

Anksiyete Bozukluklarında PET ve SPECT Bulguları

Dr. Nesim Kuğu¹, Dr. Ertuğrul Bolayır²

ÖZET:

ANKSİYETE BOZUKLUKLARINDA PET VE SPECT BULGULARI

Psikiyatrik bozukluklarda beyinde çoğu kez yapısal değişiklikler görülmemesi, araştırmacıları bu bozukluklardaki fonksiyonel değişikliklerin incelenmesine yöneltmiştir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek fotonlu komputize emisyon tomografisi (SPECT) gibi fonksiyonel beyin görüntüleme yöntemleri kullanılarak yaygın anksiyete bozukluğunda oksipital, temporal ve frontal korteks metabolizmasında artışlar bulunmuş ve kortikal yapılar, limbik sistem, bazal ganglionlar, parietal korteks ve sebellumun etyolojik önemi olabileceği vurgulanmıştır. Panik bozukluğunda özellikle parahippokampal bölgeye lokalize olmak üzere frontal, oksipital ve temporal korteks bölgesel beyin kan akımında (bBKA) azalma; obsesif kompulsif bozuklukta ise sıklıkla orbitofrontal korteks, kaudat nukleus ve anterior singulat girus olmak üzere talamus, parietal korteks ve pallidum/putamen kompleksinde bBKA ve metabolizmasında azalma bulunurken; fobik bozukluklarda beyin çeşitli bölgelerinde (hipokampus, frontal, temporal, singulat, primer ve sekonder görsel korteks ve striatum) fobik uyaran verilmesi sırasında bBKA'nda azalma saptanmıştır. Posttravmatik stres bozukluğunda 'flashback' deneyimi sırasında kortikal / subkortikal kan akımı oranları ve sağ kaudat nukleus, limbik, paralimbik ve görsel alanlarda kan akımı oranlarında anlamlı değişiklikler ve madde kullanımının eşlik ettiği posttravmatik stres bozukluğunda ise sağ / sol hipokampal oranlarda düşme ve orbital frontal korteks bBKA'nda artış bulunmuştur.

Anahtar sözcükler: anksiyete bozuklukları, fonksiyonel beyin görüntüleme, PET, SPECT.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:132-142

ABSTRACT:

PET AND SPECT FINDINGS IN ANXIETY DISORDERS

In most of the cases of psychiatric disorders, since there has been no structural changes detected in the brain, the researchers directed themselves to the functional changes in these disorders. By using functional brain imaging techniques such as Positron Emission Tomography (PET) and Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) some increases have been found in cortical, frontal and temporal cortex metabolism in generalized anxiety disorders and it has been impressed on that cortical structures, limbic system, basal ganglions, parietal cortex and cerebellum might have an etiological importance. Especially being localized to the parahippocampal region, it has been also found that regional cerebral blood flow (rCBF) was decreased in frontal, occipital and temporal cortex in cases of panic disorders, while in obsessive compulsive disorders, rCBF and metabolism uses decreased mostly in orbitofrontal cortex, caudate nucleus and anterior cingulate gyrus, talamus, parietal cortex and pallidum/putamen complex. Also in phobic disorders while given some phobic stimulators rCBF has been detected to be decreased in some areas in the brain (hypocampus, frontal and temporal cortex and primary and secondary visual cortex, cingulate cortex and striatum) some significant changes in cortical/subcortical and right caudate nucleus, limbic, paralimbic and visual areas rCBF ratios have been found during the 'Flashback' experience in posttraumatic stress disorders associated with substance use decrease in right/left ratios and an increase in orbital frontal cortex rCBF has been detected.

Key words: anxiety disorders, functional brain imaging, PET, SPECT.

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:132-142

GİRİŞ

Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabında (DSM-IV,1994) anksiyete bozuklukları başlığı altında yer alan bozukluklar: agorafobi ile birlikte ve agorafobi olmadan panik bozukluğu, panik bozukluğu öyküsü olmadan agorafobi, özgül fobi, sosyal fobi, obsesif kompulsif bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu, akut stres bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, genel tıbbi duruma bağlı anksiyete bozukluğu, madde kullanımının yol açtığı anksiyete bozukluğu ve başka türlü adlandırılmayan

anksiyete bozukluğudur (1).

Son 20 yıl içinde anksiyeteyi etkileyen biyolojik faktörler hakkındaki bilgiler giderek artış göstermiştir. Bu bilgi artışında yapısal ve fonksiyonel beyin görüntüleme tekniklerindeki gelişimin rolü büyüktür. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi yapısal beyin görüntüleme teknikleri kullanılarak; anksiyete bozukluklarında yapılan çalışmalarda, nadiren beyin ventrikül boyutlarında bazı artışlar saptanabilmiştir. Bir MRI çalışmasında, panik bozukluğu olan hastalarda sağ temporal lobda özgül bir defekt bulunmuştur. Diğer beyin gö-

¹Yrd. Doç. Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Sivas.,²Yrd. Doç. Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Sivas

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Yrd. Doç. Dr. Nesim Kuğu, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri ABD, Sivas.
Tel: +90 (346) 219 1010-2131

Kabul tarihi: 2 Nisan 2001

rüntüleme çalışmalarında, sol hemisfere nazaran sağ hemisferde anormal bulgular olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, özgül hastalarda anksiyete bozuklukları semptomlarının gelişiminde serebral asimetrisinin önemli olabileceğini desteklemektedir (2).

Bu yazının amacı anksiyete bozukluklarında yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek fotonlu komputere emisyon tomografisi (SPECT) çalışmalarının sonuçlarını ilgili literatür bilgileri eşliğinde gözden geçirmektir.

PET VE SPECT

Beyin fonksiyonlarının noninvazif yöntemlerle (biyokimyasal, fizyolojik) değerlendirilmesi, tıbbın en erken uygulamaya koyduğu yöntemlerdendir. Çünkü pek çok psikiyatrik bozuklukta beyinde yapısal bir anormallik tespit edilememektedir. O halde ortada fizyolojik veya biyokimyasal düzeyde bir anormallik olmalıdır (3). Psikiyatrik bozukluklarda beyinde çoğu kez belirgin yapısal değişikliklerin görülebilmesi, araştırmacıları bunlardaki fonksiyonel bozuklukların incelenmesine yöneltmiştir (4).

