

## Panik bozukluğunda beyin görüntüleme çalışmaları

Aytül KARABEKİROĞLU,<sup>1</sup> Koray KARABEKİROĞLU,<sup>2</sup>  
Gül Bahar CÖMERT,<sup>3</sup> Volkan TOPÇUOĞLU<sup>4</sup>

### ÖZET

**Amaç ve Yöntem:** Panik bozukluğu (PB) yineleyici, beklenmedik panik ataklarına ek olarak başka ataklar olacağına ilişkin sürekli kaygı duyma ve ataklarla ilişkili belirgin davranış değişiklikleri gösterme ile belirlenen bir anksiyete bozukluğudur. PB ile ilgili beyin bölgeleri henüz net olarak ortaya konmamıştır. PB'nda panik ataklarının beyin sapı kaynaklı olduğu, beklenti anksiyetesinin limbik yapılarla ilişkili olduğu ve agorafobinin ise frontal korteksle ilişkili olduğu belirtilmiş olsa da, bu kadar kesin ayrımlar yapmanın olası olmadığını ortaya koyan araştırmalar da vardır. Bu yazıda, PB hastalarında yapılmış yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme çalışmaları gözden geçirilecek ve panik bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülen başlıca nöroanatomik bölgeler tartışılacaktır.

**Bulgular:** Yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme çalışmalarında, PB hastalarının kontrol olgularına göre belirli farklılıklar gösterdiği bildirilmektedir. Bu farklılıklar özellikle parahippokampal alanlarda ve frontal kortekste olduğu dikkati çekmektedir. PB olgularında sağ parahippokampal bölgede sola göre kanlanma artışı olduğu ve frontal bölge aktivitesinde azalma olduğu saptanmıştır. **Tartışma:** Prefrontal kortekste etkinlik düşüklüğü, amigdalada görülen etkinlik artışı ile birliktelik göstermektedir. Prefrontal korteksin bir parçasını oluşturan ön singulat korteksin duyuşal girdinin emosyonel içeriğine daha duyarlı olduğu bildirilmektedir. Singulat korteks korku ile ilişkili otomatik reaksiyonun oluşmasını engellemek amacı ile amigdala üzerinde baskılayıcı bir etkide bulunur. PB'nda prefrontal kortekste görülen etkinlik azalması, amigdalanın anksiyetenin oluşumuna yol açan beyin yapılarını uygunsuz olarak uyarmasına yol açabilmektedir. Sağ hemisferin otonomik işlev değişikliklerini ve içsel algıları kontrol ettiği gösterilmiştir. Sağ parahippokampal alanda sola göre daha çok etkinlik artışı olması, PB hastalarının içsel uyaranlara olan duyarlılık artışına işaret etmektedir. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2007; 8:224-230)

**Anahtar sözcükler:** Panik bozukluğu, beyin görüntüleme, frontal korteks, amigdala, SPECT, PET, MR, BT

## Neuroimaging studies in panic disorder

### ABSTRACT

**Objectives and Methods:** Panic disorder (PD) is an anxiety disorder that is characterized by repetitive, unpredictable panic attacks in addition to anticipatory anxiety and significant behavioral disturbances related to panic attacks. Brain regions which are related to PD are not adequately identified. Despite panic attacks are assumed to be related to brainstem, anticipatory anxiety to limbic structures and agoraphobia to frontal cortex, these differentiations are not validated. This article reviews the structural and functional brain imaging studies in PD and discusses the relations between certain neuroanatomic structures and PD. **Results:** In terms of structural and functional neuroimaging findings, specific consistent differences are reported between PD patients and control subjects. The differences are especially found in parahippocampal areas and frontal cortex. Patients with PD have increased perfusion in right parahippocampal area in respect to left and decreased activity in frontal lobes.

<sup>1</sup> Arş.Gör.Dr., <sup>3</sup> Uzm.Dr., <sup>4</sup> Yrd.Doç.Dr., Marmara Üniv. Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı, İSTANBUL

<sup>2</sup> Yrd.Doç.Dr., On Dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, SAMSUN

