

Panik bozukluğu provokasyon çalışmaları ve provokasyon ajanlarının farklılıkları

Volkan TOPÇUOĞLU,¹ Aytül KARABEKİROĞLU,² Çağrı YAZGAN¹

ÖZET

Amaç: Bu derlemede, panik bozukluğun patofizyolojisi hakkında provokasyon çalışmalarından elde edilen bilgiler bir araya getirilmiş ve provokasyon ajanları arasındaki farklılıklar ele alınmıştır. **Yöntem:** Derleme, Medline taraması yapılarak konu ile ilgili makalelere ulaşılması yolu ile yapılmıştır. Ayrıca, bazı kitap bölümleri ve Türkçe yayınlanmış makalelerden de yararlanılmıştır. **Bulgular:** Provokasyon ajanları, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenine etkili olanlar ve solunum sistemine etkili olanlar olarak iki grupta incelenebilir. Solunum sistemine etkili olan sodyum (D,L) laktat, sodyum D-laktat, sodyum bikarbonat ve karbon dioksitin dispne ve hiperventilasyona yol açtıkları ancak HPA ekseninde etkinlik artışına neden olmadıkları belirlenmiştir. Bu ajanlar, panik bozukluk hastalarında aşırı duyarlı boğulma alarmı sistemini harekete geçirirler. HPA ekseninin etkinliğinde artışa neden olan yohimbin, m-klorofenilpiperazin ve fenfluramin ise solunum belirtilerine neden olmazlar. Provokasyon çalışmaları panik bozukluğun patofizyolojisinde lokus seruleusun yanında amigdala ve periakvaduktal gri bölgenin önemli beyin bölgeleri olduğunun anlaşılmasına yardımcı olmuştur. **Sonuç:** Provokasyon ajanları ile yapılan çalışmalar panik bozukluğun nöroanatomi ve nörobiyolojisi hakkındaki bilgilerimizi arttırmıştır. Solunumsal provokasyon ajanlarının spontan panik ataklarını, HPA eksenine etki eden ajanların ise beklenti anksiyetesi veya duruma bağlı panik ataklarını incelemek için daha uygun modeller oldukları düşünülmektedir. (*Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; 6:197-205)

Anahtar sözcükler: panik bozukluğu, provokasyon, sodyum laktat, karbon dioksit, kolesistokinin

Provocation studies in panic disorder and the differences between provocation agents

ABSTRACT

Objective: Information obtained from the provocation studies on the pathophysiology of panic disorder are reviewed in this paper. Variations between the provocation agents are also discussed. **Methods:** A Medline search was performed to examine the literature on panic provocation studies. Some book chapters and articles written in Turkish were also studied. **Results:** Provocation agents could be investigated in two groups, as those effective on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis (HPA) and those effective on the respiratory system. It has been determined that sodium (D,L) lactate, sodium D-lactate, sodium bicarbonate and carbon dioxide are effective on the respiratory system causing dyspnea and hyperventilation, however they do not increase the activity of the HPA axis. These respiratory panicogens activate the suffocation alarm system in patients with panic disorder. Yohimbine, m-chlorophenylpiperazine and fenfluramine that cause an increase in the activity of the HPA axis, do not provoke respiratory symptoms. Provocation studies have also identified that in pathophysiology of

¹Yrd.Doç.Dr., ²Arş.Gör.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD, İSTANBUL

Yazışma adresi: Dr. Volkan TOPÇUOĞLU, Teyyareci Cemal Sk. No.36/6 80220 Şişli/İSTANBUL

E-posta: voltop67@hotmail.com

panic disorder, amigdala and periaqueductal grey region are also involved besides locus coeruleus. **Conclusion:** Studies using provocation agents have been usefull to understand the neuroanatomy and neurobiology of the panic disorder. It is assumed that respiratory panicogens are more suitable to investigate spontaneous panic attacks, and that the agents effective on HPA axis are more suitable to research anticipatory anxiety or situational panic attacks. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2005; 6:197-205)

Key words: Panic disorder, provocation, challenge, sodium laktat, carbon dioxide, cholecystokinin

Panik bozukluğun biyolojik etiolojisi ile ilgili çalışmalar 50 yıldan uzun süredir devam etmektedir. 1951 yılında Cohen ve White, panik bozukluk hastalarında fiziksel egzersiz sırasında kanda biriken laktatın kontrollere göre daha yüksek düzeylere ulaştığını ve hastaların karbondioksit aşırı duyarlı olduklarını göstermişlerdir.¹ Bu bulgu panik bozuklukta oksijensiz metabolizmada bozukluk olduğu şeklinde açıklanmıştır. Cohen ve White'in çalışması panik bozukluğun biyolojik temellerinin ortaya konmasına yönelik araştırmalar için çıkış noktası olmuştur.

Panik bozukluğun ayırt ettirici özelliği spontan panik ataklarının varlığıdır.² Panik ataklarının ne zaman ortaya çıkacağından önceden bilinememesi, bu bozukluğun patofizyolojisini araştırmayı zorlaştırmaktadır.³ Bu zorluk, laboratuvar ortamında spontan panik ataklarına benzer atakların ortaya çıkarıldığı provokasyon çalışmaları ile ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır. Provokasyon çalışmalarının temelinde farmakolojik ajanlarla deneysel olarak panik atağının oluşturulması yatar.³ Provokasyon araştırmaları tanıya yönelik olarak, tedavi yanıtının ya da nüksün belirleyicisi olarak kullanılabilirler.⁴ Bu araştırmalar, ataklar sırasında ortaya çıkan nörokimyasal değişiklikleri ortaya koyduğundan, panik bozukluğun biyolojik etiolojisini aydınlığa kavuşturmanın bir yolu olarak kullanılmaktadırlar.