Zihinsel süreçler beyin çalışmasını gerektirir. Bu çalışma için primer enerji kaynağı, glukozun karbondioksit ve suya oksidasyonu ile elde edilir. Bu nedenle kullanılan glukoz miktarı bölgesel enerji üretimini yansıtır (5). Nörotransmitterlerle nöromodülatörler ve ilgili reseptörlerdeki bozukluklar, yapısal buldukları sinir hücreleri ağlarının uyanılma veya baskılanma düzeylerinde değişikliğe yol açarlar. Uyanılma ve baskılanma enerji gerektiren süreçler olduğundan biyokimyasal değişiklikler, bölgesel beyin kan akımı (bBKA) ve beyin bölgesel metabolizma (bBM) hızlarında artma ve azalmalara neden olurlar (6). bBKA ve bBM etkinliklerinin birbiriyle sıkı biçimde bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Beyin kan akımı ve glukoz kullanımını bölgesel beyin fonksiyonlarının psikofizyolojik göstergeleri olarak frontal, temporal ve lateralize hemisferik fonksiyon bozukluklarını araştırmada uygun araçlardır (5).

Bugün için klinik uygulamada bBKA'nı değerlendirmede kullanılan iki fonksiyonel beyin görüntüleme tekniği PET ve SPECT'dir. PET (Pozitron Emisyon Tomography - Pozitron yayılım tomografisi) Beynin glikoz metabolizması ile ilgili bilgiler, bölgesel metabolik aktivite "2-floro-2-deoksiglikoz"un dağılımının ölçülmesi ile bulunur. PET pahalı olmasına karşılık küçük veya subkortikal beyin yapılarının daha iyi görüntülenmesine olanak verir. SPECT (Single

Photon Emission Computerized Tomography - Tek foton yayılım bilgisayarlı tomografi) bölgesel kan akımı hakkında bilgi vermektedir. PET BT ve MRI'den farklı olarak beyin hakkında, lokal fonksiyonel bilgiyi aktarır. PET ve SPECT sayesinde değişik motor, duyuşsal ve bilişsel fonksiyonlara paralel biçimde değişiklikler gösteren beyin metabolik aktivitesinin haritalanmasının yanı sıra; agonist ya da antagonist etkisine maruz kalan ya da kalmayan nöroreseptörlerin değerlendirmesini yapmakta olanaklı hale gelmiştir. bBKA ölçümlerini yapan tomografi yöntemleri arasında en ucuzu SPECT'dir. SPECT bugün, bBKA ve reseptör fonksiyonlarının ölçümü ve değerlendirilmesinde PET ile yarışabilir bir düzeye erişmiştir(3).

ANKSİYETE BOZUKLUKLARINDA PET VE SPECT ÇALIŞMALARI

1.Yaygın Anksiyete Bozukluğu

Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) sürekli endişe, aşırı uyanıklık ve otonomik hiperaktivite belirtileriyle karakterize olan ve tedavisinde sıklıkla benzodiyazepin (BZ) türü anksiyolitiklerin kullanıldığı bir bozukluktur. Geçmişteki beyin görüntüleme ve nöroanatomik çalışmaların sonucunda elde edilen anksiyete ile ilgili 6 fonksiyonel nöroanatomik hipotez vardır: oksipital lob hiperaktivitesi, hipokampal ve temporal loblarda hiperaktivite, frontal loblarda hipoaktivite, bazal ganglion-serebellar dengeçlik, tüm beyin aktivitesinde artma veya azalma (7).

Bir PET çalışmasında (8) beyinde BZ reseptörlerinin en yoğun bulunduğu bölgenin oksipital lob olduğu gösterilmiştir ki bu bölge, YAB için aday bir bölge olabilir. YAB olan hastalarda BZ verilmesinden sonra oksipital korteks metabolizmasında anlamlı azalma bulunmuştur (9). Kantitatif EEG çalışmalarında BZ tedavisini takiben oksipital kortekste duyarlılık olduğu gösterilmiştir (10). YAB olan hastalarla sağlıklı kontrol kişileri arasında topografik haritalama ile oksipital farklılıklar olduğu saptanmıştır (11). Laktata duyarlı anksiyete ataklarının temporal loblar ve insular kortekste bilateral kan akımı artışıyla (12) ve beklenti anksiyetesinin ise temporal kortekste kan akımı artışıyla bağlantılı olduğu bildirilmektedir (13). Speilberger'in durumluk-sürekli anksiyete envanteriyle sağlıklı kontrollerde ölçülen ılımlı düzeydeki anksiyete'de frontal korteks metabolizmasında artış görülmüş ancak daha şiddetli anksiyetenin metabolik aktivitedeki azalmayla bağlantılı olduğu öne sür-

rülmüştür (14). Reiman ve ark., laktata duyarlı anksiyetenin, anterior serebellar vermisin yanı sıra sağ ve sol putamende de anlamlı metabolizma artışına neden olduğunu bulmuştur (13). Diğer bir çalışmada ise anksiyete ölçümleriyle bBKA arasında negatif korelasyon saptanmıştır (15).

DSM-III-R'a göre YAB kriterlerini karşılayan 18 hasta ile 15 kontrolün karşılaştırıldığı bir PET çalışmasında, istirahat koşullarında YAB olan hastalarda kontrollere kıyasla oksipital, temporal ve frontal lob metabolizmasında artış bulunmuştur. Pasif gözlem deney şartlarında, YAB olan hastalarda bazal ganglion metabolizmasında azalma ve serebellar/tüm beyin metabolik oranlarında artış saptanmış; deneklerden uyanklık durumunu artıran bir ödev yapmaları istendiğinde ise göreceli olarak bazal ganglionların metabolizmasında ve sağ parietal lob metabolizmasında artışlar olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada BZ tedavisini takiben korteks, limbik sistem ve bazal ganglionlardaki metabolizmada azalma olduğu bulunmuştur (7). Bu çalışma, YAB hastalarını beyin metabolik fonksiyonları açısından sağlıklı kontrollerden ayıran veriler sağlamış ve birçok anatomik bölgenin (kortikal yapılar, limbik sistem, bazal ganglionlar ve serebellum) YAB'da etyolojik önemi olabileceğine dikkat çekmiştir (16).