**Yazışma Adresi:** Dr. Aytül KARABEKİROĞLU, Tophanelioğlu Cad. Marmara Üniv. Hastanesi Psikiyatri ABD,

Kat:4, Altunizade-Üsküdar/İSTANBUL

E-posta: draytulk@yahoo.com

**Discussion:** Decreased activity in prefrontal area is related to increased activity seen in amygdala. Anterior cingulate cortex which is a part of prefrontal cortex is reported to be sensitive to emotional content of sensory input more. Cingulate cortex has an inhibitory effect on amygdala in order to inhibit spontaneous response related to fear and anxiety. The decreased activity in prefrontal cortex that is reported in patients with PD may predispose amygdala for inconvenient activation of structures that are responsible for anxiety symptoms. Right hemisphere is shown to regulate autonomic functions and internal inputs. Increased perfusion in right parahippocampal area in respect to left may be related to the increased sensitivity to internal inputs seen in patients with PD. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2007; 8:224-230)

**Key word:** panic disorder, neuroimaging, frontal cortex, amygdala, SPECT, PET, MRI, CT

## GİRİŞ VE YÖNTEM

Panik bozukluğu (PB) yineleyici, beklenmedik panik atakları, başka atakların olacağına ilişkin sürekli kaygı ve ataklarla ilişkili olarak belirgin davranış değişiklikleri ile kendini gösteren bir anksiyete bozukluğudur. Panik atağı, başta panik bozukluğu olmak üzere, diğer anksiyete bozukluklarında da görülebilen, akut ve beklenmedik bir biçimde ortaya çıkan yoğun bir anksiyete nöbeti olarak tanımlanır. PB ile ilgili beyin bölgeleri henüz net olarak açıklanamamıştır.<sup>1</sup> Gorman, panik ataklarının beyin sapı kaynaklı olduğunu, beklenti anksiyetesinin limbik yapılarla ilişkili olduğunu ve agorafobinin ise frontal korteksle ilişkili olduğunu belirtmiş olsa da, bu kadar keskin ayrımlar yapmanın olası olmadığı da düşünülmektedir.<sup>2</sup> Bununla birlikte, belirtilerin oluşmasında farklı beyin yapılarının yer aldığı görüşü geçerliliğini korumaktadır. Son yıllarda beyin görüntüleme yöntemlerinde kaydedilen hızlı ilerleme ile bu araştırma yönteminden PB'nun patofizyolojisinin aydınlatılmasında geniş

ölçüde yararlanılmaya çalışılmaktadır. Bu yazıda, PB hastalarında yapılan yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme çalışmaları gözden geçirilerek panik bozukluğun oluşumunda yer aldığı düşünülen başlıca nöroanatomik bölgelerin neler olabileceği tartışılacaktır. "Panic", "panic disorder", "panic attack", "brain imaging", "neuroimaging", "SPECT", "PET", "MRI", "CT", "fMRI", "MRS" anahtar kelimeleri kullanılarak "PubMed" ve "ScienceDirect" tıbbi arama motorlarının taranması yolu ile yaklaşık 120 makaleye ulaşılmış; panik bozukluğundaki görüntüleme bulgularının yer aldığı 41 makale değerlendirmeye alınmıştır.

## Panik Bozukluğunda Yapısal Beyin Görüntüleme Çalışmaları

PB'nda yapısal beyin görüntüleme çalışmaları Tablo 1'de özetlenmiştir. PB'nda bildirilen ilk yapısal beyin görüntüleme çalışmaları olgu sunumları şeklindedir. Dietch sol frontotemporal bölgede tümör ve Maricle ve ark. sağ parahippo-

**Tablo 1.** Panik bozukluğunda yapısal beyin görüntüleme çalışmaları

Araştırmacı	Yıl	Denekler	Yöntem	Bulgular
Dietch ve ark.	1984	Olgu sunumu	BT	Sol frontotemporal bölgede tümör
Maricle ve ark.	1991	Olgu sunumu	BT	Sağ parahippocampal bölgede enfarktüs
Lauer ve Krieg	1992	15 PB olgusu	BT	Artmış beyin ventrikül oranı
Ontiveos ve ark.	1989	30 PB olgusu	MR	Temporal bölge anomalisi
Fontaine ve ark.	1990	30 PB olgusu, 20 sağlıklı kontrol	MR	Temporal bölge anomalisi
Dantendorfer ve ark.	1996	120 PB olgusu, 28 sağlıklı kontrol	MR	Temporal bölge anomalisi
Massana ve ark.	2002	12 PB olgusu,	MR	Amigdala hacminde bilateral küçülme
Uchida ve ark.	2003	11 PB olgusu, 11 sağlıklı kontrol	MR	Sol temporal lob hacminde azalma

kampal bölgede enfarktüs saptanan iki olguda klinikte PB belirtileri tanımlamıştır.<sup>3,4</sup> Bu olgu sunumları, PB ile beynin yapısal lezyonlar arasında ilişki olabileceğini düşündürmekle birlikte, hastalığın patogenezi açıklanmada yetersiz oldukları açıktır.

