

Klinik Araştırma

Panik Bozukluğu olan Hastalarda Kaudat Çekirdek Hacimleri ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi*

Mehmet Gürkan GÜROK^{1,a}, Murad ATMACA¹, Faruk KILIÇ², Hanefi YILDIRIM³

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Amaç: Panik Bozukluk tanı özellikleri iyi belirlenmiş, anksiyete bozuklukları içerisinde sınıflandırılan ve üzerinde ilgiyle durulmuş bir psikiyatrik bozukluktur. Son yıllarda panik bozukluk hastalarında yapılan nöro-görüntüleme çalışmalarında, hastalığın belirleyici belirti ve bulguları ile ilintili olabilecek anormallikler saptanmıştır. Çalışmamızda; panik bozukluğun etyopatogenezi daha iyi anlayabilmek adına, hastalarda kaudat nükleusdaki morfometrik değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği ve Polikliniği'ne başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören, DSM-IV tanı ölçütlerine göre Panik Bozukluk tanısı almış ve çalışma ölçütlerine uyan 20 hasta ile 20 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Hamilton Anksiyete Ölçeği ve SCID-I uygulanmıştır. Hasta ve kontrol grubunda manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak total beyin, gri madde, beyaz madde kaudat nükleus bölümlerinin volumetrik ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında, total beyin volümü, total beyaz ve gri madde volümü açısından fark gözlenmezken, hasta grubunda sağ ve sol kaudat nükleus hacmi sağlıklı kontrollere kıyasla önemli oranda küçük bulundu.

Sonuç: Kaudat nükleusun hem hastalığın patofizyolojisi hem de klinik seyrinde önemli ilişkisinin olabileceğini söyleyebiliriz. Bu bölgenin fonksiyonel özelliklerini inceleyen görüntüleme teknikleri ve bilişsel işlevleri inceleyen testlerin birlikte ele alındığı çalışmalar daha önemli ve verimli sonuçlara ulaşmamızı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar Sözcükler: Panik Bozukluk, Volüm, Kaudat Nükleus, MRG.

ABSTRACT

Caudate Nucleus Volume on Patients with Panic Disorder and Relationship with the Clinical Variability

Objective: Panic disorder is a psychiatric disorder whose properties of diagnosis were well-determined, can be classified in anxiety disorders. Recently, in neuroimaging studies, some abnormalities that may be related to the signs and symptoms of the disease have been shown. In our study we aimed to investigate the morphometric alterations of caudate nucleus in panic disorder patients to understand the pathophysiology.

Material and Method: The study comprised 20 panic disordered patients who had applied to Fırat University Hospital Department of Psychiatry as out- or in- patients and had been diagnosed with panic disorder according to the criteria of DSM-IV and 20 healthy controls. The patients were administered the sociodemographical data form, Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale and SCID. The volumetric measurement of total brain, gray matter, white matter, caudate nucleus was performed on patients and control group by using MRI.

Results: For the whole brain volume, total white and gray matter volumes, there were no differences observed between the patients and healthy controls while the patient group had significantly smaller left and right caudate nucleus volumes compared with healthy controls.

Conclusion: This can be considered caudate nucleus has an important relationship with both pathophysiology and clinical course of the disease. We suggest that the investigations which use together the visualisation technique that examine the functional qualifications of this area and the tests research the cognitive functions, make us to provide to reach more important and effective results.

Keywords: Panic Disorder, Volume, Caudate Nucleus, MRI.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Gürök MG, Atmaca M, Kılıç F, Yıldırım H. Panik Bozukluğu olan Hastalarda Kaudat Çekirdek Hacimleri ve Klinik Değişkenlerle İlişkisi. Fırat Tıp Dergisi 2019; 24 (3): 149-155.

How to cite this article: Gurok MG, Atmaca M, Kılıç F, Yıldırım H. Caudate Nucleus Volume on Patients with Panic Disorder and Relationship with the Clinical Variability. Firat Med J 2019; 24 (3): 149-155.

Panik bozukluk, anksiyete bozuklukları başlığı altında ele alınan bir bozukluktur (1). Panik bozukluğu (PB); yineleyici nitelikli beklenmedik panik ataklarla karakterizedir. Panik atakları panik bozukluğa özgü olmayan, hemen her ruhsal bozukluğun seyri esnasında görülebilen ve aniden, beklenmedik bir şekilde ortaya çıkan yoğun bir anksiyete nöbetidir (2). PB her yaşta ortaya çıkabilmekle beraber, tipik olarak gençlik

döneminde ve otuzlu yaşların ortalarında görülmektedir. Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasına göre genel toplumda PB erkeklerde %0.2, kadınlarda %0.5'tir (3, 4). PB'nin nedenleri karmaşık olup multifaktöriyel bir etyolojiden bahsedilebilir. Etiyolojik faktörler psikolojik, genetik-biyolojik ve nöroanatomik başlıklar altında değerlendirilebilir (5). Son yirmi yılda yapılan ilaç denemeleri ve nörobiyolojik araştırmalar