Anksiyete oluşumunda prefrontal korteks, anterior singulat, parietal korteks ve amigdala bölge disfonksiyonunun rolü olabileceği bildirilmiştir (17). Kolesistokininin tetrapeptid (CCK-4)'in bolus injeksiyonunu takiben, 5'i erkek 3'ü kadın 8 sağlıklı kişi üzerinde yapılan bir PET çalışmasında; CCK-4 injeksiyonu yapılan kişilerde plasebo grubuna kıyasla anterior singulat girus, claustrum-insular-amigdala bölge ve serebellar vermiste serebral kan akımında artış saptanmıştır. Sonuç olarak, insanda ilaca bağlı olan veya olmayan anksiyetenin claustrum-insular-amigdala bölge serebral kan akımı artışıyla bağlantılı olabileceği öne sürülmüştür (18). Başka bir çalışmada talamik ve medial prefrontal bölgelerin normal emosyonla; duyuşal asosiyasyon ve anterior temporal lob bölgelerinin emosyonel anlamlandırma ile anterior insular bölgelerin olumsuz emosyonel anlamlandırma ile birlikte stres verici bilişsel ve interoseptif duyuşal bilgiyle ilişkili olduğu; anterior singulat, serebellar vermiste, orta beyin ve diğer beyin bölgelerinin anksiyetenin normal ve patolojik formlarını ayırd etmede önemli olabileceği öne sürülmüştür (19).

Tiihonen ve ark.'nın 1997 yılında yaptıkları, ilaç kullanmayan 10 yaygın anksiyete bozukluğu ve 10

sağlıklı kontrol kişinin katıldığı bir SPECT çalışmasında; YAB grubunda kontrol grubuna kıyasla sol temporal bölgede BZ reseptör bağlanma oranlarında azalma bulunmuştur (20).

Rauch ve ark.'nın 1997 yılında sağ elini kullanan ve obsesif kompulsif bozukluk, basit fobi ve post-travmatik stres bozukluğu (PTSB) hastalarından oluşan 23 kişilik heterojen bir grupta yaptıkları bir PET çalışmasında semptom provokasyonu sırasında kontrol grubuna nazaran sağ inferior frontal korteks, sağ posterior medial orbitofrontal korteks, bilateral insular korteks, bilateral lentikula nükleus'ta aktivasyon bulunmuş ve bu bulgularla sağ inferior frontal korteks ve subkortikal nükleuslarla birlikte paralimbik bölgenin farklı anksiyete bozukluklarında önemli olabileceğine dikkat çekilmiştir (21). 1997 yılında yapılan başka bir çalışmada anksiyete ve somatoform bozuklukları olan 5 hasta ve anksiyete semptomları olmayan 5 epileptik hastanın ¹²³I-Iomazenil SPECT sonuçları karşılaştırılmıştır. Anksiyete ve somatoform bozuklukları olan grupta epileptik hastalara kıyasla superior ve inferior frontal, temporal, parietal, oksipital ve serebellar kortekste BZ reseptör bağlanmasında anlamlı azalma; Hamilton anksiyete ölçeğinde puanlanan anksiyete düzeyleri ile sağ temporal korteks ve sol superior frontal korteks BZ reseptör bağlanma oranları arasında korelasyon bulunmuştur (22).

Uchiyama ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada ¹²³I-Iomazenil (¹²³I-IMZ) kullanılarak anksiyete bozukluğu olan 5 hasta ve 6 sağlıklı kontrolde SPECT yapılmıştır. Anksiyete bozukluğu olan hastaların birinde parahipokampal girus ve sol hipokampusta ¹²³I-IMZ tutulumunda azalma ve diğerlerinde sağ frontal ve temporal lob ve sol oksipital lobda ¹²³I-IMZ tutulumunda azalma ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anksiyete bozukluğu grubunda sağ üst ve sol alt frontal kortekste düşük ¹²³I-IMZ tutulumu bulunmuştur (23).

II. Panik Bozukluğu

Panik bozukluğunun temel klinik özelliği, yineleyici nitelikli beklenmedik panik ataklardır. Panik atak, başta panik bozukluğu olmak üzere diğer anksiyete bozukluklarında da görülebilen, akut olarak ve beklenmedik biçimde ortaya çıkan yoğun bir anksiyete nöbetidir (16).

Panik bozukluğunda beyin anormallikleri bildirilmiştir. Bunlar elektroensefalografik haritalamadaki değişiklikleri (24), MRI ile mesiotemporal bölgelerde

fokal anormallikleri ve atrofiyi (25) ve PET ile beyin kan akımı ve metabolizmasındaki bölgesel değişiklikleri içermektedir. Daha sonra panik bozukluğu olan hastalarda, hem panik ataklar sırasında hem de panik atağının olmadığı durumlarda fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları yapılmıştır (13,14,26,27,28). Reiman ve ark., 10 panik bozukluklu ve 6 sağlıklı kontrolde beyin kan akımını incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda laktat infüzyonu ile panik atak oluşan hastaların kan akımında anormal hemisferik ve asimetrik (parahipokampal girus bölgesine lokalize) özellikler bulunduğu belirlenmiştir (26). Aynı araştırmacılar başka bir çalışmada, laktata duyarlı panik bozukluğu olan 8 hasta ile 25 normal kontrole PET uygulamışlar ve laktata duyarlı panik bozukluğu olan hastalarda sol/sağ parahipokampal kan akımı oranları, kan volümü ve oksijen metabolizmasının anormal şekilde düşük olduğunu bulmuşlardır (27). Panik bozukluğu olan hastalar üzerinde bir PET çalışmasında sağ prefrontal korteks ve medial orbital frontal korteks glukoz metabolizmasında artış olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada panik bozukluğu olan hastalarda anterior singulat girusta glukoz metabolizmasında azalmaya eğilim olduğu saptanmıştır (29). Swedo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise laktata duyarlı panik bozukluğu olan hastalarda oksipital lobda beyin kan akımında artış bulunmuştur (28).

^{99m}Tc-HMPAO SPECT kullanılarak laktata duyarlı 7 panik bozukluğu olan hasta ile 5 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada sağlıklı kontrollere nazaran panik bozukluğu olan hastaların inferior frontal korteksinde anlamlı sağ-sol asimetrisi, bilateral hipokampal bölgelerde anlamlı kan akımı azalması ve sol oksipital kortekste anlamlı kan akımı artışı gösterilmiştir. Bu araştırmacılar, inferior frontal korteks ve oksipital kortekste kan akımı değişikliklerinin anksiyete ile bağlantılı ve hipokampal kan akımı azalmasının ise panik bozukluğuna özgül olabileceğini öne sürmüşlerdir (30). Schlegel ve ark., 1994 yılında ¹²³I-lomazenil kullanarak yaptıkları SPECT çalışmasında panik bozukluğu olan 10 hasta ve 10 epileptik kontrol hastasının SPECT bulgularını karşılaştırmışlar ve panik bozukluğu olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla frontal, oksipital ve temporal kortekste daha düşük lomazenil kullanım oranları bulmuşlardır (31). 1995 yılında yapılan başka bir SPECT çalışmasında ise panik bozukluğu olan 9 hasta, distimik bozukluğu olan 9 kontrol hastasıyla karşılaştırılmış ve panik bozukluğu olan grupta bölgesel aktivite indeksiyle (RAI) lateral inferior temporal loblar, sağ

ve sol medial inferior temporal loblar, sağ ve sol inferior frontal loblarda anlamlı azalma bulunmuştur (32).