Lauer ve ark., ilaç kullanmayan 15 anksiyete nevrozu hastasını bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirmiş ve beş hastada artmış ventrikül/beyin oranı saptamıştır.<sup>5</sup>

Ontiveros ve ark. tarafından yapılan manyetik rezonans (MR) görüntülemesi çalışmasında laktat duyarlılığı olan PB olguları ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmıştır. PB olan grupta %43, kontrol grubunda %10 oranında temporal bölge anormallikleri saptanmış ve iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür.<sup>6</sup> Fontaine ve ark. 30 PB ve 20 kontrol deneği ile yaptıkları çalışmada, 12 PB olgusunda ve 2 kontrol deneğinde temporal bölgede anormallikler saptamıştır.<sup>7</sup> Yüz yirmi PB ve 28 kontrol ile yapılan bir başka MR çalışmasında, PB olgularının %29'unda ve kontrollerin %4'ünde temporal bölge anormallikleri ortaya konmuştur.<sup>8</sup> Yapılan bu MRG çalışmalarında, PB şiddeti ile temporal bölge anomalileri arasında pozitif bağlantı olduğu belirlenmiş, belirtilerin şiddeti arttıkça temporal bölgede görülen fokal anormalliklerin sıklığında artış olduğu görülmüştür.<sup>6,7</sup> Bir başka MR çalışmasında PB olgularında sol temporal lob hacminin kontrollere göre daha küçük olduğu gösterilmiştir ve PB'nin süresi ile hacim azalması arasında pozitif bir bağlantı olduğu; hastalık süresi uzadıkça hacim azalmasının belirginleştiği bildirilmiştir.<sup>9</sup> Massana ve ark. 12 PB olgusunda MR yöntemi ile amigdala hacmini değerlendirmiş ve hem sağ, hem de sol amigdalanın hacimlerinin kontrol olgularına göre daha küçük olduğunu saptamıştır.<sup>10</sup> PB'nda amigdala etkinliğinde artışın belirtilerin ortaya çıkması ile ilişkili olduğu bilinirken, kontrollere göre daha küçük amigdala hacminin saptanmış olması bir çelişki gibi değerlendirilebilirse de, beynin yapısal hacim ölçümlerinin işlev düzeyini yansıtmadığı unutulmamalıdır. Küçük bir amigdalada etkinlik artmış olabilir.

### **Panik Bozukluğunda İşlevsel Beyin Görüntüleme Çalışmaları**

PB'de yapılan işlevsel beyin görüntüleme çalışmaları Tablo 2'de özetlenmiştir. Şizofreni ve duygudurum bozuklukları ile karşılaştırıldığında, PB'nda yapılmış işlevsel beyin görüntüleme çalışmalarının daha az sayıda olduğu görülmektedir.<sup>11</sup> Bu durumun başlıca nedeni, PB

hastalarının kapalı bir ortamda kalmalarının zorluğudur. Görüntüleme sırasında panik atağı geçirilebilme ve denek görüntüleme çalışmasını sürdürmek istememektedir. Ayrıca çalışmalarda kullanılan görüntüleme teknikleri ve veri analizi yöntemleri çeşitlilik gösterdiği için çalışma sonuçlarını değerlendirmek güçleşmektedir.

Beyin kan akımı ölçümleri ve glikoz metabolizmasının değerlendirilmesi, merkezi sinir sisteminin işlevlerinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemlerdir. Beyinde uyarılma ve baskılanma gibi enerji gerektiren süreçlere neden olan biyokimyasal değişikliklerin, bölgesel beyin kan akımında (bBKA) ve bölgesel beyin metabolizmasında değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir.<sup>12</sup> Beyin kan akımının metabolizma ile bağlantılı olduğu da gösterilmiştir.<sup>13</sup> Tek pozitron emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) ile gösterilen bBKA'nın, o bölgedeki nöronal etkinliği yansıttığı ortaya konmuştur.<sup>14,15</sup>

Reimen ve ark., PB olgularını ve sağlıklı kontrolleri, laktat ile provokasyon sonrası, H<sub>2</sub><sup>15</sup>O Pozitron Emisyon Tomografisi (H<sub>2</sub><sup>15</sup>O PET) yöntemi ile görüntülemeye almışlardır. Laktat provokasyonundan sonra panik atağı geçiren (laktat +) hastalarla, laktat sonrası panik atağı geçirmeyen (laktat -) hastalar ve kontrol denekleri arasındaki farklılıklar incelenmiştir. Laktat (+) hastalarda bBKA'nın parahipokampal bölgede sola göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar, laktat (+) PB hastalarında parahipokampal bölge metabolizmasında sağda artış olduğu sonucuna varmışlardır.<sup>16</sup>