^aYazışma Adresi: Mehmet Gürkan GÜROK, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel: 0424 233 3555

Geliş Tarihi/Received: 12.09.2018

* Bu çalışma 4. Psikiyatri Zirvesi ve 11. Anksiyete Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur (14-17 Mart 2019, Antalya).

e-mail: mggurok@hotmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 08.01.2019

ile eskiden tümünden ruhsal kökenli kabul edilen PB'nin etiolojisinde biyolojik bir bozukluk izlenimi edinilmiş ve bu alanda çalışmalar yapılmıştır (6, 7).

Panik bozuklukta daha önce yapılan beyin görüntüleme çalışmaları sonucunda, hastalığın etiolojisi ile ilgili olabilecek beyin yapıları farklılıklarına rastlanmıştır. PB'de yapılan elektrofizyolojik çalışmalar nöropsikolojik veriler ve beyin görüntüleme çalışmalarıyla paralel olarak beyin sapı ve limbik bölge yapılarının katkılarının bulunduğunu desteklemektedir (8). Bu sonuçların değerlendirilmesi tanı ve tedavi açısından önemlidir. Fonksiyonel çalışmalar yaygın olarak serobrokortikal bölgelerin özellikle de prefrontal korteks, limbik yapılar ve temporal korteksin PB'un patofizyolojisi ile ilişkisi olabileceğini göstermiştir (9-11). Fischer ve ark. (9) pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmasında orbitofrontal korteks (OFC), anterior cingulat korteks (ACC) ve anterior temporal kortekte bölgesel kan akımında azalma olduğunu göstermişlerdir. Diğer bir fonksiyonel görüntüleme çalışmada ise OFC'deki fonksiyonel bozukluğun amigdala dahil olmak üzere limbik yapıların aşırı aktivasyonuna neden olabileceği bunun da PB'da önemli rol oynayabileceği vurgulanmıştır (11). Yapısal görüntüleme çalışmaları ise kısmen sınırlı sayıda olmakla birlikte PB'da en çok temporal lob anormalliklerine işaret etmektedir. Hastalarda Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile temporal lob hacminin anlamlı derecede düşük olduğu, amigdala, parahipokampus, putamen ve gri cevher hacminde azalma olduğu öne sürülmüştür (12-14). PB hastalarında yapılan yapısal bir görüntüleme çalışmasında gri madde hacminde önemli bir azalma olduğu, bileteral dorsomedial ve sağ venteromedial prefrontal korteks, sağ amigdala, ACC, bileteral insular korteks ve sol serebellar vermisde de kontrol grubuna göre hacim azalması tespit edilmiştir. Yine prefrontal korteksin PB nöroanatomisinde önemli bir bölge olduğu vurgulanmıştır (14). Fakat Uchida ve ark. (15) PB hastalarında prefrontal korteks hacminde kontrol grubuna göre herhangi bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. PB ile ilgili nörogörüntüleme çalışmalarında ve nöroanatomik hipotezde ön plana çıkan beyin bölgeleri olan amigdala, hipokampus, talamus ve anterior singulat korteks, orbitofrontal korteks gibi kortikal yapılar üzerinde yoğunlaşmış olup, bununla birlikte bu bölgelerle karşılıklı etkileşimleri olan yapıların kısmen göz ardı edildiği görülmektedir. Bu çalışmaya konu olan kaudat nükleusunda içinde bulunduğu bazal gangliyonlar özellikle orbitofrontal korteks olmak üzere, talamusla ve motor korteksle de yoğun bağlantı içerisindedirler (16). Bu bağlantı ve etkileşimler kaudat nükleusun PB patofizyolojisinde yer alabileceğine işaret edebilir. Ayrıca PB ile sıklıkla komorbidite gösteren Depresif bozukluk ve obsesif kompulsif bozuklukta (OKB) kaudat nükleus patolojilerine ait çalışmalar bulunmaktadır (17,18). OKB'de kaudat nükleus anahtar beyin bölgelerinden biridir (19). Ancak komorbidite çalışmalarında OKB ile PB arasında ilişki henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (20-22). Bu nedenle de kaudat nükleus bu ilişki için bir bağlantı noktası olma potansiyeli taşımaktadır.