Malizia ve ark.'nın 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada en az 6 aydır ilaç kullanmayan panik bozukluğu olan 7 hasta ve alkol kullanımı öyküsü olmayan 6 sağlıklı kontrolde PET ile BZ reseptör bağlanması karşılaştırılmış ve panik bozukluğu olan grupta kontrol grubuyla kıyaslandığında tüm beyinde BZ reseptör bağlanmasında global azalma bulunmuş ve sağ orbitofrontal korteks ile sağ insula'nın anksiyete de merkezi bir rolünün olabileceği öne sürülmüştür (33).

Son olarak Bremner ve ark.'nın 2000 yılında SPECT (¹²³I) kullanarak yaptıkları çalışmada panik bozukluk ve sağlıklı kontrol gruplarında BZ reseptör bağlanması (dağılım volümü-DV) ölçülmüştür. Panik bozukluğu olan grupta diğer gruba nazaran sol hipokampusta BZ reseptör bağlanmasında azalma bulunmuştur (34).

III. Obsesif Kompulsif Bozukluk

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) , obsesyon ve kompulsyonlarla karakterize bir anksiyete bozukluğudur (35). OKB ile ilgili yapılan çeşitli PET çalışmalarında bazal ganglion metabolizmasında artış, frontal bölgeler ve singulat korteks metabolizmasında ise artma veya azalma şeklinde değişiklikler bulunmuştur (36, 37). Bununla birlikte bu çalışmaların çoğunda heterojen hasta grupları kullanılmış ve depresyonla birlikteliğin olası rolü üzerinde hiç durulmamıştır (36). Bölgesel beyin metabolizması üzerinde tedavinin etkisi konusunda ise az ve çelişkili bilgiler mevcuttur (37, 38,39). OKB üzerinde yapılan bir çalışmada sağ talamus, sağ ve sol anterior singulat kortekste metabolizma artışı, orbital ve prefrontal metabolik aktivitede artış bulunurken (39); başka bir çalışmada frontal lob ve kaudat nukleusta metabolizma artışı belirlenmiştir (38). OKB'daki frontal anormallikler, kaudat nukleus ve anterior singulat girus'daki beyin kanlanması ve metabolizmasındaki artışlarla birliktedir ki bu bulgular, OKB etyolojisinde frontal lob- limbik sistem-bazal ganglion disfonksiyonlarının rolünün olduğu hipotezini desteklemektedir (30). McGuire ve ark.'nın 1994 yılında OKB'ğu olan 4 hasta üzerinde yaptıkları bir PET çalışmasında sağ inferior frontal girus, kaudat nukleus, putamen, globus pallidus, talamus, sol hipokampus ve posterior singulat girusta semptom şiddeti ve kan akımı arasında pozitif bir korelasyon; sağ superior prefrontal korteks ve temporoparietal bölgede ise

negatif korelasyon bulunmuştur. Kompulsif hareketlerle orbitofrontal korteks, neostriatum, globus pallidus ve talamustaki bBKA artışı bağlantılıyken; eşlik eden anksiyeteye de hipokampus ve posterior singulat korteksin bağlantılı olabileceği düşünülmüştür (40).

Yine 1994 yılında yapılan başka bir çalışmada 20 OKB hastası, ilaç almayan 12 major depresyon hastası ve kontrol grubu, ^{99mTc}-HMPAO kullanılarak SPECT sonuçları açısından karşılaştırılmıştır. OKB grubunda bazal ganglionlarda radyofarmasötüğün tutulumunda bilateral anlamlı azalma bulunmuştur (41).

Lucey ve ark.'nın 1995 yılında yaptıkları bir ^{99mTc}- HMPAO SPECT çalışmasına DSM-III-R tanı kriterlerine uyan 40 OKB hastası ve 30 sağlıklı kontrol katılmış ve hasta grubu obsesif kompulsif (OK) ve anksiyöz-kaçınan (AK) olmak üzere 2 alt gruba ayrılmıştır. OKB grubunda kontrol grubuna kıyasla sağ ve sol superior frontal korteks, sağ inferior frontal korteks, sol temporal korteks, sol parietal korteks, sağ kaudat nukleus ve sağ talamusta bBKA'nda anlamlı azalmalar bulunmuştur. Sağ inferior frontal kortekste bBKA azalmasının hastalık ciddiyeti ile; obsesyonlar, kompulsiyonlar ve depresif mood gibi klinik belirtilerin ise inferior frontal korteks, medial frontal ve sağ parietal bBKA ile anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Anksiyete ve kaçınmayı içeren anksiyöz-kaçınan alt grubu sol ve sağ superior frontal, sağ inferior frontal, medial frontal korteks, sağ ve sol kaudat ve talamik bBKA ile anlamlı şekilde pozitif korelasyon göstermiş ve sonuçta yazarlar OKB grubundaki hastaların sağlıklı kontrollere nazaran anlamlı bBKA farklılıkları bulunduğunu, klinik belirtilerin farklı bBKA paternlerine yol açtığını öne sürmüşlerdir (42).

Perani ve ark, 1995 yılında tedavi almayan 11 OKB hastası ve 15 sağlıklı kontrolde yaptıkları PET çalışmasında OKB bulunan hastalarda singulat korteks, talamus ve pallidum/putamen kompleksinde glukoz bBM'nda anlamlı artışlar bulmuşlardır. Aynı çalışmada tedaviden sonra tüm singulat korteks metabolizmasında anlamlı bilateral azalma olduğu görülmüş ve araştırmacılar, OKB semptomlarının singulat-striatum-pallidum-talamik döngü fonksiyon bozukluğu ile bağlantılı olduğunu öne sürmüşlerdir (43). Rauch ve ark, öğrenme ödevi esnasında OKB'ğu olan hastalar ve sağlıklı kontrol kişileri üzerinde yaptıkları PET çalışmasında, kontrol grubunda öğrenme ödevi sırasında bilateral inferior striatal aktivasyon görüldüğü halde; OKB hastalarında bunun aksine bilateral medial temporal aktivasyon olduğunu bulmuşlar ve bu bulguları OKB'da korti-

kostriatal fonksiyon bozukluğunun rolü olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (44).