Nordahl ve ark. imipramin ile tedavi olan ve belirtisi olmayan PB hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hipokampusta sağ/sol serebral glikoz metabolizma oranında artış,<sup>17</sup> De Christofaro ve ark. PB olgularında SPECT ile belirgin sağ sol asimetrisi saptamıştır.<sup>18</sup>

Stewart ve ark. PB olguları ile sağlıklı kontrollerde laktat infüzyonu sonrasında gelişen bBKA'daki değişimleri değerlendirmiştir. Laktat ile panik atağı geçirmeyen PB olgularında ve kontrol olgularında bBKA'da artış; laktat ile panik atağı geçiren PB olgularında bBKA'da çok hafif bir artış ya da azalma saptamıştır. Laktat ile panik atağı geçiren olgularda bBKA'da görülen bu değişim, panik atakları sırasında görülen hiperventilyasyona ikincil olarak gelişen CO<sub>2</sub> düşüklüğünün beyin kan damarlarında oluşturduğu vazokonstriksiyona bağlanmıştır.<sup>19</sup> Eren ve ark., 22 PB olgusu ve 19 sağlıklı kontrol deneği ile yaptıkları çalışmada, PB hastalarında kontrollere göre daha yük-

**Tablo 2.** Panik bozukluğunda işlevsel beyin görüntüleme çalışmaları

Araştırmacı	Yıl	Denekler	Yöntem	Bulgular
Reimen ve ark.	1986	8 laktat (+) PB 8 laktat (-) PB 25 sağlıklı kontrol	PET	Laktat (+) hastalarda sağ parahipokampal bölgede bBKA daha çok
Stewart	1988	10 PB olgusu, 5 sağlıklı kontrol	SPECT	Laktat (-) hastalarda ve kontrol olgularında bBKA'da artış; laktat (+) hastalarda bBKA'da çok hafif bir artış ya da azalma
De Christofora	1993	7 PB olgusu, 5 sağlıklı kontrol	SPECT	Belirgin sağ/sol asimetrisi
Schlegel	1994	10 epilepsi, 10 PB olgusu	SPECT	PB hastalarında frontal, oksipital ve temporal kortekste benzodiyazepin reseptör bağlanmasında azalma
Kaschka	1995	9 PB ve depresyon, 9 distimi olgusu	SPECT	PB olgularında lateral inferior temporal, mediyal inferior temporal ve inferior frontal alanlarda benzodiyazepin reseptör bağlanmasında azalma
Nordahl	1998	43 sağlıklı kontrol, 9 imipramin tedavisinde PB 12 tedavi almayan PB	PET	Hipokampusta sağ/sol serebral glikoz metabolizma oranında artış
Abadie	1999	10 PB olgusu, 10 sağlıklı kontrol	PET	Benzodiazepin bağlanma oranları gruplar arasında farksız
Bremmer	2000	13 PB olgusu, 16 sağlıklı kontrol	SPECT	İnferior frontal bölgede, oksipitalde, insulada ve temporal bölgede benzodiyazepin bağlanmasında azalma
Eren ve ark.	2002	22 PB olgusu, 19 sağlıklı kontrol	SPECT	PB grubunda bilateral inferior frontal bölgelerde kan akımında azalma; sağ mediyal frontal ve sağ süperior frontal bölgelerde kan akımında artış
Massana	2002	11 PB olgusu, 11 sağlıklı kontrol	MRS	Sağ amigdala ve hipokampusta kreatinin ve Fosfokreatinin düzeyinde azalma
Prasko	2005	12 PB olgusu,	PET	Bilişsel-davranışçı terapi ve SSRI tedavileri ile sağ hemisferde inferior temporal girus, superior ve inferior frontal giruslarda kanlanmanın azalması; sol hemisferde inferior frontal girus, orta temporal girus ve insulada kanlanmanın artışı
Maddock	2003	6 PB olgusu, 8 sağlıklı kontrol	İşlevs. MR	PB hastalarında orta parahipokampal alanda sağda sola göre daha fazla aktivasyon artışı
Goddard	2004	10 PB olgusu, 9 sağlıklı kontrol	MRS	PB hastalarında benzodiazepin kullanımından sonra azalmış GABA reseptör yanıtı
Neuimester	2004	16 PB olgusu, 15 sağlıklı kontrol	PET	PB hastalarında 5-HT <sub>1A</sub> reseptör bağlanması daha düşük

sek oranlarda bilateral inferior frontal bölgelerin kan akımında azalma ile birlikte sağ mediyal frontal ve sağ superior frontal bölgelerin kan akımında artma, bBKA asimetri indeksi değerlerine göre ise sağ mediyal frontal bölgede göreceli kan akımı artışı saptamıştır.<sup>20</sup>

