarıcıların (örneğin bedensel uyarıcıların) yanlış yorumlanmasına neden olur. Sonunda nöronal korku ağı hareketlere geçer.

Tüm olgularda otonomik ve nöroendokrin aktivasyon olmamakta. Gerçekte panik atağı beyin sapının otonomik kontrolü ile bağlantılı ise tüm olgularda bu aktivasyon olmalıdır. Bu durum bu aktivasyonda

diğer beyin alanlarının da karışması ile açıklanabilir. Amigdala santral çekirdek bağlantısının kesilmesi halinde de otonomik yanıtlar izlenmekte, ancak hayvanda postural freezing ve kaçma davranışı izlenmemektedir.

Sodyum laktat, CO₂, yohimbin, fenfluramin, m-CPP, NE, adrenalin, hipertonic sodyum klorür, kolesistokinin analogları da panik ataklarını uyarmaktadır.

Bu kadar farklı maddelerle beyin sapının uyarılabilmesini tek bir teori ile açıklamak olanaklı değil.

Bu kadar farklı maddelerin panik atağına neden olabilmesi, panik atağına duyarlı olgularda nöronal korku ağının anormal biçimde duyarlı olması görüşü ile açıklanmaktadır. Bu ağ prefrontal korteks, insula, talamus, amigdala, beyin sapı ve hipotalamusa amigdala projeksiyonlarından oluşur. Panikojen bir madde uygulandığında sadece beyin sapında otonomik alanlar uyarılmamakta tüm ağ aktive olmaktadır.

KAN AKIMI ÖLÇÜMLERİ

Karmaşık görsel uyaranlara emosyonel yanıtların hangi beyin bölgeleri ile ilgili olduğu araştırılmıştır. Bu amaçla olgulara film gösterilerek pozitron emisyon tomografi (PET) görüntüleri alınmıştır. Emosyon oluşturan filmler ile nötral filmlerle alınan görüntüler farklılık göstermiştir. Bu amaçla mutluluk, hüznün ve tikslenme duygusu uyandıran filmler kullanılmıştır. Emosyonlarla simetrik olarak CBF artışı;

- Oksipital temporal bölgeler,
- Anterior temporal korteks,
- Amigdala,
- Medial prefrontal korteks,
- Talamus,
- Hipotalamus,
- Orta beyin,
- Lateral serebellumda belirgin olmaktadır.

Anterior temporal bölgelerdeki aktivite artışı temporal adale ve internal karotid arterdeki rezidüel radiotracer etkisinden bağımsız, onlarla ilgili olmadığı bulunmuştur.

Bilişsel uyaranlara emosyonel yanıtta hangi beyin bölgelerinin işe karıştığı yakın zamanlardaki anılar anımsatılarak araştırılmış bu amaçla CBF ölçülmüştür:

- Medial prefrontal korteks,
- Talamus,
- Anterior insular korteks,
- Claustrum,
- Lateral putamende artmaktadır.

Filmle oluşturulan emosyonlarla kan akımı etkilenen alanlar ile anımsama ile oluşan CBF değişikliği olan alanlar birbirinden farklıdır. Filmle oluşturulan emosyonlar, anımsama ile oluşan CBF değişikliklerinden;

- Oksipitotemporal korteks,
- Anterior temporal korteks,
- Amigdala,
- Hipokampal formasyon,
- Hipotalamus,
- Lateral serebellumda simetrik artış oluşu ve daha fazla CBF artışı ile ayrılır.

Anımsama ile oluşan hüznün film ile oluşandan özellikle anterior insular bölgede CBF artışı ile ayrılmaktadır. Oksipitotemporal korteksteki görsel asosiyasyon alanları emosyonel önemi olan karmaşık görsel uyaranların değerlendirilmesinde işe karışıyor olabilir.

Hem film hem de anımsama ile oluşan emosyonlarda;

- Medial prefrontal,
- Talamik bölgeler mutluluk, hüznün tikslenme duygularından üçü ile de bağlantılı bulunmaktadır.

Bu gözlem bu alanların emosyonun türü ile bağlantısının olmadığını düşündürmektedir.

Filmle oluşturulan hüznün, mutluluk ve tikslenme;

- Oksipitotemporal korteks,
- Anterior temporal kortekste CBF artışına yol açması, bu bölgelerin emosyonun türüne bağlı olmadan dış kaynaklı emosyonlarda önemli olduğunu düşündürmektedir.

Elektrik şoku kullanarak beklenti anksiyetesi ölçülmüştür. Bu uygulama ile anterior temporal bölgelerde CBF artmaktadır. Bu bölge eksternal alanın merkezi olmalıdır. Anterior insular bölgeler ise internal alanın merkezi olması gerekir.