Bu derlemede, panik bozukluğunda yapılan provokasyon çalışmalarından hastalığın patofizyolojisi hakkında elde edilen bilgiler bir araya getirilmeye çalışılmıştır. Ayrıca provokasyon ajanları arasındaki farklılıklar ele alınmıştır. Derlemede yararlanılan makalelere Medline taraması yoluyla ulaşılmıştır. Taramada panik bozukluğu, provokasyon çalışmaları, sodyum laktat, karbon dioksit, yohimbin, m-klorofenil-piperazin, fenfluramin, kolesistokinin ve kafein sözcükleri kullanılmıştır. Derlemede bazı kitap

bölmeleri ve Türkçe makalelerden de yararlanılmıştır.

SODYUM (D,L) LAKTAT

Provokasyon ajanları arasında sodyum laktat en çok kullanılmış olanıdır. Cohen ve White'in anksiyetesi olan bireylerde fiziksel egzersiz sırasında aşırı laktat biriktiğini göstermelerinden yola çıkarak, Pitts ve McClure 14 anksiyete nevrozu hastası ile 10 sağlıklı bireyde, rasemik (D,L) sodyum laktatla plaseboyu çift kör yöntemle karşılaştırmışlardır.⁵ Laktat verilmesinden sonra 14 hastanın 13'ünde panik atağın belirtileri gözlenirken, kontrol grubundaki 10 kişinin sadece 2'sinde bu belirtiler gözlenmiştir. Tüm hastalar deneysel ortamda yaşadıkları panik atağın, spontan olarak yaşadıkları atağa çok benzediğini belirtmişlerdir. Plasebo olarak verilen glikoz ne hastalarda ne de sağlıklı bireylerde panik atak oluşturmamıştır. Pitts ve McClure'in çalışması deneysel yöntemlerle, duyarlı bireylerde anksiyete oluşturulabileceğinin gösterildiği ilk çalışmadır. Sonraki yıllarda yapılan diğer kontrollü çalışmalarda panik bozukluğu hastalarının ortalama %85'inde, kontrollerin ise %25'inde sodyum laktatla panik atağı belirtilerinin olduğu gösterilmiştir.⁶

Sodyum laktatın panik atağı öyküsü olmayan majör depresyon, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), sosyal fobi ve yaygın anksiyete bozukluğu hastalarında atak oluşturmadağı, ancak panik atakları olan majör depresyon ya da yaygın anksiyete bozukluğu hastalarında atağı ortaya çıkardığı gösterilmiştir.^{7,8} Özgeçmişinde panik atağı öyküsü olanların sodyum laktata duyarlı oldukları sonucuna varılmıştır. Sodyum laktatla ortaya çıkan atağın doğal ataklara benzediği ortaya konmuştur.⁹ İmipramin, desipramin, alprazolam, monoaminoksidaz inhibitörleri (MAOI) ve bilişsel davranışçı tedavi ile sağaltım, laktata bağlı deneysel panik ataklarını kısmen veya tamamen ortadan kaldırmıştır.¹⁰

Sodyum laktatın hangi mekanizma ile panik atağını oluşturduğu çeşitli araştırmalara konu olmuştur. Laktatla oluşan ataklar sırasında noradrenerjik işlevlerde artış olmadığı gösterilmiştir.¹¹ Laktatla oluşturulan panik ataklarını açıklamakta laktatın hipokalsemi oluşturucu etkisi öne sürülmüş, ancak kalsiyum bağlayıcısı (şelatörü) olan etilendiamin tetraasetik asitin (EDTA) laktat benzeri etkilerinin ortaya konamaması bu görüşten uzaklaşılmasına yol açmıştır.³ Sodyum laktatla yapılan provokasyon araştırmalarında panik atak oluşumuna rağmen plazma kortizolünün yükselmediği yani hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) sisteminin etkinleşmediği gösterilmiştir.¹⁰ Provokasyon çalışmalarında sodyum laktatın panik bozukluğu hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha çok hiperventilasyona neden olduğu dikkat çekmiştir. Ancak, hiperventilasyon ve sonucunda oluşan hipokapninin panik atağı oluşturmadığı gösterilmiştir.³ Manyetik rezonans spektroskopisi yöntemi ile yapılan bir beyin görüntüleme çalışmasında insanda laktat provokasyonu sırasında beyin laktat düzeylerinin arttığı ve hiperventilasyonun da aynı sonucu oluşturduğu gösterilmiştir.¹² Bu görüntüleme çalışmaları laktatın insanda kan-beyin bariyerini geçebildiğini ortaya koymuştur. Sodyum laktatın kan beyin bariyerini az sayıda pencere bölgeden geçtiği kabul edilmektedir.¹³ Merkezi sinir sistemine geçen sodyum (D,L) laktatın, CO₂'e metabolize olduğu ve merkezi sinir sisteminde oluşan hiperkapninin aşırı duyarlı kemoreseptörleri uyatarak panik atağına yol açtığı öne sürülmüştür.³ Hiperventilasyon, hipokapni oluşturarak beyin kan damarlarını daraltmakta ve kan akımında azalmaya yol açmakta böylece nöron içerisinde oluşan anaerobik glikolizle laktat düzeyi artmaktadır.¹⁴ Bu şekilde, hastaların kanda yükselen CO₂ düzeylerini düşürmek için başvurdukları hiperventilasyon biyokimyasal düzeyde kısır döngü oluşumuna neden olmaktadır.