Anksiyete bozukluklarının patofizyolojisinde benzodiyazepin reseptör işlevlerinde bir değişimin rol oynadığı çeşitli çalışmalarda ortaya atılmıştır.

Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda, tehdit edici bir uyarana maruz bırakılan deneklerde frontal korteks ve hipokampusta azalmış benzodiazepin reseptör bağlanması saptanmıştır.<sup>21,22</sup> İnsanlarda sakkadik göz hareketlerinin hızı ölçülerek yapılan bir çalışmada ise, diyazepam uygulanmasından sonra PB olgularının beyin sapında GABA-benzodiyazepin reseptör kompleksinin duyarlılığında bir

azalma olduğu bildirilmiştir.<sup>23</sup> PB ile benzodiyazepin reseptör işlevleri arasındaki ilişkiyi gösteren en önemli kanıt ise, benzodiyazepinlerin PB tedavisindeki etkinliğidir. Bir çalışmada, PB olguları ile kontroller arasında benzodiyazepin reseptör bağlanması açısından fark bulunmazken,<sup>24</sup> diğer çalışmaların tümünde PB hastalarında benzodiyazepin reseptör bağlanmasında azalma olduğu saptanmıştır. Bu azalmanın inferior frontal, oksipital, insula ve temporal bölgelerde olduğu görülmüştür.<sup>25-27</sup> Benzodiyazepin kullanımının ardından gamma-amino-bütirik-asit (GABA) reseptör yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada, PB olgularında azalmış bir reseptör yanıtı saptanmıştır. Reseptör bağlanmasında görülen bu değişimin, kronik bir hastalığa ikincil olarak gelişen reseptörlerdeki down-regülasyona ya da genetik yapıya bağlı olabileceği belirtilmiştir.<sup>28</sup>

Hayvan modelleri çalışmalarında serotonin 1A reseptör (5-HT<sub>1A</sub>) işlevlerindeki bozulmanın korku artışına yol açtığı gözlemlenirken yola çıkılarak PB hastalarında 5-HT<sub>1A</sub> reseptör işlevi değerlendirilmiştir. On altı PB olgusu ve 15 sağlıklı kontrole yapılan bir PET çalışmasında PB olgularında 5-HT<sub>1A</sub> reseptör bağlanmasının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma ile PB patofizyolojisinde 5-HT<sub>1A</sub> reseptör işlevlerinin yer aldığı gösterilmiştir.<sup>29</sup>

Kreatinin ve fosfokreatinin beyinde enerji bağımlı sistemlerin işleyişinde rol oynadıkları bilinmektedir.<sup>30</sup> Beyin metabolizmasının azaldığı durumlarda kreatinin ve fosfokreatinin düzeyleri artarken, metabolizmanın arttığı durumlarda bu maddelerin azaldığı saptanmıştır.<sup>31</sup> Massana ve ark. proton manyetik spektroskopi (MRS) yöntemini kullanarak PB olgularını kontrollerle karşılaştırdıklarında, hastalarda, sağ amigdala ve hipokampusta azalmış kreatinin ve fosfokreatinin düzeyi saptanmıştır. Bu bulgu, sağ amigdala ve hipokampusta etkinlik artışı olduğu şeklinde yorumlanmıştır.<sup>32</sup>

Bir işlevsel MR çalışmasında PB olgularında ve sağlıklı kontrollerde tehditle ilişkili uyaranlar ve nötr uyaranlar sonrası beyin bölgelerinde aktivasyonun değişimi değerlendirilmiştir. Tehditle ilişkili uyaranlar sonrasında PB olgularında kontrollere göre orta parahipokampal alanda sağda sola göre daha fazla etkinlik artışı olduğu saptanmıştır.<sup>33</sup>