Laktata bağlı panik için yatkın olgular posterior parahipokampal alanlarda CBF anormal asimetrisi gösteriyor. Bu olgular infüzyondan önce;

- Parahipokampal CBF,
- Kan hacmi,
- Oksijen metabolizması yönünden anormal asimetri göstermektedirler (sağ>sol),
- Tüm beyinde de oksijen metabolizması artmaktadır.

Laktat infüzyonu ile oluşan panikte bilateral olarak anterior temporal korteks ve çevresinde (anterior insular korteks, superior kollokulus ve sol anterior serebellar vermis, claustrum veya lateral putameni içerecek şekilde) CBF artmaktadır. Bu artış medial bölgede normal beklenti anksiyetesinden daha fazla olmaktadır. Bunda temporal kas aktivitesinin rolü vardır.

Benzodiazepin reseptörlerinde parsiyel ters agonist etki yapan iomazenil kullanarak yapılan SPECT değerlendirmelerinde hem anksiyete hem de somatoform bozukluklarda superior frontal, temporal ve parietal kortekste benzodiazepin bağlama potansiyeli önemli ölçüde azalmış olarak bulunmaktadır. Anksiyete düzeyi ile sağ temporal korteks ve superior frontal korteksteki bağlama potansiyeli bağlantılı bulunmaktadır.

BEYİN GÖRÜNTÜLEME

Beyin görüntülerindeki değişiklikler çoğunlukla fonksiyonel MRI ile ayrılmaktadır. Panik bozukluğu olgularında panik atağı sırasında ölçüm yapma güçlüğü önemli bir sorundur. İkinci önemli bir sorun akut anksiyetede oluşan hiperventilasyon, ardından hipokapni ve buna bağlı vazokonstriksiyon olması ve bunun bulguları değiştirmesidir. Gerçekte nöronal aktivasyon ve buna bağlı metabolizma artışı beklenirken kan akımı ve metabolizmada azalma bulunmaktadır. Bu deneysel olarak laktat infüzyonu ile gösterilmiştir. Laktat ile normallerde ve atakta olmayan panik olgularında kan akımında artma bulunmaktadır. Atak sırasında ise azalma olmaktadır. Bu bulgular hiperventilasyonun vazokonstriksiyon etkisine bağlanmaktadır. Panik olguları hiperventilasyona bağlı hipokapninin vazokonstriktör etkisine daha duyarlıdır. Bunun nedenleri:

- Noradrenerjik sistem panik bozukluğu olgularında daha aktif ve duyarlıdır. Bu gözlem hiperventilasyonla oluşan vazokonstriksiyonu açıklar.
- Hiperventilasyonda panik bozukluğu olgularında korku yanıtı artmaktadır. Bu şekilde lokus seruleus aktive olur ve noradrenerjik aktivasyonla vazokonstriksiyon olur. Diğer bir olasılık beyin sapında lokus

seruleusa yakın yer alan parabrakial çekirdeğin uyarılması ile serebral vazokonstriksiyona neden olmasıdır.

Dorsal Raphe çekirdeğinin serotonerjik projeksiyonlarla kortikal vazokonstriksiyonu modülasyon işlevi vardır. Bu işlevde Raphe parabrakial çekirdekten gelen uyarıları serebral kortekse göndermede bir ara durak işlevi görmektedir.

Korku uyarısı ile amigdala uyarılır. Hiperventilasyon lokus seruleus ve parabrakial çekirdek aktivitesini artırır. Bu da panik olgularında vazokonstriksiyonun normallerden daha fazla olmasına ve kan akımında azalmaya neden olur.

Özgül serotonin geri alım engelleyicileri ile tedavi edilen panik olguları hiperventilasyonla vazokonstriksiyon göstermemektedirler. Gerçekte özgül serotonin geri alım engelleyicileri lokus seruleus veya parabrakial çekirdeği doğrudan veya amigdala kanalı ile inhibe ediyorsa, hiperventilasyonla oluşan vazokonstriksiyonun da normalizasyonu beklenir.

Metabolik MRI yöntemleri amigdala ve periamigdaloid alanlarda koşullu korku anında aktivasyon göstermektedir.

Sonuç olarak;

- Amigdala,
- Talamus,
- Periaquaduktal gri alan,
- Lokus seruleus,
- Parabrakial çekirdek,
- Hipotalamus panik bozukluğu olgularında önem taşımaktadır.

DİNAMİK VE DAVRANIŞÇI MODELLER

Psikolojik müdahaleler panik ataklarını azaltmaktadır. Ayrıca psikolojik müdahaleler laboratuvarında oluşturulan ataklar üzerinde de olumlu etki yapmaktadır. Bu nedenle panik etiyolojisinde biyolojik nedenler yanında psikolojik etkenler de önemli olmalıdır.

