

Panik Bozukluğun Elektrofizyolojisi

Dr. M. Tayfun Turan, Dr. Ertuğrul Eşel¹

ÖZET:

PANİK BOZUKLUĞUN ELEKTROFİZYOLOJİSİ

Birçok çalışmanın sonuçları panik atağın etiolojisinde limbik ve beyinsapı yapılarının rol oynadığını göstermektedir. Beyinsapına yerleşik olan ve limbik sistemle afferent ve efferent bağlantıları olan locus ceruleus ile raphe çekirdeklerinin panik bozukluğun oluşumunda önemli oldukları düşünülmektedir. Mevcut bilgilerin ağırlığı panik atakları bu yapılarla lokalize ediyor gibi görünmesinden dolayı elektrofizyolojik çalışmalar santral sinir sisteminin bu bölgelerine yoğunlaşmış bulunmaktadır. Şimdiye kadar panik bozukluğu olan hastalarda elektroensefalografi, beyinsapı işitsel uyarılma potansiyelleri ve olaya bağlı geç uyarılma potansiyelleri çalışmaları yapılmıştır. Bu elektrofizyolojik çalışmaların sonuçları panik bozukluğun nöroanatomik hipotezini desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: anksiyete bozukluğu, elektrofizyoloji, panik bozukluk

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002;12:106-108

ABSTRACT:

ELECTROPHYSIOLOGY OF PANIC DISORDER

Many lines of research converge to point towards involvement of limbic and brainstem structures in the aetiology of panic attacks. The locus ceruleus and raphe nucleus, located in the brainstem with afferent and efferent connections to the limbic system, are thought to be involved in panic disorder. Since the weight of data would seem to locate panic attacks to limbic and brainstem structures, electrophysiological recordings have been focused on this part of the central nervous system. So far, patients with panic disorder have been investigated by using electroencephalographic recordings, brainstem auditory evoked potentials and auditory event-related potentials. Results of these electrophysiological research support neuroanatomical hypothesis of panic disorder.

Key Words: anxiety disorder, electrophysiology, panic disorder

Bull Clin Psychopharmacol 2002;12:106-108

GİRİŞ

Anksiyete durumları nörofizyolojik ve biyokimyasal çalışmaların giderek odak noktası haline gelmektedir. Anksiyetenin beynin patolojik bir fonksiyonu olduğu tartışmasızdır.

Nörobiyolojik teoriler anksiyete bozukluğu olan ve olmayan kişilerin beyin fonksiyonlarının karşılaştırılmasıyla elde edilen objektif ölçülere dayanır. Anksiyetenin "varolan biyolojik sistemlerin aşırı uyarılmasından mı, yoksa başlı başına patolojik mekanizmalar ile mi" olduğu bilinmemektedir. Diğer taraftan bazı insanların biyolojik duyarlılık nedeni ile anksiyeteye yatkın olması da mümkündür (1).

Anksiyetenin etyolojisini biyolojik temellere oturtup buradaki nöral mekanizmaları, yani fizyopatolojisini anlayabilmek için üç temel yaklaşım ya da yöntem bulunmaktadır:

- 1-Anksiyetenin hayvan modelleri
- 2-Anksiyetenin nörokimyasal temelleri
- 3-Anksiyetenin nörofizyolojik substratı

Bu üç temel yaklaşım ile yapılan araştırmalarda kullanılan davranışsal, nörokimyasal, psikofarmakolojik,

elektrofizyolojik ve klinik yöntemler ile elde edilen veriler anksiyetenin nöral mekanizmalarını anlamamıza yardımcı olmaktadır.

Reiman ve ark. (1984, 1986) pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanarak yaptıkları çalışmalarda panik atağa yatkın hastalarda bir limbik lob yapısı olan parahipokampal giruslarda kan akımında asimetri olduğunu göstermişlerdir (2,3). Bu anormalliklerin parahipokampal bölgeyi innerve eden terminal nöronal alanların muhtemel aktivitesini yansıttığı ve bunlardan hipokampus ve lokus seruleusun anksiyetenin nörobiyolojisinde rol oynadığı bildirilmiştir (3). Gorman ve ark.'nın (2000) ileri sürdükleri panik bozukluk (PB)'un nöroanatomik hipotezine göre de panik atak'lar serotonerjik ve noradrenerjik transmisyonunda rol alan beyinsapı yapılarından; beklenti anksiyetesi ise limbik bölge yapılarının kindling olayından kaynaklanmaktadır (4).