Prasko ve ark. 6 PB olgusunun seçici serotonin gerilim inhibitörleri ile, 6 PB olgusunun bilişsel-davranışçı tedavi ile 3 ay boyunca tedavi edildiği ve PET yöntemi ile görüntülemenin yapıldığı çalışmada her iki grupta da tedavi ile sağ

hemisferde inferior temporal girus, superior ve inferior frontal giruslarda kanlanma azalması; sol hemisferde inferior frontal girus, orta temporal girus ve insulada kanlanma artışı saptanmıştır. Bu bulgu da PB'ndaki beyin sağ sol asimetrisini destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilebilir.<sup>34</sup>

Çalışmalarda elde edilen bulgular gözden geçirildiğinde, PB hastalarının görüntüleme bulguları kontrol gruplarına göre belirli farklılıklar göstermektedir. PB hastalarında sağ parahipokampal bölgede sola göre kanlanma artışı ve frontal bölge etkinliğinde azalma gösterilmiştir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapısal beyin görüntüleme çalışmalarından elde edilen bulgular gözden geçirildiğinde PB'nda temel olarak temporal bölge anormalliklerin olduğu görülmektedir. İşlevsel beyin görüntüleme çalışmalarında ağırlıklı olarak parahipokampal alanlarda etkinlik artışı görülürken frontal bölgelerde etkinlik azalması saptanmıştır. Bu bulgular laktatla panik atağı tetiklenen hastaların panik atakları sırasında elde edilmiş bulgulardır. Frontal bölgede görülen kan akımı azalması, amigdala işlevi ile birlikte değerlendirilmelidir. PB'nda amigdala etkinliğinde artış olduğu bilinmektedir.<sup>35</sup> Beyin görüntüleme çalışmalarında prefrontal korteks etkinliği ile amigdala etkinliği arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir.<sup>36</sup> Prefrontal korteksin bir parçasını oluşturan ön singulat korteksin duyuşal girdinin daha çok emosyonel içeriğine duyarlı olduğu bildirilmektedir.<sup>37</sup> Singulat korteksin ise, korku ile ilişkili otomatik reaksiyonun oluşmasını engellemek amacı ile amigdala üzerinde baskılayıcı bir etkisi bulunmaktadır.<sup>38</sup> PB'nda prefrontal kortekste görülen bir etkinlik azalması, amigdalanın anksiyetenin oluşumuna yol açan beyin yapılarını uygunsuz olarak uyarmasına yol açabilmektedir.<sup>2</sup> Inferior frontal bölgede görülen kan akımındaki azalma lokus seruleus etkinliği ile de açıklanabilir.<sup>20</sup> PB olgularında panik ataklar sırasında lokus seruleus etkinliğinde artış olduğu bilinmektedir. Lokus seruleusun aynı zamanda beyin küçük damarlarına nöronal uyarı iletildiği de bilinmektedir.<sup>39</sup> Lokus seruleusun uyarılmasının vazokonstriksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Hayvanlarda lokus seruleusun kimyasal yolla uyarılması ile değişik beyin bölgelerinde bBKA'nın azaldığı saptanmıştır.<sup>40</sup> PB'nda inferior frontal kortekste görülen bBKA azalmasında lokus seruleus etkinliğinin katkısı olduğu düşünülebilir. Amigdala, panik atakları sırasında otonomik ve davranışsal belirtilerin oluşumunu sağlayan yapılara aksomal uzantılar

göndermekte ve bu yolla panik atağı belirtilerini oluşturmaktadır. Amigdala aynı zamanda duyu-sal bilgilerin işlendiği ve değerlendirildiği kortikal bölgelerden de uyarılar almaktadır. Bu kortikal girdiler uygun olmayan amigdala işlevini baskılamakta ve panik ataklarının oluşması engellenmektedir. Bu kortikal yollardaki bir bozulma, bedensel algıların uygun olmayan bir şekilde değerlendirilmesine ve panik ataklarının tetiklenmesine yol açmaktadır. Görüntüleme çalışmalarında elde edilen frontal bölge etkinliğinde azalma bu varsayımı destekler niteliktedir. PB'nda yapılan işlevsel çalışmalarda sağ bölgede sola göre etkinlik artışı gösterilmiştir. Katkin ve ark., sağ hemisferin otonomik işlev değişikliklerini ve içsel algıları kontrol ettiğini göstermişlerdir.<sup>41</sup> Görüntüleme çalışmalarında ortaya konan sağ sol asimetrisi PB hastalarının kısmi karbondioksit basıncı ve kan basıncı değişimi gibi içsel algılardaki değişimlere daha duyarlı olmalarını açıklayabilir. Karbondioksit, laktat gibi panik atağı ortaya çıkaran ajanlarla hastala-

rın yüksek oranda panik atağı geçirmeleri de bu duyarlılıkla ilişkili olabilir.