Bu volumetrik MRG çalışmasında ise üzerinde nispeten daha az durulan ve tüm psikiyatrik hastalıklar ele alındığında da kısıtlı sayıda nörogörüntüleme çalışmasında incelenen, ancak klinik ve anatomik verilerle desteklenebilecek bir bölge olan kaudat nükleusun ayrıca total beyin, total gri madde ve total beyaz madde hacmini, morfolojik anormalliklerini incelemek ve bunun klinik semptomlarla ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya başlamadan önce Fırat Üniversitesi Etik Kurulundan (2012/5 numaralı) etik kurul onayı alındı. Çalışma süresince Fırat Üniversitesi Hastanesi Psikiyatri Kliniği'ne başvuran ve yatarak ya da ayaktan tedavi gören DSM-IV tanı ölçütlerine göre PB tanısı almış hastalardan, çalışma ölçütlerine uyan 20 hasta araştırmaya alındı. Yine çalışma ölçütlerini karşılayan ve hasta gruplarıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı bireylerden oluşan 20 kişi kontrol grubu oluşturularak olarak çalışmaya alındı. Tüm olgularda klinik deneyim ve taranan kaynaklardan elde edilen bilgilere uygun olarak ve çalışmanın amaçları göz önünde bulundurularak tarafımızca hazırlanmış bir sosyodemografik ve klinik veri formu kullanıldı. Bu form; yaş, medeni durum, eğitim durumu, meslek, cinsiyet, yaşanılan yer, ekonomik durum gibi sosyodemografik bilgileri ve hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastaneye yatış sayısı, hastalık süresince aldığı tedaviler gibi klinik verileri içeren yarı yapılandırılmış bir formdur.

Panik Bozukluk tanısı DSM-IV-TR (Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı) için yapılandırılmış klinik görüşme formuna göre (SCID) konuldu (23). Panik bozukluk belirtilerinin şiddeti Panik Agorafobi ölçeği (PAÖ) kullanılarak değerlendirildi (24). Öte yandan depresif belirtilerin şiddeti Hamilton Depresyon Ölçeği (HDÖ) ile değerlendirildi (25). Hastalar için dışlama kriterleri; depresif bozukluk dışındaki mevcut komorbid psikiyatrik hastalıklar, şimdiki ya da yaşam boyu almış oldukları nörolojik hastalıklar, mevcut bulunan tıbbi problemler, kafa travması öyküsü ve çalışmadan önceki 6 ay içinde alkol/madde kötüye kullanımı öyküsü bulunması idi. Sağlıklı kontrol grubu için ise kendilerinde ya da birinci derece akrabalarında herhangi bir DSM-IV eksen I psikiyatrik bozukluk, nörolojik hasatlık öyküsü olmayan ve psikoaktif ilaç kullanmayan katılımcımlar çalışmaya dahil edildi. Sonuçlar bölümünde belirtildiği gibi hasta ve kontrol grubu yaş ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş gruplardı.

MRG İşlem ve Volümetrik Ölçüm

İşlem: Görüntüleme üç boyutlu (3 D) T1 ağırlıklı MRI görüntüleri elde eden 1,5 Tesla GE SİGNA Scanner (GE Medical System) kullanılarak gerçekleştirildi. Şu görüntüleme parametreleri izlendi: 1,5 mm sagittal kesitler, eko zamanı [TE]: 15.6 ms, repetisyon zamanı:

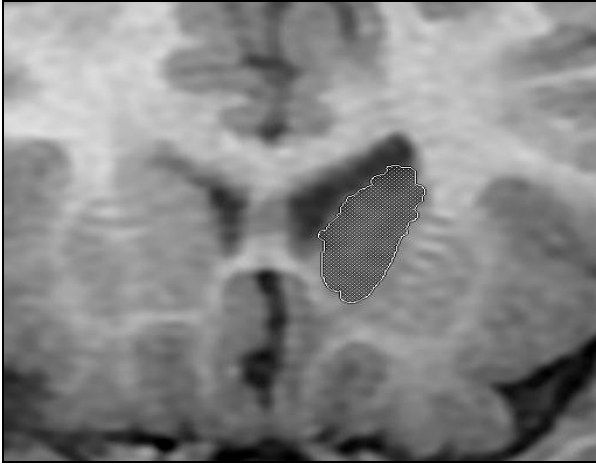
14.4 ms, eksitasyon sayısı: 1, görüntü açısı [FOV]: 240 mm, rotasyon açısı: 20°, bant genişliği: 20.8, kesit kalınlığı: 2.4 mm ve rezolüsyon: 0.9375 x 0.9375 x 2.4 mm. Bu parametrelerle elde edilen görüntüler workstation programında işlendi.

Volümetrik ölçümler: Kontrol grubu ve hasta grubundan herbirinin MRG ile total beyin, gri madde, beyaz madde ve kaudat nükleus bölgelerinin volümetrik incelemeleri gerçekleştirilmiştir.

Değerlendirilen yapıların sınırları standart beyin atlaslarına göre koronal MR görüntülerinde belirlendi (26-28) ve Riffkin ve ark. (29)'na uyarlandı.