OKB'da SPECT ile yapılan bir çalışmada kaudat, anterior singulat ve orbitofrontal bölgelerde aktivite değişiklikleri gösterilmiştir (45). Aynı çalışmada OKB'ğu olan hastalarda SPECT kullanılarak orbitofrontal ve bilateral parietal korteks ile sol posterofrontal korteks kanlanmasında artış ve kaudat nukleus başında bilateral kanlanma azalması bulunmuştur Hamlin ve ark, 17 yaşında obsesif kompulsif semptomları olan bir erkek hastada SPECT ile sağ kaudat ve temporal loblarda bBKA'da azalma olduğunu bulurken (46), başka bir çalışmada 71 yaşında sağ inferior parietal infarkt ile birlikte akut obsesif kompulsif bozukluk semptomları gösteren bir erkek hastada SPECT ile sağ bazal ganglion ve sağ medial temporal lobda bBKA azalması olduğu bildirilmiştir (47). Molina ve ark, ise 31 yaşında OKB'ğu bir kadın hastada SPECT uygulayarak bilateral orbitofrontal, anterior singular, frontotemporal ve sağ kaudat bölgelerinde bBKA artışı saptamışlardır. Araştırmacılar bu bulguların ilaç tedavisine bağlı olmadığını, tedavi kesilip semptomatik nüks olduğunda aynı bulguların devam ettiğini bildirmişlerdir (48).

1997 yılında yapılan ve DSM-III-R tanı kriterlerini dolduran OKB ve panik bozukluğu olan 15'er hasta ve sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir SPECT çalışmasında OKB bulunan hastalarda, panik bozukluk grubu ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kaudat bBKA'nın anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur (49).

Crespo- Facorro ve ark tarafından 1999 yılında DSM-IV'e göre kronik tik bozukluğunun eşlik ettiği (n= 7) ve etmediği (n= 20) OKB tanısı alan 27 hasta ve 16 sağlıklı kontrol üzerinde yapılan SPECT çalışmasında motor tikleri olmayan OKB'ğu olan hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla sağ orbitofrontal kortekste bBKA'nda anlamlı azalma tespit edilmiştir. Kronik tikleri olan ve olmayan OKB'lu hastalar arasında anlamlı bBKA farklılıkları saptanmamıştır. Yazarlar bu bulgularla OKB patofizyolojisinde, orbitofrontal korteksin rolü olabileceğini, kronik tikleri olan OKB olan hastaların; OKB içinde biyolojik bir alt grup oluşturmadığını öne sürmüşlerdir (50). Yine 1999 yılında yapılan başka bir çalışmada kafa travmasını takiben OKB başlayan bir hastada BT'de travma sonrası, OKB başlamadan önce prefrontal kontüzyon bulunmuş; OKB başladıktan birkaç ay sonra ise MRI'de prefrontal ve anterior temporal bölgelerde bilateral kortikal anormallikler tespit edilmiştir. SPECT frontotemporal bölgelerde bilateral kan

akımı azalması ve anterior striatum'da asimetrik kan akımı artışı göstermiş; iyileşme sonrası (travmadan 6 ay sonra) başta striatum olmak üzere beyin kan akımında düzelme bulunmuştur. Yazarlar, bu sonuçların OKB'un beyin patogenezi için olası bir modeli yansıttığını düşünmüşlerdir (51).

IV. Fobik Bozukluklar

DSM-IV'de fobik bozukluklar, özgül fobi (DSM-I-II-R'daki adı basit fobi), sosyal fobi, panik bozuklukla birlikte ve panik bozukluk olmadan agorafobi olarak sınıflandırılmaktadır (1).

Hayvan fobisi şeklinde özgül fobi olan 7 hasta ve 8 sağlıklı kontrolde yapılan bir PET çalışmasında fobik hastalarda fobik uyarının verildiği sırada, istirahat durumuna kıyasla tüm global ve bölgesel beyin kan akımında anlamlı düşüklük belirlenmiştir. İstirahat halindeki global ve bölgesel beyin kan akımı değerleri ise kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (52). Fredrikson ve ark.'nın 1993 yılında görsel fobojenik, aversif ve nötral stimuluslara maruz bırakılan semptomatik yılan fobisi olan gönüllülerde yaptıkları bir çalışmada fobik stimülasyon durumu, nötral ve aversif stimülasyon durumuyla kıyaslandığında görsel assosiyatif kortekste bBKA artışı bulunmuş ve kortikal ve talamik bBKA'nın fobik stimülasyonla bağlantılı olduğu saptanmıştır (53). Benzer bir başka çalışmada yılan fobisi olan gönüllülerde PET yapılmış, fobojenik görsel stimülasyon sırasında sekonder görsel kortekste bBKA artışının yanında hipokampus, orbitofrontal, prefrontal, temporofrontal ve posterior singulat kortekste nötral görsel stimülasyon durumuna kıyasla bBKA azalması bulunmuştur (54). Başka bir çalışmada semptomatik örümcek fobisi olan 8 gönüllü hastada görsel fobojenik ve nötral uyarın verildikten sonra ve diazepam veya plasebo uygulanmasını takiben PET ölçümü yapılmıştır. Görsel fobojenik ve nötral uyarın verilmesi sonrasında tedavi uygulandıktan sonraki duruma nazaran hipokampus, prefrontal, orbitofrontal, temporal ve posterior singulat kortekste bBKA'nda azalma bulunmuştur (55).