Gorman, panik ataklarının beyin sapı kaynaklı olduğunu, beklenti anksiyetesinin limbik yapılarla ilişkili olduğunu ve agorafobinin ise frontal korteksle ilişkili olduğunu belirtmiştir.<sup>2</sup> Yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme çalışmaları PB'nun patofizyolojisini anlamamıza yol gösterecek şekilde ilişkili beyin bölgelerinin ortaya konmasına yardımcı olmaktadır. Bu araştırmalar, PB'nda frontal korteksle amigdala arasında karşılıklı bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir. Frontal korteksin amigdala üzerindeki anksiyeteyi ortadan kaldıracak şekildeki baskılayıcı etkisi PB'nda ortadan kalkmaktadır. PB hastalarındaki frontal kortekste azalmış etkinlik bu baskılama işlevindeki bozulmanın bir göstergesi olabilir. Görüntüleme çalışmalarının sürdürülmesinin PB'nin patofizyolojisinin aydınlatılmasına katkıda bulunacağı açıktır.

#### KAYNAKLAR

1. Boushuien ML, Ter Host GJ, Paans AM, Reinder AA, der Boer JA. rCBF differences between panic disorder and control subjects during anticipatory anxiety and rest. *Biol Psychiatry* 2002; 52 (suppl.2):126-135.
2. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 2000; 157:493-505.
3. Dietch JT. Cerebral tumor presenting with panic attack. *Psychosomatics* 1984; 25(suppl.11):861-863.
4. Maricle RA, Sennhausers S, Burry JM. Panic Disorder Associated with right parahippocampal lesion. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179 (suppl.6):374-375.
5. Lauer CJ, Krieg JC. Sleep electroencephalographic patterns and cranial computed tomography in anxiety disorders. *Compr Psychiatry* 1992; 33(suppl.3):213-219.
6. Ontiveros A, Fontaine R, Breton G, Elie R, Fontaine S, Dery R. Correlation of severity of panic disorder and neuroanatomical changes on magnetic resonance imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989; 1:404-408.
7. Fontaine R, Breton G, Dery R, Fontaine S, Elie R. Temporal lobe abnormalities in panic disorder: An MRI study. *Biol Psychiatry* 1990; 27:304-310.
8. Dantendorfer K, Prayer D, Kramer J, Amering M, Baischer W, Berger P, ve ark. High frequency of EEG and MRI brain abnormalities in panic disorder. *Psychiatry Res* 1996; 68(suppl.1):41-53.
9. Uchida RR, Del-Ben CM, Santos AC, Araujo D, Crippa JA, Guimaraes FS, et al. Decreased left temporal lobe volume of panic patients measured by magnetic resonance imaging. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36:925-929.
10. Massana G, Sera-Grabulosa JM, Sladagopineda P, Gasto C, Junque C, Massana J, et al. Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2003; 19:80-90.
11. Kuğu N, Bolayır E. Anksiyete bozukluklarında PET ve SPECT bulguları. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001; 11:132-142.
12. Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller JR, Brown RP, Apter S, Prudic J, et al. Regional cerebral blood flow in mood disorders. I. Comparison of major depressives and normal controls at rest. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:60-70.
13. Buchsbaum MS, Kessler R, King A, Johnson J, Cappelletti J. Simultaneous cerebral glucography with positron emission tomography and topographic electroencephalography. *Prog Brain Res* 1984; 62:263-269.
14. Yarowsky PJ, Ingvar DH. Symposium summary. Neuronal activity and energy metabolism. *Fed Proc* 1981; 40(suppl.9):2353-2362.
15. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci* 1986; 83(suppl.4): 1140-1144.