Kaudat nükleus için trase, anterior komisürün en görünür olduğu dilimde, lateral ventrikülleri temel alan horizontal ile çizgi çekildi. Arka sınır için pontine cistern baz alındı; traseler öne doğru tüm dilimlerde kaudat nükleus kaybolana dek gerçekleştirilmiştir. Lateral ventrikül ve internal kapsül, sırasıyla medial ve lateral sınırları oluşturdu. En ön sınır ise hipotalamusun mamiller cismi dönüm noktası olacak şekilde tespit edildi. Çizimler ve volümetrik ölçümler olguların cinsiyetine ve tanısına kör olacak şekilde iki ayrı değerlendirici tarafından yapıldılar.

Volümetrik ölçümler esnasında kesitlerden aldığımız örneklerden bazıları Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Kesitlerden örnekler I.



Şekil 2. Kesitlerden örnekler II.

İstatistiksel Değerlendirme

Güç Analizi

Analiz %80 güç ve 0,05 anlamlılık seviyesinde kaudat nükleus volumü için bir güç analizi gerçekleştirildiğinde her bir grupta (hasta ve kontrol grupları) en az 20 olgu olması gerektiği hesaplanmıştır.

Ölçümlerle belirtilen sürekli değişkenlere ait verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Gruplardan elde edilen veriler istatistiksel normal dağılıma uygunluğunu göstermek için ortalama±standart sapma (ort±SD) olarak gösterildi. İstatistiksel analizler için parametrik testler kullanıldı. İstatistiksel yöntem olarak kovaryans analizi (ANCOVA), independent Student-*t* ve chi-square testleri kullanıldı. İstatistiksel değerlendirme SPSS 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmamızda istatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hasta Grubu ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

Çalışmaya 12'si kadın ve 8'i erkek olmak üzere toplam 20 hasta alındı. Hastaların yaşları 21-60 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 33.35 ± 6.51 yıl idi. Kontrol grubu da 11'i kadın ve 9'u erkek toplam 20 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Kontrollerin yaşları 24-40 yıl arasında değişmekte olup; yaş ortalaması 31.45 ± 5.71 yıl idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). Sosyodemografik özellikler ele alındığında; hasta grupta ilköğretim ya da ortaöğretim-lise mezunu olma, evli olma, orta veya iyi sosyo ekonomik düzeyde olma önde gelen özelliklerdi. Panik bozukluğu olan hastalarda PAÖ ile belirlenen ölçek puanı 15.65 ± 4.99 iken; kontrol grubunun düzeyi ise 5.12 ± 1.87 olarak belirlendi ($p = 0.0004$). Diğer taraftan, hastaların HDDÖ puanı 11.65 ± 4.68 olarak belirlenirken; kontrol grubunun ortalaması ise 6.15 ± 2.43 idi ($p = 0.0008$). Hastaların ortalama hastalık süresi 6.6 ± 2.68 yıl idi.

Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Panik bozukluğu olan hastalarda PAÖ ile belirlenen ölçek puanı 15.65 ± 4.99 iken; kontrol grubunun düzeyi ise 5.12 ± 1.87 olarak belirlendi ($p = 0.008$). Diğer taraftan, hastaların HDDÖ puanı 11.65 ± 4.68 olarak belirlenirken; kontrol grubunun ortalaması ise 6.15 ± 2.43 idi ($p = 0.0004$). Hastaların ortalama hastalık süresi 6.6 ± 2.68 yıl idi.

Panik bozukluğu olan hasta grubunun yapılan ölçümlerinde total beyin volümü, gri madde volümü ve beyaz madde volümü açısından kontrol grubu ile arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p = 0.072$).

Hasta grubunun yapılan ölçümlerinde kaudat nükleus volümü sağda 3.64 ± 0.56 ml ve solda 3.16 ± 0.41 ml olarak ölçüldü. Aynı ölçüm parametresi kontrol grubu için sağda 3.79 ± 0.56 ml ve solda 3.68 ± 0.48 ml olarak belirlendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, kontrol

grubuyla hastalar arasında solda olmak üzere kaudat nükleus hacimleri açısından ($p = 0.021$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi. Hem hasta hem de kontrol grubunda kaudat nükleus volümleri açısından bir lateralite gözlenmedi. Hasta ve kontrol gruplarının kaudat nükleus ölçümlerine ait veriler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri.

	Kontrol (n =20)	Hasta (n =20)
Yaş	29.25±4.62	33.15±7.55
Cins (E/K)	15/5	8/12
Hastalık süresi		
0- 5 Yıl	-	13
6-10 yıl	-	5
11 yıl ve üzeri	-	2
Eğitim Durumu		
Okuryazar değil	-	-
İlkokul	3	7
Ortaöğrenim-Lise	6	7
Üniversite	11	6
Medeni Durum		
Evli	8	14
Bekar	12	5
Dul	-	1
Sosyoekonomik düzey		
İyi	15	-
Orta	5	16
Kötü	-	4
İkamet		
İl	17	15
İlçe	3	1
Köy veyaKasaba	-	4

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun kaudat nükleus volümü.