PB'ta elektroensefalografi (EEG), beyinsapı uyarılma potansiyeli (BSUP), ve olaya bağlı geç uyarılma potansiyeli (OBGUP) çalışmaları yapılmıştır. Şimdiye kadar yapılan elektrofizyolojik çalışmalar da PB'un oluşumunda beyinsapı ve limbik bölge yapılarının katkı

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Kayseri - TURKEY

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. M. Tayfun Turan, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Kayseri - TURKEY

Tel: +90 (352) 437 5702 E-mail: mtturan@erciyes.edu.tr

Kabul tarihi / Acceptation date: 18.01.2002

larının bulunduğunu desteklemektedir.

Panik Bozuklukta EEG Anormallikleri:

PB'ü olan hastalarda EEG anormallikleri bulunabilmektedir. Stein ve Uhde (1989) panik hastalarda %14 oranında epileptik olmayan EEG anormallikleri saptamışlardır (5). Beauclair ve Fontaine (1986) ise PB'ü olan hastaların 1/4'ünde epileptiform EEG anormallikleri bildirmişlerdir (6). Edlung ve ark. (1987) ise PB'ü hastalarda temporal EEG bozuklukları göstermişlerdir (7). Temporal lobla ilgili bu EEG bozuklukları anatomik olarak parahipokampal asimetriyi gösteren PET çalışmaları ile uyumludur (2). Ayrıca, Gloor ve ark. hipokampus, parahipokampal girus ve amigdalanın uyarılmasının uyanık kişilerde korku duyusunun oluşmasına yol açtığını bildirmişlerdir (8). Klinik olarak da panik atak ve temporal lob epilepsisi nöbetlerinde korku, uyuşukluk, palpasyon, depersonalizasyon, deja vu, algı bozuklukları gibi birçok ortak özellik vardır. Bunlara ek olarak doksepin ve klonazepam gibi bazı antipatik ilaçlar aynı zamanda antikonvülzan özelliklere de sahiptir (9,10).

Bütün bu klinik bilgilerin ve EEG çalışmalarının sonuçları birlikte değerlendirildiğinde panik bozukluğun ve epilepsinin bazı ortak patofizyolojik mekanizmaları ve beyin yapılarını paylaştıkları düşüncesi ileri sürülebilir.

Lepola ve ark.'larının (1990) yaptıkları bir çalışmada ise PB'ü hastaların %24'ünde epileptik olmayan EEG bozuklukları gösterilmiştir (11). Başka bir çalışmada da PB tanısı almış olan hastaların %29.2'sinde epileptik olmayan EEG bozuklukları tespit edilmiş ve bunların hepsinin MRI'larında limbik sistem anormallikleri bulunduğu gösterilmiştir (12).

PB'ta bulunan mevcut topografik EEG bozukluklarının yaygın olduğu, tek bir özel bölgeye odaklanmadığı görülmüştür. Bu nöroelektiriksel bulguların kortikolimbik yapılardan kaynaklanmadığı ancak daha derin subkortikal bölgelerden, muhtemelen beyin sapından kaynaklandığı ileri sürülebilir (13). Ancak PB'ta EEG çalışmaları muhtemelen beyin anormalliklerini göstermekte, ancak tam olarak katılan beyin yapılarını tespit edememektedir (12).

Panik Bozuklukta Beyin Sapı Uyarılma Potansiyelleri (BSUP):

PA semptomlarının bazılarının beyin sapındaki otonomik sinir merkezleri ile ilişkisinin olması, yohimbinin lokus ceruleustaki noradrenerjik nöronları ateşlemesi ve PA oluşturması gibi bulgular (14,15) beyin sapı üzerinde elektrofizyolojik çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. Ancak BSUP şizofreni ve duygudurum bozukluklarında fazlaca çalışılmış olmasına rağmen PB'ta çok az çalışılmıştır.