1995 yılında Rauch ve ark.'nın basit fobisi olan 7 hastada semptom provokasyonu ve kontrol durumlarında PET uygulayarak yaptıkları çalışmada, kontrol durumuyla karşılaştırıldığında semptom provokasyonu durumunda anterior singulat korteks, insular korteks, anterior temporal korteks, somatosensorial korteks, posterior medial orbitofrontal korteks ve talamusta anlamlı bBKA artışı bulunmuştur. Araştırmacı-

lar, basit fobik semptomatik duruma eşlik eden anksiyeteye paralimbik yapıların aracılık ettiği, ayrıca somatosensorial korteksteki aktivasyonun fobik semptomatik durumun bileşenlerinden birisi olan taktik hayalleri yansıtabileceğini öne sürmüşlerdir (56). Wik ve ark, 1996 yılında yaptıkları bir PET çalışmasında özgül fobisi olan (yılan veya örümcek fobisi) 14 kadın hasta ve 6 sağlıklı kontrolün PET bulgularını karşılaştırmışlar ve fobik hastalarda kontrol grubuna nazaran primer görsel korteks bBKA oranlarının anlamlı şekilde düşük olduğunu belirlemişlerdir (57). Aynı araştırmacılar 1997 yılında yaptıkları başka bir PET çalışmasında özgül fobisi olan 14 hasta ile 6 sağlıklı kontrolün PET bulgularını karşılaştırmışlar ve fobik korku esnasında bBKA özelliklerinin korkuyla bağlantılı amigdala, talamus ve striatumdaki farklı nöronal yolların aktivasyonunu temsil ettiği sonucuna varmışlardır (58).

O'Carroll ve ark, 1993 yılında basit fobisi olan 10 hastada 4 dakikalık gevşeme teybi dinlerken ve 4 dakikalık işitsel fobik stimulusa maruz kalma durumunda ^{99m}Tc-HMPAO kullanarak SPECT yapmışlardır. Radyofarmasötik tutulumunda azalmaların bilateral posterior serebral bölgeler ve sağ temporal / oksipital bölgelerle sınırlı kaldığı bulunmuştur. Araştırmacılar, posterior beyin bölgelerindeki değişikliklerin gama aminobütirik asit (GABA) / BZ kompleksi aktivasyonundaki değişiklikleri yansıtabileceğini düşünmüşlerdir (59).

Conca ve ark.'nın 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada görsel fobojenik stimulusa maruz bırakılan basit hayvan fobisi olan 14 kişi ve video ile silahlı banka soygunu izlettirilen 6 gönüllü banka memuruna SPECT uygulanmıştır. Nötral stimülasyon durumuyla kıyaslandığında, fobik stimülasyon durumunda; sekonder görsel kortekste bBKA artışı ve prefrontal, orbitofrontal, temporopolar ve anterior singulat girus-ta bBKA azalması bulunmuştur. Yine nötral durumla karşılaştırıldığında video gösterimi sırasında primer ve sekonder görsel korteks, posterior singulat ve sol orbitofrontal kortekste bBKA artışı; Broca alanı, sol angular girus, sol operculum ve sekonder somatosensorial kortekste bBKA azalması saptanmıştır. Yazarlar, bu bulgulara dayanarak görsel olarak indüklenmiş korku ve anksiyete'nin limbik, paralimbik ve kortikal beyin bölgelerindeki değişikliklerle bağlantılı olduğu sonucuna varmışlardır (60). Van der Linden ve ark.'nın 2000 yılında yaptıkları ve DSM-IV'e göre sosyal fobi tanısı alan 15 hastanın 8 haftalık citalopram tedavisinden önce ve sonra Tc-^{99m} HMPAO SPECT ile incelendiği başka bir çalışmada farmakoterapi

sonrası sol temporal korteks anterior ve lateral kısmında, orta frontal korteksin anterior, lateral ve posterior kısmında ve sol cingulum'da anlamlı bBKA azalması bildirilmiştir (61). Farmakolojik çalışmalardan elde edilen bilgiler, sosyal fobi tedavisinde fenelzin ve tranilsopiromin'in en etkili ilaçlar olduğunu desteklemektedir (62). Diğer yandan dopamin 2 antagonisti olan haloperidol, Tourette sendromu olan hastalardaki sosyal fobi semptomlarını artırmaktadır (63). Bu sonuçlar, sosyal fobinin merkezi sinir sisteminin dopaminerjik transmisyonundaki azalmayla bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir (64). Tiikonen ve ark, 1997 yılında 11 sosyal fobisi olan hasta ve 28 sağlıklı kontrolde SPECT uygulayarak dopamin reseptör bağlanma yoğunluğunu karşılaştırmıştır. Sosyal fobisi olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla striatal dopamin reseptör bağlanma yoğunluğunda belirgin düşüklük bulmuşlardır. Bu araştırmacılar sonuçta sosyal fobinin striatal dopaminerjik sistem fonksiyon bozukluğu ile bağlantılı olabileceğini öne sürmüşlerdir (65). Son olarak 2000 yılında yapılan bir çalışmada tedavi almayan 10 sosyal fobik ve 10 sağlıklı kontrolde SPECT ile striatumda dopamin 2 reseptör bağlanma potansiyeli karşılaştırılmış ve sosyal fobik grupta kontrol grubuna nazaran dopamin 2 reseptör bağlanma oranı daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak araştırmacılar, sosyal fobinin striatumdaki düşük dopamin 2 reseptör bağlanma oranıyla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (66).

V. Posttravmatik Stres Bozukluğu

Posttravmatik stres bozukluğu herkes için ağır stres sayılabilecek, olağandışı fiziksel ya da ruhsal travmayla karşılandıktan sonra olayın tekrar tekrar yaşanması, tepkilerde yavaşlama, dış dünyaya ilginin azalması, otonomik, disforik, ve bilişsel semptomların değişik derecelerde bulunması ile belirli bir ruhsal bozukluktur (24).

1992 yılında yapılan bir çalışmada 5'inde madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı bulunan 6 PTSD hastası ve 7 sağlıklı kontrolde PET ölçümleri yapılmıştır. Madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı olan PTSD hastalarında kontrol grubuna nazaran sağ /sol hipokampal oranlarda azalma ve orbital frontal korteks kan akımında artma bulunmuştur (67). Liberzon ve ark, 1996 yılında savaş seslerine maruz kalmayı takiben 'flashback' deneyimi yaşayan PTSD olgularında kontrol grubuna kıyasla kortikal/subkortikal kan akımı oranlarında dramatik değişiklikler belirle-

mişler ve PTSD'da görülen 'flashback' yaşantılarında kortikotalamik fonksiyon bozukluğunun olası bir rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir (68). 1996 yılında yapılan bir PET çalışmasında madde kötüye kullanımı öyküsü olan 8 PTSD hastası ile 8 kontrolün PET bulguları karşılaştırılmıştır. PTSD olan hastalarda kontrol grubuna nazaran işitsel sürekli performans ödevleri ve tekrarlayıcı işitsel ödevler sırasında parietal kan akımında azalma olduğu ve bunun madde kötüye kullanımı öyküsü olan PTSD olan hastalarda performans ödevleriyle ilgili zayıf dikkat fonksiyonunun patofizyolojisini temsil edebileceği bildirilmiştir (69). Başka bir çalışmada PTSD olan 8 hastada semptom provokasyonu sırasında PET uygulanmıştır. Kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında semptom provokasyonu sırasında sağ limbik, paralimbik ve görsel alanlarda beyin kan akımında artış, sol inferior frontal ve orta temporal kortekste ise azalma saptanmıştır. Ayrıca PTSD'da semptomatik durumdaki emosyonların sağ hemisferdeki limbik ve paralimbik sistemlerle bağlantılı olduğu bildirilmiştir (70).

