

PANİK BOZUKLUK VE GENELLEŞMİŞ ANKSİYETE BOZUKLUĞUNDA OLAYA BAĞLI İŞİTSEL UYARILMA POTANSİYELLERİ Auditory event-related potentials in panic and generalized anxiety disorders

Tayfun Turan¹, M Fatih Karaaslan², Aslan Oğuz³, Ertuğrul Eşel¹, Handan Turan⁴

Özet: Bu çalışmada 35 panik bozukluk, 30 genel-leşmiş anksiyete bozukluğu, 29 sağlıklı kontrol va-kasının olaya bağlı işitsel uyarılma potansiyelleri-ni "oddball" tekniği ile inceledik. Panik bozukluk grubunda P2, N2, P3 potansiyellerinin latansları-nı kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzamış bulduk. Yine P3 latansı panik bozukluk grubunda genel-leşmiş anksiyete bozukluğundakine göre önemli şekilde daha uzundu. Genel-leşmiş anksiyete bozukluğu değerlerinden sadece N1'in latansı, kontrol grubundakine nazaran uzamış idi. Sonuç-lar panik bozukluğun oluşumunda özellikle limbik sistemde elektrofizyolojik bir bozukluk olabileceği şeklinde yorumlandı. Ayrıca, bu çalışmanın sonuç-ları panik bozukluk ve genel-leşmiş anksiyete bo-zukluğunun farklı hastalık antiteleri olduğu şeklin-deki hipotezi destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Olaya bağlı işitsel uyarılma potansiyelleri, Panik bozukluk, Genel-leşmiş anksiyete bozukluğu, P300

Olaya ilişkin uyarılmış potansiyeller (Event-related potentials- ERPs) farklı uyaranlardan birinin diğerlerinden ayırdedilmesi sırasında ortaya çıkan geç uyarılmış potansiyellerdir (1). Bu potansiyel-lerin kaynağının da hipokampus, limbik lob veya talamus olduğu öne sürülmektedir (2, 3). Bu alan-lar aynı zamanda anksiyetenin oluşumunda rol oynayan alanlardır (4-9). ERPs çalışması bu ilişkiyi araştırmaya imkan veren non-invazif bir yöntem olarak belirtilmektedir (10).

Anksiyete bozukluklarında işitsel uyarılma potan-siyelleriyle ilgili çalışmalar oldukça azdır. Bir ça-lışmada 12 panik bozukluklu (PB) hasta incelen-miş ve araştırılan iki potansiyelden N1 amplitüdü

Summary: We studied auditory event-related potentials in the patients with panic disorder (PD) (N=35), generalized anxiety disorder (GAD) (N=30) and the healthy control subjects (N=29) by using "oddball" technique. We found the P2, N2 and P3 latencies to be significantly longer in the patients with panic disorder compared to the controls. Additionally, their P3 latencies were sig-nificantly longer than those of the patients with GAD. But only N1 latencies were longer in the patients with GAD compared to the controls. On a theoretical level, the prolonged P2, N2, and P3 latencies can be attributed to an electrophysiological deficiency in limbic system in panic disorder. In addition, the results of the present study are concordant with the hypothesis that PD and GAD are neurobiologically different entities.

Key Word: Event-related potentials, Panic disorder, Generalized anxiety disorder, P300

kontrollere göre anlamlı ölçüde artmış olarak bu-lunmuş; P2 komponentinde ise bir fark tesbit edil-memiştir (11). Genel-leşmiş anksiyete bozukluğu (GAB) vakalarında yapılan bir çalışmada N1, N2, P2 latansındaki hafif uzama P3 latansında ise hafif artma bulunmuştur (4). Bu farklar istatistiki olarak anlamlı değildir. Posttravmatik stres bozukluğunda N2, P3 latansında uzama, P3 amplitüdünde azalma bulunmuştur (12). Obsessif kompulsif bozuklukta ödevin zorlaştırılmasıyla P3 latansında azalma (10, 13), N2 amplitüdünde artma bulunmuştur (13). Yapmış olduğumuz çalışmada panik bozuk-luk ve genel-leşmiş anksiyete bozukluğu vakala-rında ERP değerlerinin araştırılması planlanmış-tır.

MATERYAL VE METOD

Denekler

PB ve GAB hasta grupları Erciyes Üniversitesi

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ/
Psikiyatri. Uzm.Dr.¹, Doç.Dr.², Prof.Dr.³,
Nöroloji. Ara.Gör.Dr.⁴.