SODYUM D-LAKTAT

Sodyum D-laktat hiperventilasyona neden olan bir diğer provokasyon ajanıdır. Sodyum D-laktatla yapılan provokasyon çalışmalarından elde edilen önemli bir bulgu, rasemik formun

aksine sodyum-D-laktatın CO₂'e metabolize olmadığına gösterilmesidir. Bu bulgu, panik bozukluğu hastalarının doğrudan laktata duyarlı olduklarının kabul edilmesini beraberinde getirmiştir.¹⁰

SODYUM BİKARBONAT

Daha zayıf bir şekilde olmakla birlikte sodyum bikarbonat da sodyum laktat gibi panik bozukluğu hastalarında panik atağı ortaya çıkaran bir ajandır. Bikarbonat, karbonik anhidraz enzimi aracılığı ile önce karbonik aside daha sonra da CO₂ ve H₂O'ya dönüşür. İnsan dışı primatlarda laktat verilmesinden sonra beyinde CO₂ düzeyinin yükselmediğinin gösterilmesi sodyum bikarbonatın etkisinin CO₂ aracılığı ile gösterdiği düşüncesinin sarsıntıya uğramasını beraberinde getirmiştir.¹²

Sodyum (D,L) laktat, sodyum D-laktat ve sodyum bikarbonatın provokasyon ajanları olarak nasıl etki ettikleri halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu üç ajan ve bundan sonra ele alınacak olan CO₂'in ortak özellikleri dispne ve hiperventilasyona yol açmaları, tek bir nörotransmitter sistemi ile ilişkilerinin ortaya konulamamış olması ve uygulandıklarında HPA eksenini uyarmamalarıdır.¹⁰

KARBON DİOKSİT

Hiperventilasyon ve hipokapninin panik bozukluğundaki rolünün araştırıldığı çalışmalarda, panik bozukluğu hastalarına hiperventilasyon yaptırılırken kontrol grubu olarak kullanılan bireylere hiperkapnik karışımlar solutulmuştur. Bu çalışmalarda, beklenen aksine, hiperkapninin panik atağı oluşturduğunun gösterilmesi CO₂'nin bir provokasyon ajanı olarak kullanılmasını gündeme getirmiştir.¹⁵ Araştırmalarda, CO₂ iki farklı yöntemle uygulanmıştır: %5 CO₂ içeren hava 10-20 dakika boyunca sürekli solutulmuş (%5 CO₂ provokasyon testi) veya %35 CO₂ - %65 O₂ karışımı bir vital kapasite kadar solutulmuştur (%35 CO₂ provokasyon testi). %35 CO₂ provokasyonunun panik bozukluğu olan hastalarda kontrol deneklerine göre daha yüksek oranda panik atağı gelişmesine yol açtığı ortaya konmuştur.^{16,17} %35 CO₂ solumakla doğal olarak oluşan panik atağına benzer bir

atak gelişmektedir OKB'de ve majör depresyonda ise CO₂ provokasyonu ile panik atağı oluşturulamamıştır.^{18,19} Verburg ve arkadaşları yaygın anksiyete bozukluğu hastalarının panik bozukluğu hastalarının aksine CO₂ uygulamasına yanıtız olmasını iki bozukluğun farklılığının deneysel kanıtı olarak kabul etmişlerdir.²⁰ Verburg ve arkadaşları bir başka çalışmalarında, %35 CO₂ ile O₂ karışımını hayvan fobisi ve durumsal fobi hastalarına uygulamışlar; hayvan fobisi olanlarda herhangi bir anksiyete belirtisi oluşmazken, durumsal fobisi olan diğer grupta, panik bozukluğu hastalarına benzer şekilde, panik ataklarının oluştuğunu gözlemlemişlerdir.²¹ Bu bulgu, durumsal fobinin panik bozukluk ve agorafobi ile yakın ilişkili olduğuna kanıt olarak yorumlanmıştır. Perna ve arkadaşları panik bozukluğu olan hastaların birinci dereceden akrabalarına da %35 CO₂ provokasyon testi uygulamışlar ve hastalık öyküsü olmayan 23 kişilik grupta 22 kişinin provokasyon testinden sonra panik atak geçirdiklerini saptamışlardır. Provokasyon testinin, hastaların akrabalarındaki kalıtsal panik yatkınlığını ortaya koyduğu sonucuna varılmıştır.²² %35 CO₂ provokasyon testine panik bozukluğu hastalarının verdikleri yanıtın seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI), geri dönüşümlü MAOI ya da klonazepamla yapılan tedaviler sonrasında ortadan kalktığı da bildirilmiştir.³ Sodyum laktata benzer şekilde, CO₂'e aşırı duyarlılığın farklı anksiyete bozuklukları arasında panik bozukluğa özgül olduğu düşünülmüştür.

CO₂, beyin sapında medulla oblongata ve pons'ta yerleşmiş olan solunum merkezine etki eder. Panik bozukluğunda CO₂ kemoreseptörlerinin duyarlılığında artış olduğu öne sürülmüştür.²³ Hastalar hiperventilasyona başvurarak CO₂ düzeylerini düşürmeye çalışırlar ve aşırı duyarlı kemoreseptörleri uyarmamayı öğrenirler. Klein, panik ataklarını yanlış boğulma alarmları şeklinde açıklamıştır.¹⁵ Hastaların yaşadıkları herhangi bir korku değil, boğulma korkusudur. Boğulma korkusu hava açlığı, hiperventilasyon ve açık alana kaçma gereksinmesine neden olur. Panik bozukluğu hastalarında boğulma alarmı eşiği düşüktür. Klein'in varsayımının temelinde insanda boğulmayı gözleyen bir dedektörün bulunduğu yatar. Konjenital merkezi hipoventi-

lasyon sendromu, insanda boğulmayı gözleyen bir sistemin doğumdan itibaren varlığına kanıt kabul edilmiştir. Bu nadir bozuklukta, boğulmayı gözleyen sistem gelişmemiştir ve bu bozukluğa sahip olan çocuklar, sadece uyanırken soluk alıp verebilirler; uykuya daldıklarında ise solunumları durur. Pine ve arkadaşları konjenital hipoventilasyon sendromu olan çocuklarda anksiyete belirtilerini araştırmış ve beklendiği gibi, anksiyete belirtisine rastlamamışlardır.²⁴ Boğulmayı gözleyen sistem konjenital hipoventilasyon sendromunda duyarsızdır; panik bozukluğunda ise aşırı duyarlıdır. Pine'ın araştırmasında, kontrol grubunu oluşturan çocuklar içinde astımlı grupta en yüksek düzeyde anksiyete gözlemlenmiştir. Yenidoğan döneminde sık astım ve bronşit geçiren çocuklar hiperkapnik veya hipoksik dönemlerle sıkça karşılaştıklarından, boğulmayı gözleyen sistemin gelişimi bozularak aşırı duyarlı hale gelebilir. Panik bozukluğu hastalarının, çocukluklarında %40'a varan oranlarda astım ve bronşit geçirdikleri ortaya konmuştur.¹⁵