Bremner ve ark.'nın 1999 yılında yaptıkları bir PET çalışmasında Vietnamda savaşmış PTSD'ü olan 10 hasta ve 10 kontrole 0.4 mg/kg yohimbin ve plasebo rastgele, çift-kör olarak verildikten sonra PET yapılmıştır. PTSD grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla prefrontal, temporal, parietal ve orbitofrontal kortekste yohimbine beyin metabolik yanıtında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Yohimbin verilmesini takiben sağlıklı kontrollerde metabolizmanın artmaya ve PTSD olan hastalarda ise azalmaya eğilimli olduğu bildirilmiştir (71).

Son olarak DSM-III-R tanı kriterlerini karşılayan 15 OKB, 16 PTSD hastası ve sağlıklı kontrollerden oluşan gruplarda 99mTc- HMPAO SPECT ile karşılaştırma yapılan bir çalışmada panik bozukluğu ve sağlıklı kontrollere nazaran OKB ve PTSD'ü olan hasta grubunda bilateral superior frontal korteks ve sağ kaudat nukleusla sınırlı anlamlı bBKA farklılıkları bulunmuş ve tüm beyin kan akımının anksiyete ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (72).

SONUÇ

PET ve SPECT, fonksiyonel beyin görüntüleme teknikleri olup hem beyindeki lokalize mental aktivite hem de nörotransmitterlerin ve psikofarmakolojik ajanların bağlanma yerlerini belirlemede yarar sağlamaktadır. Bugün PET ve SPECT, başta şizofreni ve duygudurum bozuklukları olmak üzere birçok psiki-

yatrik bozuklukta uygulanmaktadır. Anksiyete bozukluklarında PET ve SPECT ile yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar çelişkili ve kesin olmaktan uzak görünmektedir. Bunun nedenleri olarak, yapılan çalışma sayısının azlığı (özellikle SPECT ile) ve yön-

temsel farklılıklar düşünülebilir. Anksiyete bozukluklarında gelecekte yapılacak, yöntemsel farklılıkların giderildiği çok sayıda çalışma bu bozuklukların etiyojisi hakkındaki bilgilerimize önemli katkılar sağlayacaktır.

Kaynaklar:

1. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). Fourth Edition. Washington DC 1994: 393-445.
2. Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis of Psychiatry. Eight Edition, Mass Publishing Co, Egypt 1998:581-623.
3. Ceylan ME. Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri. 1. Cilt: Şizofreni. Birinci baskı İstanbul 1993:349-373.
4. Şimşek A, Kuğu N. Şizofrenide Beyin Patolojisi. Erciyes Tıp Dergisi 1996; 18:118-125.
5. Buchsbaum MS, DeLisi LE, Halcomb H. Anteroposterior gradients in cerebral glucose in schizophrenia and affective disorders. Arc Gen Psychiatry 1984; 40:1159-1166.
6. Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller JR. Regional cerebral blood flow in mood disorders. Arc Gen Psychiatry 1990; 47:60-70.
7. Joseph CW, Monte SB, Tamara GH, Erin H, Nancy S, Johnson JC. PET in Generalized Anxiety Disorder. Biol Psychiatry 1991; 29:1181-1199.
8. Persson A, Ehrin E, Eriksson L. Imaging of 11C-labelled Ro 15-1788 binding to benzodiazepine receptors in the human brain by positron emission tomography. J Psychiatr Res 1985; 19:609-622.
9. Buchsbaum MS, Wu J, Haier R. Positron emission tomography assessment of effects of benzodiazepines on regional glucose metabolic rate in patients with anxiety disorder. Life Sci 1987; 40:2392-2400.
10. Buchsbaum MS, Hazlett E, Sicotte N, Stein M, Wu J, Zetin M. Topographic EEG changes with benzodiazepine administration in generalized anxiety disorder. Biol Psychiatry 1985; 20:832-842.
11. Grillon C, Buchsbaum MS. EEG tomography of response to visual stimuli in generalized anxiety disorder. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1987; 66:337-348.
12. Reiman EM, Fusselman MJ, Fox PT, Raichle ME. Neuroanatomical correlates of anticipatory anxiety. Science 1989a; 243:1071-1074.
13. Reiman EM, Raichle ME, Robins E. Neuroanatomical correlates of a lactate- induced anxiety attack. Arc Gen Psychiatry 1989b; 46:493-500.
14. Reivich M, Gur R, Alavi A. Positron emission tomographic studies of sensory stimuli, cognitive processes and anxiety. Hum Neurobiology 1983; 2:25-33.
15. Rodriguez G, Cugorno P, Gris A. Regional cerebral blood flow and anxiety. A correlation study in neurologically normal patients. J Cerebral Blood Flow Metab 1989; 9:410-416.
16. Güleç C, Köroğlu E. Psikiyatri Temel Kitabı. Cilt 1. Hekimler yayın Birliği, Ankara 1997:461-479.
17. Davidson RJ, Abercrombie H, Nitschke JB, Putnam K. Regional brain function, emotion and disorders of emotion. Curr Opin Neurobiol 1999; 9:228-234.
18. Benkelfat C, Bradwejn J, Meyer E, Ellenbogen M, Milot S, Gjedde A, Evans A. Functional neuroanatomy of CCK4-induced anxiety in normal healthy volunteers. Am J Psychiatry 1995; 152:1180-1184.
19. Reiman EM. The application of positron emission tomography to the study of normal and pathologic emotions. J Clin Psychiatry 1997; 58(Suppl 16):4-12.
20. Tiihonen J, Kuikka J, Rasanen P, Lepola U, Koponen H, Liuska A, Lehmusvaara A, Vainio P, Kononen M, Bergstrom K, Yu M, Kinnunen I, Akerman K, Karhu J. Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractal analysis. Mol Psychiatry 1997; 2:463-471.
21. Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Fischman AJ, Jenike MA. The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. Biol Psychiatry 1997; 42:446-452.
22. Tokunaga M, Ida I, Higuchi T, Mikuni M. Alterations of benzodiazepine receptor binding potential in anxiety and somatoform disorders measured by 123I-iomazenil SPECT. Radiat Med 1997; 15:163-169.