Geliş tarihi: 21 Nisan 1995

Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran ve DSM-III-R (14) kriterlerine göre PB ve GAB tanısı konan hastalardan oluşturuldu.

PB grubu 8'i erkek 27'si kadın 35 denekten oluşturuldu. Yaş ortalaması 35.5 ± 1.5 yıl idi ve yaşları 18-55 yıl arasında değişmekteydi. Ortalama hastalık süresi 2.8 ± 0.4 yıl idi. Hastalık süreleri ise 6 ay -10 yıl arasında değişmekteydi. Yirmibeş tanesi en az iki haftadır antidepresan tedavi alırken; 10 tanesi herhangi bir tedavi almıyordu.

GAB grubu 5'i erkek, 25'i kadın 30 denekten oluşturuldu. Yaş ortalaması 36.1 ± 1.2 yıl olup, yaşları 22-51 yıl arasında değişmekte idi. Ortalama hastalık süresi 4.6 ± 0.7 yıl ve hastalık süreleri 1-15 yıl arasında idi. Hastalardan 22 tanesi en az iki haftadır antidepresan, 2 tanesi antidepresan, benzodiazepin tedavisi almaktaydı. Diğer 6 hasta ise herhangi bir ilaç kullanmıyordu.

Kontrol grubu 12'si kadın, 17'si erkek 29 sağlıklı kişiden oluşturuldu. Yaş ortalaması 34.7 ± 1.5 yıl olup; yaşları 19-54 yıl arasında değişmekteydi. Gruplara alınan deneklerde nörolojik bozukluk, fizik hastalık, madde bağımlılığı, kafa taravması anamnezi, işitme kusuru yoktu. Hasta gruplarının tiroid fonksiyon testleri normaldi.

Yöntem

ERPs işitsel "odd-ball iki ton ayırım ödevi" metodu kullanılarak kaydedildi. Aktif elektrodlar 10-20 EEG elektrod bağlama sistemine göre, Cz ve Fz'ye yerleştirildi. Toprak elektrodları Fpz ve birbiriyle bağlantılı olmak üzere mastoid çıkıntılara uygulandı. Deneklere, iki kulağa aynı anda 50 msn süreli 75 dBHL şiddetinde iki farklı frekansta sesler 2 saniyede bir sıklıkla verildi. Bu seslerden biri 1000 Hz diğeri 2000 Hz frekansında idi. Deneklerden %20 oranında rastgele serpiştirilmiş 2000 Hz'lik sesleri sessizce saymaları istendi. Elektrod impedanslarının 5 k Ω veya altında olmasına dikkat edildi. Kayıtlar Nihon Kohden Neuropack model MEB-530 4 K/6 EMG cihazı preamplifikatörü ile yapıldı. Yirmi artefaksız trase averajlandı. Analiz süresi 1 sn idi. Ortamın gürültüden izolasyonuna dikkat edildi. Tüm kayıtlar saat 14-16 arası alındı. Pikler Cz kaydından vizüel gözlem yoluyla N1 (N100), P2 (P200), N2 (N200), P3 (P300) olarak

belirlendi. N1 dalgası 70-120 msn arasındaki maksimum negativite, P2 dalgası 140-230 msn arasındaki maksimum pozitif defleksiyon, P3 dalgası 265-600 msn arasındaki pozitif defleksiyon, N2 dalgası da P3'den hemen önceki negatif defleksiyon olarak alındı. Pik latansı amplitüdün maksimum olduğu noktaya göre bir kursör kullanılarak ölçüldü. P3 pikinin iki tepe oluşturduğu durumlarda potansiyelin yükselen ve inen kollarına paralel çizilen teğetlerin kesiştiği noktadan latans ölçümü alındı. Amplitüd ölçümleri pik noktasından pik noktaya yapıldı. P2 amplitüdü N1-P2, N2 amplitüdü P2-N2, P3 amplitüdü N2-P3 pikler arası mesafeler olarak ölçüldü. Sonuçların istatistiki anlamlılığı "student t testi" ile değerlendirildi. Deneyden önce deneklere Hamilton Anksiyete Skalası (HAS) uygulandı.

BULGULAR

Hasta gruplarından PB ile kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması sonuçları tablo I'de görülmektedir.

Buna göre PB grubunun N2, P2, P3 latanslarında anlamlı bir uzama bulunmuştur. Anlamlılık derecesi N2 ve P2 için $P < 0.05$, P3 için $P \leq 0.02$ idi. P2 amplitüdü anlamlı olmamakla beraber daha yüksek bulundu.