Sodyum (D,L) laktat, sodyum D-laktat, sodyum bikarbonat ve karbon dioksitin, panik bozukluk hastalarında aşırı duyarlı boğulma alarmı sistemini uyarak panik atak oluşumuna neden oldukları kabul edilmiştir.¹⁰

YOHİMBİN

α-2 adrenerjik otoreseptörlerin antagonisti olan yohimbin noradrenerjik sistem üzerinden etki eden bir provokasyon ajanıdır. Yohimbin lokus seruleusun ateşlenmesini ve santral noradrenerjik işlevi artırır. Hayvan deneylerinde stres sırasında lokus seruleusun etkinliğinin, norepinefrin salıverilmesinin ve devrinin (turnover) arttığı gösterilmiştir.²⁵ Yohimbinin panik bozukluğu hastalarında kontrol deneklerine göre daha fazla panik atağı oluşmasına neden olduğu bildirilmiştir.²⁶ Yohimbinin panik atağı oluşturuca etkisi majör depresyon, yaygın anksiyete bozukluğu ve OKB'de panik bozukluğuna göre belirgin şekilde daha azdır.²⁵ Panik bozukluğunda yohimbinin ortaya çıkardığı anksiyetenin alprazolam ve fluvoksaminle ortadan kalktığını gösteren çalışmalar yapılmıştır.²⁵ Yohimbin ile panik atağı geçirenlerde kontrollere göre noradrenalinin ana metaboliti 3-metoksi-4-hidroksi-

fenilglolikol (MHPG)'un plazma düzeylerinin daha fazla arttığı saptanmıştır. Yohimbinle oluşan panik ataklarının sayısı ile plazma MHPG düzeyleri pozitif ilişki gösterir. Bu bulgular panik bozukluğu olan hastaların en azından bir kısmında merkezi sinir sisteminde noradrenalinin devrinde artış olduğuna işaret etmektedir. Bir provokasyon ajanı olarak kullanılmamasına karşın klonidinle yapılmış olan çalışmalar panik bozukluğunda noradrenerjik sistemin işleyişinin aydınlatılmasına katkıda bulunmuştur. α -2 adrenerjik otoresptörleri uyaran klonidin panik bozukluk hastalarında anksiyeteyi, MHPG düzeyini ve noradrenalinin devrini azaltır. Klonidin plazma MHPG düzeylerini panik bozukluğu hastalarında kontrollere göre daha fazla düşürür. Bu bulgular panik bozukluğunda presinaptik α -2 reseptörlerinin duyarlılık artışı olduğu sonucuna götürmüştür.²⁷

M-KLOROFENİLPIPERAZİN VE FENFLURAMİN

5-HT₁ ve 5-HT₂ reseptörlerinde agonist etkili olan m-klorofenilpiperazin (mCPP) ve 5-HT salınımını artıran fenfluramin, panik bozukluğu hastalarında anksiyete artışı ve panik atakları ortaya çıkaran provokasyon ajanlarıdır.³ Charney ve arkadaşlarının çalışmasında mCPP 0.1 mg/kg dozunda enjekte edildiğinde hem kontrollerde, hem de panik bozukluğu olan hastalarda panik atağının olduğu gözlenmiştir.²⁸ Kahn ve Wetzler'in çalışmasında 0.25 mg/kg dozunda ve oral yoldan verilen mCPP, panik bozukluğu olan hastalarda kontrol deneklerine göre daha fazla oranda panik atağı oluşturmuştur.²⁹ mCPP 0.5 mg/kg ve oral yoldan verildiğinde kontrol deneklerinde anksiyete gözlenmemiştir.³⁰ Bu sonuçlar göz önüne alındığında mCPP'nin etkisi ilacın dozuna ve veriliş yoluna bağlı görülmektedir. Panik bozukluğu hastalarının normal bireylere göre mCPP'nin anksiyete oluşturuca etkilerine daha duyarlı olması, postsinaptik 5-HT reseptörlerinin duyarlılığında artışla açıklanmıştır.^{27,31} Fenfluraminin oral olarak uygulanmasının sağlıklı kontrol deneklerinde ve majör depresyon hastalarında herhangi bir etkisinin olmaması, ancak panik bozukluğu hastalarında anksiyete ve panik atağı oluşturmada postsinaptik 5-HT reseptörü-

nün aşırı duyarlılığı hipotezini desteklemektedir. Panik bozukluğunda serotonerjik sistemin işlev bozukluğu serotoninin geri alımını engelleyen SSRI'ların etkinliği ile de kanıtlanmaktadır. SSRI ile tedavinin başlangıcında, artmış postsinaptik reseptör duyarlılığı nedeniyle anksiyete artışı olmaktadır. Tedavinin devamında ise sinaptik aralıktaki artan serotonin postsinaptik reseptör duyarlılığını azaltmakta ve anksiyete azalmaktadır.