Freud'un ilk formülasyonuna göre anksiyete, prototipi doğum yaşantısı olan travmatik durumlardır. Dinamik açıdan anksiyete bir tehlike sinyali olarak görülür. Diğer bir anlatımla tehlike algısı travmatik durumun yineleyeceği beklentisini temsil eder. Bu anksiyete savunma düzeneklerini harekete geçirir. Bu yaklaşım tarzına göre bilinçdışı, kabul edilmeyen dürtü ve istek-

lerin bilince çıkma tehlikesi karşısında benlik güçlerinin yetersiz kalması halinde egoda hissedilen, yaşanan duygu anksiyete adını almaktadır.

Modern psikanalistler anksiyete ve panik bozukluğunun sembolik olarak infantil istek ve korkularla bağlantılı olduğunu ileri sürmektedirler. Organizmanın bilinçli veya bilinç dışı olarak kastrasyon, ayrılma, ebeveynler tarafından reddedilme gibi tehdit altında algılandığını ve bu algının da paniği uyardığını ileri sürmektedirler. Erken bağlanmadaki bozukluklar panik bozukluğuna duyarlılığı arttırmaktadır. ECA (Epidemiologic Catchment Area) çalışmalarına göre 10 yaşından önce ebeveyn ölümü olanlarda agorafobi ve panik bozukluğu böyle bir öykü vermeyenlere göre 7 kat daha fazla bulunmuştur.

Panik bozukluğu olgularında cinsel ve fiziksel kötü davranılma olasılığı kontrol grubuna göre yüksek bulunmaktadır. Panik bozukluğu olgularında çocukluk döneminde kötü davranılma olasılığı %35, panik dışı anksiyete bozukluklarında %18 olarak verilmektedir. Fiziksel kötü davranılma ise sıra ile %35 ve %9'dur. Cinsel kötü davranılma oranı ise panik olgularında %10, panik dışı anksiyete bozukluklarında %18'dir. Anne ve baba arasında şiddete tanık olma panik olgularında %29, diğer anksiyete bozukluklarında %18 olarak verilmektedir. Panik bozukluğu olgularının %87'sinin, panik dışı anksiyete bozukluğu olgularının

ise %64'ünün çocukluk döneminde orta-hafif düzeyde anksiyete belirtisi gösterdiği bilinmektedir. Çocukluk döneminde cinsel kötü davranılma kadınlarda daha yüksek orandadır.

Panik bozukluğu olguları sık olarak katastrofik düşünce tarzı gösterirler. Depresyon olasılığı da yüksektir. Sıklıkla da bu olgular fobik eşler bulurlar. Bu davranış biçimleri panik bozukluğu oluşumunda kortikal merkezlerin de işe karıştığını düşündürmektedir. Anksiyete yanıtında medial prefrontal korteks üzerinde durulmaktadır. Bu bölgenin anksiyeteyi modülasyon işlevi vardır.

Bilişsel model panik bozukluğu olgularının bazı somatik belirtileri gerçekte olduğundan daha tehlikeli olarak algıladığını ileri sürer. Bu da yaklaşan bir tehlike olarak yaşanır.

Davranışçı yaklaşım anksiyetenin öğrenilmiş bir yanıt olduğunu ileri sürer. Birey anksiyete uyarısından uzak durarak anksiyeteyi gidermeye veya azaltmaya çalışır. Yaygın anksiyete bozukluğunda olumlu ve olumsuz pekiştiriciler belirsiz olduğundan anksiyete bu tür çabalarla ortadan kaldırılamaz. Anksiyete verici ve nötral uyarıların aynı anda yaşanması halinde yüksüz uyarıların anksiyete oluşturması olasıdır. Anksiyete uyarı düşüncelerle (örneğin bulaşma gibi) kompulsif bir davranış (örneğin el yıkama) birleşince kompulsif bozukluk oluşur.

KAYNAKLAR

- Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM ve ark. (2000) Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry*, 157: 493-505.
- Gorwood P, Feingold J, Ades J (1999) Genetic epidemiology and psychiatry (I): Scope and limitation of familial studies. Case of panic disorder. *Encephale*, 25(1): 21-29.
- Reiman EM (1997) The application of positron emission tomography to the study of normal and pathologic emotions. *J Clin Psychiatry*, 58(Suppl 16): 4-12.
- Reiman EM (1997) The application of positron emission tomography to the study of normal and pathologic emotions. *J Clin Psychiatry*, 58(Suppl 16): 4-12.
- Ströhle A, Holsboer F, Ruprecht R (2000) Increased ACTH concentrations associated with cholecystokinin tetrapeptide-induced panic attacks in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology*, 22(3): 251-256.
- Yüksel N (2000) Anksiyete Bozuklukları. "Ruhsal Hastalıklar". Ankara, Çizgi Tıp Yayınevi.