GAB ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılması sonuçları tablo II de görülmektedir.

GAB değerlerinden sadece N1 latansında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark vardı ($P < 0.05$). P2 ve N2 latanslarında hafif uzama bulundu. P2 amplitüdünde, PB grubunda olduğu gibi, anlamlı olmayan bir yükselme dikkati çekti.

PB ve GAB verileri karşılaştırıldığında (Tablo III) panik bozukluk P3 latansının anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü ($P < 0.02$). Diğer dalga latanslarında yine PB lehine uzama vardı. Ancak bunlar anlamlı değildi.

Hasta grupları kendi içlerinde ilaç kullanan ve kullanmayanlar olarak karşılaştırıldıklarında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

HAS skoru ortalama değerleri PB'de 8.0 ± 1.3 ; GAB'nda 8.9 ± 0.8 ; kontrol grubunda 4.0 ± 0.3 idi.

Tablo I. Panik bozukluk ve kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması

	PB grubu n=35 x ± sx	Kontrol grubu n=29 x ± sx	t
Latans (Milisaniye)			
N1	96.29 ± 2.60	92.76 ± 2.50	0.95
P2	184.06 ± 5.50	169.72 ± 3.20	2.14*
N2	225.60 ± 5.20	212.21 ± 3.40	2.06*
P3	329.60 ± 5.10	312.97 ± 4.80	2.34**
Amplitüd (Mikrovolt)			
P2	12.59 ± 1.00	10.43 ± 0.60	1.72
N2	5.89 ± 0.90	5.78 ± 0.60	0.10
P3	12.72 ± 1.10	13.17 ± 1.00	0.31

*p<0.05

**p<0.02

Tablo II. Genelleşmiş anksiyete bozukluğu ve kontrol grubu değerlerinin karşılaştırılması

	GAB grubu n=30 x ± sx	Kontrol grubu n=29 x ± sx	t
Latans (Milisaniye)			
N1	101.93 ± 2.90	92.76 ± 2.50	2.38*
P2	176.73 ± 4.10	169.72 ± 3.20	1.35
N2	216.67 ± 3.50	212.21 ± 3.40	0.91
P3	312.20 ± 4.60	312.97 ± 4.80	0.12
Amplitüd (Mikrovolt)			
P2	12.54 ± 1.00	10.43 ± 0.60	1.84
N2	5.54 ± 0.70	5.78 ± 0.60	0.25
P3	12.41 ± 1.00	13.17 ± 1.00	0.56

*p<0.05

Tablo III. PB ve GAB grubu değerlerinin karşılaştırılması

	GAB grubu n=30 x ± sx	PB grubu n=35 x ± sx	t
Latans (Milisaniye)			
N1	101.93 ± 2.90	96.29 ± 2.60	1.44
P2	176.73 ± 4.10	184.06 ± 5.50	1.04
N2	216.67 ± 3.50	225.60 ± 5.20	1.38
P3	312.20 ± 4.60	329.60 ± 5.10	2.49*
Amplitüd(Mikrovolt)			
P2	12.54 ± 1.00	12.59 ± 1.00	0.03
N2	5.54 ± 0.70	5.89 ± 0.90	0.31
P3	12.41 ± 1.00	12.72 ± 1.10	0.21

*p<0.02

TARTIŞMA

Bizim çalışmamızın istatistikî olarak anlamlı bulguları PB grubunda N2, P2, P3 latanslarının kontrol grubuna göre uzamış olması; GAB'da N1 latansının kontrol grubuna göre uzamış olması, PB'da GAB'na göre P3 latansında uzamanın olmasıdır.

PB'da yapılan bir çalışmada iki komponent (N1, P2) araştırılmış ve N1 amplitüdünde önemli artış olduğu bildirilmiştir (11). Bu bulgu PB'ta temporal bir odağın varlığını dolaylı bir şekilde desteklediği şeklinde yorumlanmıştır. Literatürde bu konuda yapılmış başka bir çalışmaya rastlayamadık. PET ile yapılan çalışmalarda (8, 9) PB'da parahipokampal giruslarda kan akımında asimetri olduğu bulunmuştur. Bu değişikliğin nöronal aktivitedeki değişimleri gösterdiği, bunun da anksiyete ataklarıyla bu bölgenin ilişkisine işaret ettiği düşünülmüştür (9, 15). Ayrıca hipokampal bölgenin ERP'nin özellikle P3'ün kaynağı olduğunu belirten çalışmalar vardır (2, 16). Bizim çalışmamızın sonuçları da PB'da limbik lob yapılarının önemli rol oynadığı şeklinde yorumlanabilir.