	GRUPLAR		
	Kontrol (n =20)	Hasta (n =20)	P
Kaudat Volümü(ml)			
Sağ	3.79±0.56	3.64±0.61	>0.05
Sol	3.68±0.48	3.16±0.41	<0.01

TARTIŞMA

Panik bozuklukta bugüne kadar yapılan nörogörüntüleme çalışmaları genel olarak yapısal (bilgisayarlı tomografi, MR) ya da fonksiyonel (tek foton emisyon tomografi, pozitron emisyon tomografi; fonksiyonel MR, manyetik rezonans spektroskopisi) görüntüleme teknikleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapısal beyin görüntüleme çalışmaları beyin anatomisi hakkında bilgi vermektedir. Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ise beyin canlı etkinliği ve aktivitesi hakkında bilgi vermektedir.

Yapısal beyin görüntüleme yöntemleriyle elde edilen ilk bulgularda PB hastalarında daha çok temporal bölgede anormallik bildirilmiştir. Sol insula, sol temporal girus, orta beyin ve ponsta gri madde hacminde artış, sağ anterior singulat korteks hacminde azalma tespit edilmiştir (15, 30). Ontiveros ve ark. (31) MRG yöntemini kullanarak yaptıkları çalışmada, laktat duyarlılığı olan PB olguları ile sağlıklı kontrolleri karşılaştırmışlar. PB olan grupta %43 oranında temporal bölge anormallikleri saptanmış ve kontrol grubu ile kıyaslan-

dığında aradaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür. Fontaine ve ark. (32) yaptıkları çalışmada ise 30 PB ve 20 kontrol grubu çalışmaya alınmış ve 12 PB olgusunda ve 2 kontrol deneğinde temporal bölge anormallikleri bildirilmişlerdir. Lauer ve Krieg (33) BT yöntemini kullanarak yaptıkları çalışmada ise PB hastalarında artmış ventrikül/beyin oranı saptamışlar. Yapılan çalışmalarda temporal bölge anormallikleri ile hastalık şiddetinin pozitif bağlantılı olduğu belirtilmiştir (30, 32).

PB'de nöroanatomik hipoteze göre davranışsal belirtiler beyinde korku ağrı aracılığıyla oluşmaktadır. Merkezinde amigdalanın bulunduğu bu korku ağrı prefrontal korteks, insula, talamus, amigdalanın hipotalamus ve beyin sapı yapılarına karşılıklı projeksiyonlarını içerir. Amigdala korku belleğinin depolandığı bir yapı olarak korku şebekesinin ve limbik sistemin ana işlemcisi olarak işlev görmektedir (34). Massana ve ark. (35) 12 PB olgusunda MRG yöntemi ile amigdala hacmini değerlendirmiş ve hem sağ hem de solda amigdala hacimlerinin kontrol grubuna göre daha küçük olduğunu saptamışlardır. Bu noktada beyin yapısal hacimleri ile işlevlerinin farklı olduğu unutulmamalı ve daha küçük bir amigdalanın etkinliğinin artmış olabileceği göz ardı edilmemelidir. Hayano ve ark. (13) 27 PB hastasını dahil ettikleri çalışmada amigdala hacminde azalma tespit etmişler ve bunun anksiyete düzeyi ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.

İşlevsel görüntüleme çalışmalarında ise bölgesel beyin kan akımı (bBKA) ve glikoz metabolizması değerlendirilerek ilgili bölgedeki nöronal etkinlik incelenmeye çalışılmıştır (30). Massana ve ark. (36) yaptıkları diğer bir çalışmada manyetik rezonans spektroskopisi yöntemi kullanarak PB hastalarında kontrol grubuna göre sağ amigdala ve hipokampusda azalmış kreatinin ve fosfokreatinin düzeyi saptamışlardır. Bu bulgu sağ amigdala ve hipokampusda etkinlik artışı olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Görüldüğü gibi yapılan çalışmaların çoğunda amigdala, parahipokampus, putamen, temporal lob ve sağ inferior temporal girus, sol süperior frontal girus ve sol süperior temporal girus hacminde azalma tespit edilmiştir. Bu bulgular PB'de aşırı korku yanıtını başlatan amigdala hiperaktivitesinin merkezi rolünü ve buna karşı emosyonların düzenlenmesinde rol alan kortikal yapıların yetersiz işlev gördüğü tezini desteklemektedir (34). Bu kortikal yolların baskılayıcı etkisinin azalması bedensel algıların yanlış yorumlanmasına ve panik atağın tetiklenmesine neden olabilmektedir (30). PB ile ilgili nörogörüntüleme çalışmalarında ve nöroanatomik hipotezde ön plana çıkan beyin bölgeleri olan amigdala, hipokampus, talamus ve anterior singulat korteks, orbitofrontal korteks gibi kortikal yapılar üzerinde yoğunlaşmış olup, bununla birlikte bu bölgelerle karşılıklı etkileşimleri olan yapıların kısmen göz ardı edildiği görülmektedir. PB'da kaudat nükleusu inceleyen sınırlı sayıda nörogörüntüleme çalışması bulunmaktadır (37, 38). van den Heuvel ve ark. (37) tedavi görmemiş hastalarda yaptıkları Fonksiyonel MRG çalışmasında OKB, PB ve hipokondriyazis hastalarının