Levy ve ark. (1996) panik bozukluğu olan hastalarda yaptıkları beyin sapı işitsel uyarılma potansiyeli ça-

alışmasında N3-5 aralığında uzama ve N3 latansında kısalma tespit etmişlerdir. N3-5 aralığındaki uzama lokus seruleusun bulunduğu ponstan orta beyine uyarılma potansiyeli geçişinin bozulduğunu göstermektedir. N3 latansındaki kısalma ise lokus seruleusun bulunduğu yer olan ponstaki elektriksel aktiviteyi yansıtır (16). Beyin sapı potansiyeli değişimleri PA'ın ani uyarılması sırasında da gösterilmiştir (17).

PB'un patofizyolojisinde beyin sapındaki bir odağın varlığını destekleyen bu bulgular limbik bölge patolojisinin rolünü göz ardı ettirmemelidir. Çünkü PB'un şimdiki nöroanatomik modelleri paniğin altında yatan nöropatolojik sürecin doğasının heterojenöz olabileceğini ve bu sürece iki ya da daha fazla bağımsız ya da interaktif odağın katılabileceğini ileri sürmektedir (4)

Panik Bozuklukta Olaya Bağlı Geç Uyarılma Potansiyelleri (OBGUP):

OBGUP (>50 msn uyarıcı sonrası) farklı bir uyarıcı diğerlerinden ayırma işlemi sırasında ortaya çıkarlar (18). Uyarıcıdan yaklaşık 300 msn sonra ortaya çıkan P3 dalgasının önemi "belirsizlik" gibi psikolojik ve bilişsel bir fonksiyonu olmasıdır (19). Bu potansiyellerin kaynağının hipokampus, amigdala veya talamus gibi limbik yapılar olduğu ileri sürülmektedir (20,21). Bu bölgelerin aynı zamanda anksiyete bozukluklarının, özellikle de PB'un patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (2,4,22). Olaya bağlı uyarılma potansiyeli çalışmaları bu ilişkileri araştıran invazif olmayan bir yöntemdir (19).

PB'ta OBGUP ile yapılmış az sayıda çalışma vardır. Pauli ve ark. (1997) yaptıkları çalışmada, panik hastalarda olaya bağlı beyin potansiyellerini kaydetmişler ve pozitif yavaş dalgalarda genişleme olduğunu tespit etmişlerdir (23). Dengler ve ark. (1999) genişlemiş pozitif yavaş dalgalara sahip panik hastaların tedavi programlarından daha fazla yararlandıklarını bildirmişlerdir (24).

Kliniğimizde yapılmış olan bir olaya bağlı işitsel uyarılma potansiyeli çalışmasında genelleşmiş anksiyete bozukluğu olan hastalar ve normal bireylere kıyasla PB'ü olan hastaların P3 latansında istatistiksel açıdan önemli uzama tespit edilmiştir (25). Bu sonuç, P3'ün kaynağının limbik yapılar olduğunu ileri süren çalışmalar (20,26) dikkate alındığında hipokampus ve amigdala gibi limbik yapıların panik bozukluğun gelişiminde rol oynadığı şeklindeki hipotezi (4) desteklemektedir. Ayrıca, panik hastalarda P3 latansındaki uzama bilgi işlem sürecindeki bozulmayı gösterebilir.

PB'ta limbik yapılarla ilişkili olduğu düşünülen hem erken beyin sapı uyarılma potansiyelleri, hem de geç olaya bağlı potansiyeller gecikebilir. Bu gecikme beyin sapı yapıları ile limbik lob arasındaki bağlantıların bozulduğunu gösterir (25). Bu iki farklı uyarılma potansiyelindeki uzama birbirleriyle ilişkili olabilir ancak hangisinin birincil olduğunu söylemek mümkün değildir.

SONUÇ

Anksiyetenin beyin patolojik bir fonksiyonu olduğu tartışmasızdır ve anksiyete durumları nörofizyolojik ve biyokimyasal çalışmaların giderek odak

noktası haline gelmektedir. Şimdiye kadar yapılmış olan EEG, BSUP ve OBGUP çalışmaları PB'un oluşumunda beyinsapı ve limbik bölge yapılarının katkılarının bulunduğunu yönündeki görüşleri desteklemektedir.