16. Reiman EM, Raichle ME, Robins E, Butler FK, Herscovitch P, Fox P, et al. The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143:469-477.
17. Nordahl TE, Stein MB, Benkefalt C, Semple WE, Andreason P, Uhde TW, et al. Regional cerebral metabolic asymmetries replicated in an independent group of patients with panic disorders. *Biol Psychiatry* 1998; 44(suppl.10):998-1006.
18. De Cristofaro MT, Sessarego A, Pupi A, Biondi F, Fravelli C. Brain perfusion abnormalities in drug-naive, lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. *Biol Psychiatry* 1993; 33:505-512.
19. Stewart RS, Devous MD Sr, Rush AJ, Lane L, Bante FJ. Cerebral blood flow changes during sodium-lactate-induced panic attacks. *Am J Psychiatry* 1988; 145(suppl.4):442-449.
20. Eren İ, Tükel R, Polat A, Ünal S. Panik bozukluğunda bölgesel beyin kan akımı değişikliklerinin Tc99m-HMPAO SPECT ile değerlendirilmesi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002; 13(suppl.2):89-97.
21. Weizman R, Weizman A, Kook KA, Vocci F, Deutsch SI, Paul SM. Repeated swim stress alters brain benzodiazepine receptors measured in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 249(suppl.3):701-707.
22. Drugan RC, Basile AS, Crawley JN, Paul SM, Skolnick P. Inescapable shock reduces [3H]Ro 5-4864 binding to "peripheral-type" benzodiazepine receptors in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 24(suppl.6):1673-1677.
23. Roy-Byrne PP, Cowley DS, Greenblatt DJ, Shader RI, Hommer D. Reduced benzodiazepine sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(suppl.6):534-538.
24. Abadie P, Boulenger JP, Benali K, Barre L, Zarifian E, Baron JC. Relationships between trait and state anxiety and the central benzodiazepine receptor: A PET study. *Eur J Neurosci* 1999; 11:1470-1478.
25. Bremner JD, Innis RB, White T, Fujita M, Silbersweig D, Goddard AW, et al. SPECT [<sup>123</sup>I]iomazenil measurement of the benzodiazepine receptor in panic disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47:96-106.
26. Kaschka W, Feistel H, Ebert D. Reduced benzodiazepine receptor binding in panic disorders measured by iomezanil SPECT. *J Psychiatr Res* 1995; 29:427-434.
27. Schegel S, Steinert H, Bockisch A, Hahn K, Schloesser R, Benkert O. Decreased benzodiazepine receptor binding in panic disorder measured by IOMAZENIL-SPECT. A preliminary report. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994; 244:49-51.
28. Goddard AW, Mason GF, Appel M, Rothman DL, Gueorguieva R, Behar KL, et al. Impaired GABA neuronal response to acute benzodiazepine administration in panic disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161:2186-2193.
29. Neumeister A, Bain E, Nugent AC, Carson RE, Bonne O, Luckenbaugh DA, et al. Reduced serotonin type 1A receptor binding in panic disorder. *J Neurosci* 2004; 24:589-591.
30. Keirs R, Erust T, Ross BD. Development of the human brain: in vivo quantification of metabolite level and water content with proton magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 1993; 30:424-437.
31. Castillo M, Kwock L, Mukherji SK. Clinical application of proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiology* 1996; 17:305-311.
32. Massana G, Gasto C, Junque C, Mercader JM, Gomez B, Massana J, et al. Reduced levels of creatinin in the right medial temporal lobe region of panic disorder patients detected with 1H magnetic resonance spectroscopy. *Neuroimage* 2002; 16:836-842.
33. Maddock RJ, Buonocore MH, Kile SJ, Garrett AS. Brain regions showing increased activation by threat-related words in panic disorder. *Neuroreport* 2003; 14:325-328.
34. Prosko J, Horacek J, Zalesky R, Kopecek M, Novak T, Poskova B, et al. The change of regional brain metabolism (18 FDG PET) in PD during the treatment with cognitive behavioral therapy and antidepressant. *Neuro Endocrinol Lett* 2004; 25(suppl.5):340-348.
35. Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, et al. Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *Neuroreport* 2005; 16(suppl.9):927-931.
36. Hariri AR, Bookheimer SY, Mazziotta JC. Modulating emotional responses: effects of a neocortical network on the limbic system. *Neuroreport* 2000; 11(suppl.1):43-48.
37. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000; 4(suppl.6):215-222.
38. Rauch SL, Whalen PJ, Shin LM, McNerney SC, Macklin ML, Lasko NB, et al. Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* 2000; 47(suppl.9):769-776.
39. Kalari RN, Stockmeier CA, Harik SI. Brain microvessels are innervated by locus coeruleus noradrenergic neurons. *Neurosci Lett* 1989; 97:203-208.
40. Sinha AK, Weiss HR. Chemical stimulation of locus coeruleus neurons reduces regional cerebral blood flow in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11(Suppl.2):690.
41. Katkin ES, Cestaro VL, Weitkunat R. Individual differences in cortical evoked potentials as a function of heartbeat detection availability. *Int J Neurosci* 1991; 61:307-311.