tamamında kontrol grubuna göre kaudat nükleus, talamus, ve globus pallidus fonksiyonlarında azalma tespit etmişlerdir. Bu fronto-striatal değişiklik ilgili hastalıklardaki limbik aktivasyon ile ilişkilendirilmiştir. Kaudat nükleus ile ilgili bölgesel serabral kan akımının incelendiği diğer bir çalışmada, PB hastaları ile OKB hastaları karşılaştırılmış olup sonuç olarak, OKB hastalarının sağ kaudat bölgesel kan akımında değişiklikler tespit edilmiştir (38). Bu çalışmada elde edilen kaudat nükleus ile ilgili bulgulara gelince; çalışmamızda hastalarda kontrollere kıyasla kaudat nükleus volümünde anlamlı bir azalma olduğunu tespit ettik. Özellikle PB ile sıklıkla komorbidite gösteren depresif bozukluk ve OKB’de kaudat nükleus ile ilgili anormallikler olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (17, 18). Bazal gangliya, serabral korteks ve talamus arasındaki döngüye *kortiko-striatal-pallido-talamik* döngü adı verilir. Bu döngünün herhangi bir yerinde meydana gelebilecek olan hasar affektif ve bilişsel belirtilerin yanında, hareket bozukluklarına neden olabilir (39). Özellikle OKB ve depresif bozukluğun patolojisinde bu döngünün devreye girdiği düşünülmektedir. Tedaviye dirençli depresif bozukluk vakalarında denenen derin beyin stimülasyonu ve dirençli OKB deki kapsülotomi cerrahisi bu döngüyü etkilemeye yöneliktir (40).

Bu çalışmada elde ettiğimiz diğer bulgulara baktığımızda hastaların total beyin, total beyaz madde, total gri madde hacimlerinde kontrol grubu ile anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu konudaki çalışmaların farklı bulguları olmakla birlikte, Protopopescu ve ark. (41) yaptıkları çalışmada PB hastalarında rostral pons ve orta beyin gri cevher volümünde artış saptamışlardır. Yoo ve ark. (14) ise 18 PB olan hasta ve 18 sağlıklı gönüllüyü dahil ettikleri çalışmalarında PB hastalarında bilateral putamen gri cevher volümünde azalma tespit etmişlerdir. Asami ve ark. (42) da yaptıkları çalışmada PB hastalarında gri madde hacminde anlamlı azalma tespit etmişlerdir.

Kaudat nükleusun depresif bozukluğun patogenezinde rol oynayabileceğine işaret eden bir MRG çalışmasında Krishnan ve ark. (18) 50 yaşlılık çağı depresif bozukluk ve 50 sağlıklı kontrol grubunu incelemişler ve hasta grubunda kontrol grubuna göre sağ ve sol kaudat nükleus hacimlerinde azalma tespit etmişlerdir.

Komorbidite açısından bakılacak olursa, OKB ile PB arasında önemli bir ilişki olduğu görülmekte ve komorbidite oranlarının %30 lara kadar çıktığı bilinmektedir (43). OKB’da PB sıklığı %6 ile %28 arasında olarak değişmektedir (44). PB olan hastalarda ise ko-

morbid OKB ve obsesif kompulsif belirtilerin %9 ile %27 arasında değiştiği bildirilmiştir (20). Atmaca ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 30 OKB hastası ilk epizod, tedaviye cevap veren ve tedaviye dirençli olarak üç gruba ayrılıp, 30 sağlıklı birey ile MRG kullanılarak beyin yapıları karşılaştırılmıştır. Sonuçta, OKB hastalarında sağ ve sol OFC hacminde azalma, sağ ve sol talamusun hacmindeyse artma gözlemlenirken, anterior singulat ve kaudat nükleus bölgelerinde değişiklik saptanmamıştır (19). OKB’da kaudat nükleus hacimleri genel olarak değişmemiş olarak bulunurken sınırlı sayıda çalışmada ise hacim azalması bildirilmiş olup hiçbir yapısal görüntüleme çalışmasında OKB de kaudat nükleusta hacim artışına rastlanmamıştır (45, 46).