Yohimbin, mCPP ve fenfluraminle yapılan provokasyon çalışmaları sodyum D,L-laktat, sodyum D-laktat, sodyum bikarbonat ve CO₂ ile yapılanlardan bazı farklılıklar ortaya koymuştur. Yohimbin, mCPP ve fenfluramin, noradrenalin ve serotonin gibi özgül nörokimyasal sistemleri etkilerler ve HPA ekseninde etkinlik artışına neden olurlar. İmipramin, laktat ve CO₂ ile oluşan panik atakları ortadan kaldırırken yohimbinle oluşan panik ataklar üzerinde etkisi olmaz veya kötüleşmeye neden olur.¹⁰

KAFEİN

Kafeinin panik atağı oluşturmada, laktat düzeyinde artışa yol açması ya da adenosin reseptörlerinde antagonizm ile açıklanmaktadır.⁶ Adenosin ve diğer pürinler beyinde nörotransmitterlerle etkileşen nöromodülatörler olarak görev yaparlar. Adenosin norepinefrinin güçlü bir baskılayıcısıdır.³² Elektrofizyolojik çalışmalarda adenosinin farelerde serebral kortekste, serebellumda ve lokus seruleusta nöronların ateşlenmesini azalttığı gösterilmiştir.³² Kafeinin adenosin reseptörlerini antagonize ederek lokus seruleusu uyarabileceği düşünülmektedir.³² Uhde ve arkadaşları, 8 sağlıklı gönüllüye 240, 480, 720 mg kafein ya da plasebo uygulamışlardır. 720 mg kafein verilen 2 kişi panik atağı geçirmiştir. Bu çalışma, kafeinin yüksek dozlarda alındığında sağlıklı bireylerde de panik atağı ortaya çıkardığını göstermiştir.³³ Kafeinin panik bozukluğu hastalarında ve sağlıklı kontrollerde etkilerini karşılaştırmak amacıyla 480 mg kafein uygulanmıştır.²⁵ Bu doz, sağlıklı kontrollerde orta düzeyde anksiyete ortaya çıkaran, fakat panik atağı ortaya çıkarmayan bir dozdur. Yirmi dört panik bozukluğu hastası ve 16 normal kontrol bu çalışmaya alınmış; her iki gruba da plasebo veya 480 mg kafein uygulanmıştır.

Çalışma sonucunda hastaların 9'u (%37.5) panik atağı geçirirken, sağlıklı kontrollerden panik atağı geçiren olmamıştır. Plasebo verilen hastalar ve kontroller panik atağı geçirmemişlerdir. Panik atağı geçiren hastalar atağının spontan panik ataklarına çok benzediğini belirtmişlerdir. Bu alışma ile panik bozukluğu olan hastaların kontrollere göre kafeinin panik atak ortaya çıkarıcı etkilerine daha duyarlı oldukları ortaya konmuştur. Kafeini provokasyon ajanları içinde sınıflandırmak görece zordur. Kafeinin solunumu uyardığı bilinmektedir. Bununla birlikte, kafein ile yapılan provokasyon sırasında kortizol düzeylerinde artış görülmüştür.¹⁰ Başka bir ifade ile, kafein hem solunumla ilişkili, hem de HPA eksenini uyaran provokasyon ajanlarının özelliklerini göstermektedir.

KOLESİSTOKİNİN

1928'de Ivy ve Oldgerg bağırsaklardan salgılanan ve safra kesesinde kasılmaya neden olan bir madde tanımlamışlardır.³⁴ Bu maddeye safra kesesini harekete geçiren anlamına gelen kolesistokinin (CCK) adını vermişlerdir. 1975'de Vanderhaegen ve arkadaşları CCK'yı beyin dokusunda göstermişlerdir.³⁴ CCK başta serebral korteks, striatum, amigdala, hipotalamus, hipokampus ve beyin sapında olmak üzere tüm beyinde yaygın olarak bulunan bir nropeptiddir.³⁴ CCK'nın tokluk duygusunda, ağrıda, şizofrenide ve anksiyete bozukluklarında rolünün olduğu gösterilmiştir.³⁴ CCK reseptörleri CCK-A ve CCK-B olarak ikiye ayrılır. CCK-A reseptörleri çoğunlukla çevresel yerleşimli iken, CCK-B reseptörleri ise sadece beyinde yer alır. CCK-B'nin anksiyete ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.³⁴ CCK'nın etkileri panik bozukluğu hastalarında araştırılmıştır. On bir tedavi görmemiş hastaya çift kör yöntemi ile, CCK-B reseptör agonisti CCK-4 ve plasebo uygulanmıştır. Tüm hastalar CCK-4 ile panik atağı geçirirken, hiçbir hasta plasebo ile panik atak geçirmemiştir. Hastalar CCK-4 ile oluşan panik atakların doğal panik ataklara benzer olduğunu ancak daha ani oluştuğunu belirlemişlerdir.³⁵ Aynı araştırmacı grubunun bir başka çalışmasında, 25 mikrogram CCK-4n panik bozukluğu hastalarının %91'inde sağlıklı kontrollerin ise sadece %17'sinde panik atak benzeri belirtileri

geliştirdiği ortaya konmuştur.³⁶ Imipramin gibi panik bozukluk tedavisinde kullanılan ilaçların CCK duyarlılığını azalttığı; özellikle de etkili bir tedaviden sonra panik atak oranının anlamlı şekilde düştüğü belirlenmiştir.³⁷ Bu bulgulara ek olarak insanlarda uygulanmasının güvenli olduğunun ortaya konması ile birlikte CCK'nın bir ideal provokasyon ajanının özelliklerinin çoğunu taşıdığı sonucuna varılmıştır.