GAB da sadece N1 latansında anlamlı uzama, N2 ve P2 latansında hafif uzama bulunmuştur. Daha önce yapılan bir çalışmada da N1, N2, P2 latanslarında hafif oranda uzamalar tesbit edilmiş ve bu

sonuçlar dikkatin yöneltmesi ve sürdürülmesindeki bir zorlukla ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (4).

Benzodiazepinlerin limbik lob üzerinden etkili olmaları ve bu bölgenin GABA inhibitör nörotransmisyonuna katılması limbik lobun normal ve patolojik anksiyete ile ilişkili olabileceğini gösterir (4). Aynı grupta yer almalarına rağmen PB ve GAB araştırmaları aynı sonucu vermemektedir. Örneğin PB'da tesbit edilen parahipokampal asimetri (8, 9) GAB'da bulunamamıştır (17). Ayrıca PB da %50 oranında noradrenerjik nöronal hiperaktivite bulunmuş ancak GAB'ta böyle bir durum saptanamamıştır (18). EEG çalışmalarında PB'da %27, GAB'ta ise %10 oranında epileptik deşarjlar tesbit edilmiştir (19). Panik bozukluğun geçişinde kalıtımın önemli olduğu, ancak GAB'da önemli olmadığı öne sürülmüştür (20). GAB daha erken yaşlarda başlamakta daha somatik semptomlarla ve kronik seyretmektedir (21). Bu veriler iki durumun farklı hastalıklar olabileceği şeklinde yorumlanmaktadır. Bizim çalışmamızda her iki hastalık grubu normaller karşısında birbirlerinden farklı özellikler gösterdiği gibi kendi aralarında karşılaştırıldıklarında PB'da P3 latansı GAB'na göre anlamlı olarak uzamış bulunmuştur. Bu sonuçlar bir bütün olarak değerlendirildiğinde her iki hastalığın limbik sistemden kaynaklanıyor olmalarına rağmen farklı bozukluklar olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Goodin DS. Event-related (endogenous) potentials. In: Aminoff MJ (ed), *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. Churchill Livingstone, New York 1992, pp 627-642.
2. Halgren E, Squires NK, Rohrbaugh JW, et al. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science* 1980; 210:803-805.
3. Yingling CD, Hosobuchi Y. A subcortical correlate of P300 in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1984; 59: 72-76.
4. Drake ME, Pakalnis A, Philips B, et al. Auditory evoked potentials in anxiety disorder. *Clin Electroencephalogr* 1991; 22:97-101.
5. Gloor P, Olivier A, Quesney LF, et al. The role of the limbic system in experimental phenomena of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1982; 12:129-144.
6. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, et al. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146-2:148-161.
7. Rosenberg R, Ottosson J-O, Bech P, et al. Validation criteria for panic disorder as a nosological entity. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 365 (Suppl.): 7-17.
8. Reiman EM, Raichle ME, Butter FK, et al. A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature* 1984; 310:683-685.

9. Reiman EM, Raichle ME, Robins E, et al. The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 469-477.
10. Bruder GE. P300 findings for depressive and anxiety disorders. *Ann NY Acad Sci* 1992; 658: 205-222.
11. Knott V, Lapiene YD, Johnson FN. Auditory evoked potentials in panic disorder. *J Psychiatr Neurosci* 1991; 16: 215-220.
12. McFarlane AC, Weber DL, Clark CR. Abnormal stimulus processing in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1993; 34: 311-320.
13. Towey J, Bruder G, Hollander E, et al. Endogenous event-related potentials in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 92-98.
14. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Revised*. Washington DC 1987.
15. Reiman EM, Raichle ME, Robins E, et al. Neuroanatomical correlates of a lactate-induced anxiety attack. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 493-500.
16. Okada YC, Kaufman L, Williamson SJ. The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1983; 55: 417-426.
17. Wu JC, Buchsbaum MS, Hershey TG, et al. PET in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 1181-1199.
18. Charney DS, Woods SW, Heninger GR. Noradrenergic function in generalized anxiety disorder: Effects of yohimbine in healthy subjects and patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res* 1989; 27: 173-182.
19. Lepola U, Noustainem U, Puranen M, et al. EEG and CT findings in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 721-727.
20. Torgersen S. Genetic factors in anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 1085-1089.
21. Noyes R, Clarkson C, Crowe RR, et al. A family study of generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1019-1024.