Bu çalışmada da OKB’deki bulgulara benzer şekilde kaudat nükleusta hasta grubunda kontrollere kıyasla hacim azalması şeklindedir. OKB ile kaudat nükleus ve PB ile OKB arasındaki ilişki göz önüne alındığında bu çalışmadaki amacımıza uygun şekilde PB ile kaudat nükleus arasındaki olası ilişkinin aydınlatılmasına katkıda bulunabilecek bir bağlantı görülmektedir. PB’un nöroanatomik yansımada öne çıkan bölgeler ile kaudat nükleusun bilişsel fonksiyonlar üzerindeki rolü, PB hastalarında bulunan abartılmış tehdit algısı (yanlış alarm reaksiyonu) gibi bilişsel çarpıtmalar açısından bakıldığında, PB ile kaudat nükleus ilişkisini destekleyen farklı bir açılımı desteklemektedir. Çalışmamız bir dizi tartışılabilir kısıtlılıklar içermektedir. Bunlardan birincisi çalışmamızda kullanılan örneklem sayısının küçüklüğü çalışmamızdaki bulguların anlamlılığını kısıtlamaktadır. Yine çalışmamızda kullandığımız ölçüm tekniğinin uygulanmasındaki farklılıklardan kaynaklanan değişimler sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Ayrıca çalışmamızdan önce panik bozukluğunda yapılmış kısıtlı sayıda beyin görüntüleme çalışmaları bulunmakta olup, yapılan görüntüleme çalışmalarında kaudat nükleus volümleri kısmen de olsa göz ardı edilmiştir. Bu durum çalışmamızda elde ettiğimiz bulguları yorumlamayı ve genellemeyi kısıtlamaktadır. Sonuç olarak panik bozukluğunun patofizyolojisiyle de ilişkili olabilecek kaudat nükleusa ait anormallikler saptadık. Bununla birlikte bulgularımızın önem kazanabilmesi için daha büyük örneklem gruplarında ve fonksiyonel özelliklerini inceleyen görüntüleme teknikleri ve bilişsel işlevleri inceleyen testlerin birlikte ele alındığı çalışmalar daha önemli ve verimli sonuçlara ulaşmamızı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Psikiyatride hastalıkların tanımlanması ve sınıflandırılması elkitabı. Yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskı (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000. Köroğlu E (Çeviren), Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2001.
2. Köroğlu E, Güleç C. Psikiyatri Temel Kitabı. İkinci baskı, Ankara: HYB Basım Yayın 2007; 304-17.
3. Burke KC, Burke JD, Reiger DA, Rae DS. Age at onset of selected mental disorders in five community populations. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 511-58.
4. Kılıç C. Türkiye Ruh sağlığı Profili: Erişkin nüfusta hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yetiştirimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanımı sonuçları. Ankara, TC Sağlık Bakanlığı 1998.
5. Köroğlu E. Panik Bozukluğu, 1. Baskı, Ankara, Hekimler Yayın Birliği 2006.
6. Abby JF, Salvatore M, Jeremy DC. Anxiety disorders in comprehensive textbook of psychiatry. 6.baskı Baltimore: Williams Wilkins 1995; 1191-204.
7. Barlow DH, Shear KM. Panic Disorder in: Frances AS, Hales RE (eds). Review of Psychiatry. Washington DC, American Psychiatric Press 1998; 10-88.
8. Turan MT, Eşel E. Panik bozukluğun elektrofizyolojisi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2002; 12: 106-8.
9. Fischer H, Andersson JL, Furmark T, Fredrikson M. Brain correlates of an unexpected panic attack: a human positron emission tomographic study. Neurosci Lett 1998; 251: 137-40.
10. Coplan JD, Lydiard RB. Brain circuits in panic disorder. Biol Psychiatry 1998; 44: 1264-76.
11. Pillay SS, Gruber SA, Rogowska J, Simpson N, Yurgelun-Todd DA. fMRI of fearful facial affect recognition in panic disorder: the cingulate gyrus-amygdala connection. J Affect Dis 2006; 94: 173-81.
12. Vythilingam M, Andersen ER, Gaddard A, et al. Temporal lobe in panic disorder: A quantitative magnetic resonance imaging study. Psychiatric Res 2000; 28: 75-82.
13. Hayano F, Nakamura M, Asami T, et al. Smaller amygdala is associated with anxiety in patients with panic disorder. Psychiatry Clin Neurosci 2009; 63: 266-76.
14. Yoo HK, Kim MJ, Kim SJ, et al. Putiminal gray matter volume decrease in panic disorder: an optimized voxel-based morphometry study. Eur J Neurosci 2005; 22: 2089-94.
15. Uchida RR, Del-Ben CM, Busatto GF, et al. Regional gray matter abnormalities in panic disorder: a voxel-based morphometry study. Psychiatry Res 2008; 163: 21-9.
16. Wise SP, di Pellegrino G, Boussaoud D. The premotor cortex and nonstandard sensorimotor mapping. Can J Physiol Pharmacol 1995; 74: 469-82.
17. Krishnan KR, McDonald WM, Escalona PR, et al. Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 553-7.
18. Krishnan KR, McDonald WM, Doraiswamy PM, et al. Neuroanatomical substrates of depression in the elderly. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1993; 243: 41-6.
19. Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Tezcan E, Poyraz AK. Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007; 31: 46-52.
20. Mellman TA, Uhde TW. Obsessive-compulsive symptoms in panic disorder. Am J Psychiatry 1987; 144: 1573-6.
21. Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1994; 55: 5-10.
22. Goodwin R, Lipsitz JD, Chapman TF, Mannuzza S, Fyer AJ. Obsessive-compulsive disorder and separation anxiety co-morbidity in early onset panic disorder. Psychol Med 2001; 31: 1307-10.
23. Çorapçıoğlu A, Aydemir O, Yıldız M. DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için yapılandırılmış klinik görüşme, klinik versiyon. Ankara: Hekimler Yayın Birliği 1999.
24. Bandelow B. Assessing the efficacy of treatment for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale. Int Clin Psychopharmacol 1995; 10: 73-81.
25. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol 1967; 6: 278-96.
26. Yuh WTC, Tali ET, Afifi AK, Sahinoglu K, Gai F, Bergman RA. MRI of Head & Neck Anatomy, Churchill Livingstone, New York 1994.
27. Jackson GD, Duncan JS. MRI Anatomy: A New Angle on the Brain, Churchill Livingstone, New York 1996.
28. Patel VH, Friedman L. MRI of the Brain: normal anatomy and normal variants, wb saunders company. Philadelphia 1997.
29. Riffkin J, Yucel M, Maruff P, et al. A manual and automated MRI study of anterior cingulate and orbito-frontal cortices, and caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder: comparison with healthy controls and patients with schizophrenia. Psychiatry Res 2005; 138: 99-113.
30. Karabekiroğlu A, Karabekiroğlu K, Cömert BC, Topçuoğlu V. Panik bozukluğunda beyin görüntüleme çalışmaları. Anatolian Journal of Psychiatry 2007; 8: 224-30.
31. Ontiveros A, Fontaine R, Breton G, Elie R. Correlation of severity of panic disorder and neuroanatomical changes on magnetic resonance imaging. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1989; 1: 404-40.