L-365,260 CCK-B reseptör antagonistidir. L-365,260'ın panik bozukluğu hastalarında CCK-4 ile oluşturulmuş panik ataklarında etkisi araştırılmıştır. Hastalara 20 mikrogram CCK-4 verilmemesinden 90 dakika önce plasebo, 10 mg ya da 50 mg oral L-365,260 verilmiştir. 50 mg L-365,260 ile panik atakları tamamen ortadan kaldırılmıştır. L-365,260'ın CCK-4 ile ortaya çıkan panik ataklarını önlemede etkili olduğu sonucuna varılmıştır.³⁸ Lines ve arkadaşları L-365,260'ın sağlıklı gönüllülerde, CCK-B reseptör agonisti pentagastrinin anksiyete yaratıcı etkilerini tersine çevirdiğini bulmuştur.³⁹ Pentagastrin CCK-4n sentetik analogudur. Bu sonuçların yanına, Kramer ve arkadaşları L-365,260'ı panik bozukluk hastalarının tedavisinde kullandıkları ve spontan panik atakları önleyici etkisini gösteremedikleri çalışmalarını eklemek gerekmektedir.⁴⁰ Bradwejn ve arkadaşları bir başka CCK-B reseptör antagonisti olan CI-988'nin CCK-4 tarafından oluşturulan panik atağı belirtilerini sınırlı düzeyde etkilediğini bulmuştur.⁴¹ Van Magen ve arkadaşları ise CI-988'in 100 mg'a varan dozlarında CCK-4 ile oluşmuş panik ataklarında etkili olmadığını belirtmiştir.⁴² CCK-B reseptör antagonistlerinin geliştirilmesi sürmektedir ve bu bileşiklerin klinikte panik atakları tedavi edici özelliklerinin ortaya konması gerekecektir.

CCK uygulaması sırasında kısa süreli bir dispne oluşur. Kortizol artışı da belirgin şekilde izlenir. Görüldüğü gibi, CCK da kafein gibi, her iki grup provokasyon ajanının özelliklerini taşımaktadır.¹⁰

CCK'nın etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. CCK ile GABA sistemi arasında yakın ilişki vardır. CCK-4n sıçanların hipokampal nöronlarında uyarılmaya neden olduğu ve bu uyarılmanın benzodiazepin reseptör ago-

Tablo 1. Provokasyon ajanlarının farklılıkları

Provokasyon ajanı	Dispne ve boğulma duygusu	Solunumun uyarılması	HPA ekseninin uyarılması	Noradrenerjik uyarılma
Laktat	+	+	-	-
D-laktat	+	+	-	-
Bikarbonat	+	+	-	-
Karbon Dioksit	+	+	+	-
Kolesistokinin	+	+	+	?
Kafein	-	+	+	-
Yohimbin	-	-	+	+
M-klorofenilpiperazin	-	-	+	?
Fenfluramin	-	-	+	?

agonistleriyle durdurulabildiği gösterilmiş ve CCK ile GABA arasında karşılıklı bir ilişki olduğu düşünülmüştür.³⁴ CCK provokasyon testi yapılmadan 15 dakika önce sağlıklı kontrollere benzodiyazepin antagonisti flumazenil uygulanarak CCK-4'ün benzodiyazepin reseptör inverse agonisti olup olmadığı aydınlatılmaya çalışılmıştır. CCK-4 ile oluşan panik atakları flumazenil ve plasebo gruplarında eşit sayıda bulunmuştur. Böylelikle, CCK-4'ün benzodiyazepin inverse agonisti olduğu görüşünden uzaklaşmıştır.³⁴ CCK-4'ün anksiyete oluşturucu etkisinin GABA reseptörü ile ilişkili olmadığı kabul edilmektedir. Hayvan çalışmalarında CCK ve serotonin sistemleri arasında bir ilişki olduğu ve CCK'nın etkisini muhtemelen 5-HT₃ reseptörü üzerinden gösterdiğini ortaya koyan kanıtlar elde edilmiştir.³⁴ CCK-4 ve pentagastrinin provokasyon çalışmalarında ortaya çıkardığı panik atakların, doğrudan CCK-B reseptörünün uyarılması ile değil serotonerjik sistemin etkilenmesi ile oluştuğu kabul görmektedir.³⁷

Provokasyon ajanları iki grupta incelenebilir (Tablo 1). Solunumsal panik oluşturucular herhangi bir nörotransmitter sistemi ile özgül olarak ilişkili değildirler; korku duygusunu ortaya çıkarırken HPA eksenini uyarmadıkları belirlen-

miştir.^{10,43} Uygulandıkları zaman daima nefes darlığı ve boğuluyor olma duygusuna yol açarlar. Solunumsal panik oluşturucular, sodyum (D,L) laktat, sodyum D-laktat, sodyum bikarbonat ve karbondioksiti içerir. İkinci grup provokasyon ajanları ise, solunumla ilişkili belirtilere neden olmazlar; ancak HPA ekseninin etkinliğinde artışa neden olurlar.¹⁰ İkinci grupta yer alan yohimbin, mCPP ve fenfluramin özgül nörotransmitterler ile ilişkilidirler. Solunumsal panik oluşturucuların spontan panik ataklarını, HPA eksenini ile ilişkili anksiyete oluşturucuların beklenti anksiyetesi ya da duruma bağlı panik ataklarını incelemek için daha uygun modeller oldukları düşünülmektedir.¹⁰ Laktat uygulaması sonrası panik atağı geçirenlerin provokasyon öncesinde kortizol düzeylerinin yüksek olduğu, ancak panik atağı ortaya çıktığında yoğun korku duygusu ve otonom uyarılmaya karşın kortizol düzeylerinin düştüğü ortaya konmuştur. Panik atağı gelişeceğinin belirleyicileri olarak kortizol düzeylerinin yüksekliği, yüksek korku düzeyleri ve düşük CO₂ kısmi basıncı belirlenmiştir.¹⁰ HPA ekseninin aktivitesi ile noradrenerjik sistemin aktivitesi arasında ilişki olduğu bilinmektedir.⁴⁴ Bu bulgularla, beklenti anksiyetesi durumunda kortizol düzeylerinin yükseldiği ve buna