Kaynaklar:

1. Taneli B. Anksiyetenin nöral mekanizmaları. I. Anksiyete Sempozyumu Kitabı, Oğuz A, editor, Kayseri: Erciyes Üniversitesi Matbaası, 1993: 8-9, 23, 27 36-37.
2. Reiman EM, Raichle ME, Butler FK, Herscovitch P, Robin E. A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature* 1984;310:683-685.
3. Reiman EM, Raichle ME, Robins E, Butler FK, Herscovitch P, Fox P, Perlmutter J. The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143:469-477.
4. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 2000;157:493-505.
5. Stein MB, Uhde TW. Infrequent occurrence of EEG abnormalities in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1989;146:517-520.
6. Beauclair L, Fontaine R. Epileptiform abnormalities in panic disorder. Presented at the Society of Biological Psychiatry, 41st Annual Convention and Scientific Program 1986;No. 96:148.
7. Edlung MJ, Swann AC, Clothier J. Patients with panic attacks and abnormal EEG results. *Am J Psychiatry* 1987;144:508-509.
8. Gloor P, Olivier A, Quesney LF, Andermann F, Horowitz S. The role of the limbic system in experimental phenomena of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1982;12:129-144.
9. Ojemann LM, Friel PN, Trejo WJ, Dudley DL. Effects of doxepin on seizure frequency in depressed epileptic patients. *Neurology* 1983;33:646-648.
10. Fontaine R, Chouinard G. Anti-panic effect of clonazepam. *Am J Psychiatry* 1984;141:149.
11. Lepola U, Nousiainen U, Puranen M, Riekkinen P, Rimón R. EEG and CT findings in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 1990;28:721-727.
12. Dantendorfer K, Prayer D, Kramer J, Amering M, Baischer W, Berger P, Schoder M, Steinberger K, Windhaber J, Imhof H, Katsching H. High frequency of EEG and MRI brain abnormalities in panic disorder. *Psychiatry Res* 1996;68:41-53.
13. Knott VJ, Bakish D, Lusk S, Barkely J, Perugini M. Quantitative EEG correlates of panic disorder. *Psychiatry Res* 1996;68:31-39.
14. Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Dillon D, Levitt M, Klein DF. Possible mechanism for lactate's induction of panic. *Am J Psychiatry* 1986;143:495-502.
15. 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;41:751-763.
16. Levy D, Kimhi R, Barak Y, Demmer M, Harel M, Elizur A. Brainstem auditory evoked potentials of panic disorder patients. *Neuropsychobiology* 1996;33:164-167.
17. Knott VJ, Lapierre YD. Effects of lactate-induced panic attacks on BSAEP. *Neuropsychobiology* 1986;16:714-718.
18. Goodin DS Event-related (endogenous) potentials. In: Aminoff MJ, editor. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, New York, Churchill Livingstone, 1992:627-642.
19. Bruder GE. P300 findings for depressive and anxiety disorders. *Ann NY Acad Sci* 1992;658:205-222.
20. Halgren E, Squires NK, Wilson CL, Rohrbaugh JW, Babb TL, Crandall PH. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science* 1980;210:803-805.
21. Yingling CD, Hosobuchi Y. A subcortical correlate of P300 in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1984;59:72-76.
22. Rosenberg R, Ottosson JO, Bech P, Mellergard M, Rosenberg NK. Validation criteria for panic disorder as a nosological entity. *Acta Psychiatr Scand* 1991;365(Suppl):7-17.
23. Pauli P, Dengler W, Wiedemann G, Montoya P, Flor H, Birbaumer N, Buchkremer G. Behavioral and neurophysiological evidence for altered processing of anxiety-related words in panic disorder. *J Abnorm Psychol* 1997;106:213-220.
24. Dengler W, Wiedemann G, Pauli P. Associations between cortical slow potentials and clinical rating scales in panic disorder: a 1.5 year follow-up study. *Eur Psychiatry* 1999;14:399-404.
25. Turan T, Eşel E, Karaaslan F, Baştürk M, Oğuz A, Yabanoğlu İ. Auditory event-related potentials in panic and generalised anxiety disorders. *Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiatry* 2002;26:123-126.
26. Okada YC, Kaufman L, Williamson SJ. The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1983;55:417-426.