32. Fontaine R, Breton G, Dery R, Fontaine S, Elie R. Temporal lobe abnormalities in panic disorder: An MRI study. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 304-10.
33. Lauer CJ, Krieg JC. Sleep electroencephalographic patterns and cranial computed tomography in anxiety disorders. *Compr Psychiatry* 1992; 33: 213-9.
34. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder revised. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 493-505.
35. Massana G, Sera-Grabulosa JM, Sladago- Pineda P, et al. Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2003; 19: 80-90.
36. Massana G, Gasto C, Junque C, et al. Reduced levels of creatinin in the right medial temporal lobe region of panic disorder patients detected with 1 H magnetic resonance spectroscopy. *Neuroimage* 2002; 16: 836-42.
37. van den Heuvel OA, Mataix-Cols D, Zwieter G, et al. Common limbic and frontal-striatal disturbances in patients with obsessive compulsive disorder, panic disorder and hypochondriasis. *Psychol Med* 2011; 41: 2399-410.
38. Lucey JV, Costa DC, Busatto G, et al. Caudateregional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder, panic disorder and healthy controls on single photon emission computerised tomography. *Psychiatry Res* 1997; 74: 25-33.
39. Kopell BH, Greenberg BD. Anatomy and physiology of basal ganglia: implications for DBS in psychiatry. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 408-22.
40. Rasmussen S, Greenberg B, Mindus P, Friehs G, Noren G. Neuro-surgical approaches to intractable obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr* 2000; 5: 23-34.
41. Protopopescu X, Pan H, Tuescher O, et al. Increased brainstem volume in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *Neuroreport* 2006; 17: 361-3.
42. Asami T, Yamasue H, Hayano F, et al. Sexually dimorphic gray matter volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2009; 173: 128-34.
43. Kaplan HI, Sadock BJ. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th Edition, Baltimore: Williams and Wilkins, 1995; 203-1191.
44. Hoffart A, Thornes K, Hedley L. DSM III-R Axis 1 and II disorders in agoraphobic patients with and without panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 186-91.
45. Robinson D, Wu H, Munne RA, et al. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 393-8.
46. Bartha R, Stein MB, Williamson PC, et al. A short echo 1H spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive-compulsive disorder and comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1584-91.

Mehmet Gürkan GÜROK	0000-0001-7069-0447
Murad ATMACA	0000-0003-2772-4124
Faruk KILIÇ	0000-0002-2259-4028
Hanefi YILDIRIM	0000-0002-6204-6392