plazma MHPG düzeylerinde yükselmenin eşlik ettiği sonucuna varılmıştır. Panik atağı geliştiğinde ise HPA eksen baskılanmaktadır. Deakin ve Graeff, anksiyete ve paniğin farklı nöroanatomik bölgeler aracılığı ile ortaya çıktığını savunmuşlardır.⁴⁵ Beyin sapındaki dorsal raphe çekirdeğinden kaynaklanan serotonerjik sistem, kaçınma davranışının ortaya çıkmasına neden olurken 'savaş ya da kaç' yanıtını engeller. Savaş ya da kaç yanıtının dizginlenmesinin serotonerjik sistemin periaküaduktal gri bölgeyi (PAG) baskılayıcı etkisi ile sağlandığı bildirilmiştir.⁴⁵ Spontan panik atak geliştiğinde dorsal raphe çekirdeğinin PAG'ı baskılayıcı edici etkisi ortadan kalkar. PAG'ın asfiksiye duyarlı bir beyin bölgesi olduğu gösterilmiştir.⁴⁶ PAG, Klein'in öne sürdüğü boğulmayı gözleyen sistemle ilişkili bir beyin bölgesi olabilir.¹⁰ Kaçınma davranışı, agorafobi ve beklenti anksiyete-

tesinin ortaya çıkışında etkin olan nöroanatomik bölgenin amigdala olduğu gösterilmiştir.⁴⁶ Amigdalanın merkezi çekirdeğinden kökenini alan amidalofugal yolak, hipotalamusun paraventriküler çekirdeğine etki ederek CRF salınımını artırır ve HPA eksen uyarılır.^{46,47}

Sonuç olarak, provokasyon ajanları ile yapılan çalışmalar panik bozukluğunun kliniği, nöroanatomisi ve nörobiyolojisi hakkındaki bilgilerimizi artırmıştır. Bu çalışmalar panik bozukluğunun patofizyolojisinde lokus seruleusun yanında amigdala ve periaküaduktal gri bölgenin önemli beyin bölgeleri olduğunun anlaşılmasına yardımcı olmuştur. Provokasyon ajanları panik bozukluğun klinik bileşenleri olan spontan panik atakları, beklenti anksiyetesi ve duruma bağlı panik ataklarının deney ortamında ortaya çıkarılmasını ve araştırılmasını sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Cohen ME, White PD. Life situations, emotions and neurocirculatory asthenia. *Psychosom Med* 1951; 13:335-357.
2. Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı. Dördüncü baskı (DSM-IV), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 1994, E Köroğlu (çev.), Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1996.
3. Griez E, Schruers K. Experimental pathophysiology of panic. *J Psychosom Res* 1998; 45:493-503.
4. Özcan ME, Levine LR, Potter WZ. Panic provocation studies with placebo. *Bull Clin Psychopharmacol* 2000; 10:38-42.
5. Pitts FN, McClure JN. Lactate metabolism in anxiety neurosis. *N Engl J Med* 1967; 277:1329-1336.
6. Malizia AL, Nutt DJ. Brain mechanisms and circuits in panic disorder. DJ Nutt, JC Ballenger, JP Lepine (eds), *Panic Disorder, Clinical Diagnosis, Management and Mechanisms*. London, Martin Dunitz, 1999, s.55-77.
7. Gorman JM, Fyer MR, Liebowitz MR, Klein DF. Pharmacologic provocation of panic attacks. HY Meltzer (ed), *Psychopharmacology: A Third Generation of Progress*, New York, Raven Press, 1987, s.980-983.
8. Liebowitz MR, Fyer AJ, Gorman JM, Dillon D, Lewitt M, Klein DF. Specificity of lactate infusions in social phobia versus panic disorders. *Am J Psychiatry* 1985; 142:947-950.
9. Dillon DJ, Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, Klein DF. The measurement of lactate-induced panic and anxiety. *Psychiatry Res* 1987; 20:97-105.
10. Coplan JD, Klein DF. Pharmacological probes in panic disorder. HGM Westenberg, JA Den Boer, DL Murphy (eds), *Advances in the Neurobiology of Anxiety Disorders*. West Sussex, John Wiley&Sons, 1996, s.173-196.
11. Carr DB, Sheehan DV, Surman OS, Coleman JH, Grenblatt DJ, Heninger GR ve ark. Neuroendocrine correlates of lactate-induced anxiety and their response to chronic alprazolam therapy. *Am J Psychiatry* 1986; 143:483-494.
12. Dager SR, Strauss WL, Marro KI, Richards TL, Metzger GD, Artru AA. Proton magnetic resonance spectroscopy investigation of hyperventilation in subjects with panic disorder and comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1995; 144:1080-1082.
13. Carr DB, Sheehan DV. Panic anxiety: a new biological model. *J Clin Psychiatry* 1984; 45:323-330.
14. Gibbs DM. Hyperventilation induced cerebral ischemia in panic disorder and effect of nimodipin. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1589-1591.
15. Griez E, Verburg K. The current status of respiration in panic disorder. DJ Nutt, JC Ballenger, JP Lepine (eds), *Panic Disorder, Clinical Diagnosis, Management and Mechanisms*. London, Martin Dunitz, 1999, s.55-77.
16. Fyer MR, Uy J, Martinez J, Goetz R, Klein DF, Fyer A ve ark. CO₂ challenge of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1080-1082.
17. Perna G, Battaglia M, Garberi A, Arancio C, Bertani A, Bellodi L. 35% CO₂ / 65% O₂ inhalation test in panic patients. *Psychiatry Res* 1994; 52:159-171.

18. Griez E, de Loof C, Pols H, Zandbergen J, Lousberg H. Specific sensitivity of patients with panic attacks to carbon dioxide inhalation. *Psychiatry Res* 1990; 31:193-199.
19. Perna G, Barbini B, Cochi S, Bertani A, Gasperini M. 35% CO₂ challenge in panic and mood disorders. *J Affect Disord* 1995; 33:189-194.
20. Verburg C, Griez E, Meijer J, Pols H. Discrimination between panic disorder and generalized anxiety disorder with 35% carbon dioxide challenge. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1081-1083.
21. Verburg C, Griez E, Meijer J. A 35% carbon dioxide challenge in simple phobia. *Acta Psychiatrica Scand* 1994; 90:420-423.
22. Perna G, Cocchi S, Bertani A, Arancio C, Bellodi L. 35% CO₂ sensitivity in healthy first degree relatives of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:623-625.
23. Papp LA, Klein DF, Gorman JM. Carbon dioxide hypersensitivity, hyperventilation and panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1149-1157.
24. Pine DS, Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Davies M, Whitaker AH, Klein DF. Anxiety and congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Psychiatry* 1994; 151:864-870.
25. Bourin M, Baker B, Bradwejn J. Neurobiology of panic disorder. *J Psychosom Res* 1998; 44:163-180.
26. Charney DS, Woods SW, Krystal JH. Noradrenergic neuronal dysregulation in panic disorder: the effects of intravenous yohimbine and clonidine in panic disorder. *Acta Psychiatrica Scan* 1992; 86:273-282.
27. Kent JM, Sullivan GM, Rauch SL. The neurobiology of fear: relevance to panic disorder and posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Ann* 2000; 30:733-742.
28. Charney D, Woods S, Goodman W. Serotonin function in anxiety II: effects of serotonin agonist mCPP in panic disorder patients and healthy subjects. *Psychopharmacology* 1987; 92:14-24.
29. Kahn RS, Wetzler S. M-chlorophenylpiperazine as a probe of serotonin function. *Biol Psychiatry* 1991; 30:1139-1166.
30. Murphy DL, Mueller EA, Hill JL, Tolliver TJ, Jacobsen FM. Comparative anxiogenic, neuroendocrine, and other physiologic effects of m-chlorophenylpiperazine given intravenously or orally to healthy volunteers. *Psychopharmacology* 1989; 98:275-282.
31. Faravelli C, Ricca V, Truglia E. Panic disorder: pathogenesis and treatment. *EJL Griez, C Faravelli, D Nutt, J Zohar (eds), Anxiety Disorders an Introduction to Clinical Management and Research. West Sussex, John Wiley & Sons, 2001, s.81-103.*
32. Katon W. Panic disorder in the medical setting. Washington DC, NIH Pub. No.93-3482, 1993, s.82.
33. Uhde TW, Boulanger JP, Vittone B, Jimerson DC, Post PM. Caffeine: relationship to human anxiety, plasma HPG and cortisol. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20:426-430.
34. Van Megen HJGM, Westenberg HGM, Den Boer JA, Kahn RS: Cholecystokinin in Panic Disorder. HGM Westenberg, JA Den Boer, DL Murphy (eds), *Advances in the Neurobiology of Anxiety Disorders. West Sussex, John Wiley & Sons, 1996, s.173-196.*
35. Bradwejn J, Koszycki D, Meterissian G. Cholecystokinin-tetrapeptide induced panic attacks in patients with panic disorder. *Can J Psychiatry* 1990; 35:83-85.
36. Bradwejn J, Koszycki D, Shriqui C. Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:603-610.
37. Bradwejn J, Koszycki D. Imipramine antagonism of the panicogenic effects of cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder patients. *Am J Psychiatry* 1994; 151:261-263.
38. Bradwejn N, Koszycki D, Couetoux du tertre A, Van Megen HJGM, Den Boer J, Westenberg H ve ark. The panicogenic effects of cholecystokinin-tetrapeptide are antagonized by L-365,260, a central cholecystokinin receptor antagonist, in patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:486-493.
39. Lines C, Challenor J, Traub M. Cholecystokinin and anxiety in normal volunteers: an investigation of the anxiogenic properties of pentagastrin and reversal by the cholecystokinin receptor subtype B antagonist L-365,260. *Br J Pharmacol* 1995; 39:235-242.
40. Kramer MS, Cutler NR, Ballenger JC, Patterson WM, Mendels J, Chenault A ve ark. A placebo-controlled trial of L-365,260, a CCK-B antagonist, in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1995; 37:462-466.
41. Bradwejn J, Koszycki D, Paradis M, Recce P, Hinton J, Sedman A. Effects of CI-988 on cholecystokinin tetrapeptide-induced panic symptoms in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1995; 38:742-746.
42. Van Megen HJGM, Westenberg HGM, Den Boer JA, Slaap B, van Es-Radhakishun F, Pande AC. The cholecystokinin-B reseptör antagonist CI-988 failed to affect CCK-4 induced symptoms in panic disorder patients. *Psychopharmacology* 1997; 129:243-248.
43. Coplan JD, Liebowitz MR, Gorman JM, Fyer AJ, Dillon DJ, Campeas RB ve ark. Noradrenergic function in panic disorder: clonidine pretreatment of sodium lactate infusions. *Biol Psychiatry* 1992; 31:135-146.
44. 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.
45. Deakin JFW, Graeff FG. 5-HT and mechanisms of defence. *J Psychopharmacol* 1991; 5:305-315.
46. Coplan JD, Lydiard RB. Brain circuits in panic disorder. *Biol Psychiatry* 1998; 44:1264-1276.
47. Alkın T. Panik bozukluğun işlevsel nöroanatomi: Beyin on yıl öncesi ve sonrası. *3 P Dergisi* 2001; 9:557-574.