23. Uchiyama M, Sue H, Fukumitsu N, Mori Y, Kawakami K. Assessment of cerebral benzodiazepine receptor distribution in anxiety disorders by 123I-iomazenil-SPECT: comparison to cerebral perfusion scintigraphy by 123I-IMP. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1997; 57:41. (Abstract).
24. Lepola U, Nousiainen U, Puranene M, Riekinen P, Rimón R. EEG and CT findings in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 28:721-727.
25. Fontaine R, Breton G, Dery R, Fontaine S, Elie R. Temporal lobe abnormalities in panic disorder: An MRI study. *Biol Psychiatry* 1990; 27:304-310.
26. Reiman EM, Raichle ME, Butler FK, Herscovitch P, Robins E. A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature* 1984; 310:683-685.
27. Reiman EM, Raichle ME, Robins E. The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143:469-477.
28. Stewart RS, Devous MD, Rush AJ, Lane L, Bonte FJ. Cerebral blood flow changes during sodium-lactate-induced panic attacks. *Am J Psychiatry* 1988; 145:42-449.
29. Nordahl TE, Semple WE, Gross M. Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 1990; 3:261-272.
30. Cristofaro DMT, Sessarego A, Pupi A, Biondi F, Faravelli C. Brain perfusion abnormalities in Drug-Naive, Lactate-sensitive panic patients: A SPECT study. *Biol Psychiatry* 1993; 33:505-512.
31. Schlegel S, Steinert H, Bockisch A, Hahn K, Schloesser R, Benkert O. Decreased benzodiazepine receptor binding in panic disorder measured by IOMAZENİL- SPECT. A preliminary report. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994; 244:49-51.
32. Kaschka W, Feistel H, Ebert D. Reduced benzodiazepine receptor binding in panic disorders measured by IOMAZENİL-SPECT. *J Psychiatr Res* 1995; 29:427-434.
33. Malizia AL, Cunningham VJ, Bell CJ, Liddle PF, Jones T, Nutt DJ. Decreased brain GABA (A)- benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:715-720.
34. Bremner JD, Innis RB, White T, Fujita M, Silbersweig D, Goddard AW, Staib L, Stern E, Capiello A, Woods S, Baldwin R, Charney DS. SPECT (¹²³I) iomazenil measurement of the benzodiazepine receptor in panic disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 47:96-106.
35. Köroğlu E, İzmir M, Aybaş A, Kuzugüdenlioğlu D. Obsesif-Kompulsif Bozukluk. Hekimler Yayın Birliği, 1995.
36. Baxter LR, Phelps ME, Mazzotta JC. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive- compulsive disorder. *Arc Gen Psychiatry* 1987; 44:211-218.
37. Swedo SE, Schapiro M, Grady C. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive- compulsive disorder. *Arc Gen Psychiatry* 1989; 46:518-522.
38. Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arc Gen Psychiatry* 1992; 49:681-689.
39. Swedo SE, Pietrini P, Leonard HL. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive- compulsive disorder. Revisualization during pharmacotherapy. *Arc Gen Psychiatry* 1992; 49:690-694.
40. McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, Marks IM, Frackowiak RS, Dolan RJ. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry* 1994; 164:459-468.
41. Edmonstone Y, Austin MP, Prentice N, Dougall N, Freeman CP, Ebmeier KP, Goodwin GM. Uptake of 99mTc-exametazime shown by single photon emission computerized tomography in obsessive-compulsive disorder compared with major depression and normal controls. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90:298-303.
42. Lucey JV, Costa DC, Blanes T, Busatto GF, Pilowsky LS, Takei N, Marks IM, Ell PJ, Kerwin RW. Regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disordered patients at rest. Differential correlates with obsessive-compulsive and anxious-avoidant dimensions. *Br J Psychiatry* 1995; 167:629-634.
43. Prani D, Colombo C, Bressi S, Bonfanti AM, Grassi F, Scarone S, Bellodi L, Smeraldi E, Fazio F. (18F) FDG PET study in obsessive- compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. *Br J Psychiatry* 1995; 166:244-250.
44. Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Dougherty D, Kendrick A, Curran T, Brown HD, Manzo P, Fischman AJ, Jenike MA. Probing striatal function in obsessive-compulsive disorder: a PET study of implicit sequence learning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9:568-573.
45. Rubin RT, Villanueva MJ, Ananth J. Regional xenon 133 cerebral blood flow and technetium Tc 99m-HMPAO uptake in unmediated OCD and matched normal controls: determination using high resolution single photon emission computed tomography. *Arc Gen Psychiatry* 1992; 49:695-702.

46. Hamlin CL, Swayne LC, Liebowitz MR. Striatal IMP-SPECT decrease in obsessive-compulsive disorder normalized by pharmacotherapy. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology* 1989; 2: 290-300.
47. Simpson S, Baldwin B. Neuropsychiatry and SPECT of an acute obsessive-compulsive syndrome patient. *Br J Psychiatry* 1995; 166:390-392.
48. Molina V, Montz R, Perez-Castejon MJ, Martin-Loeches M, Carreras JC, Calcedo A, Rubia FJ. Cerebral perfusion, electrical activity and effects of serotonergic treatment in obsessive-compulsive disorder. A preliminary study. *Neuropsychobiology* 1995; 32:139-148.
49. Lucey JV, Costa DC, Busatto G, Pilowsky LS, Marks IM, Ell PJ, Kerwin RW. Caudate regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder, panic disorder and healthy controls on single photon emission computerised tomography. *Psychiatry Res* 1997; 74:25-33.
50. Crespo-Facorro B, Cabranes JA, Lopez-Ibor Alcocer MI, Paya B, Fernandez Perez C, Encinas M, Ayuso Mateos JL, Lopez-Ibor JJ. Regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients with and without a chronic tic disorder. A SPECT study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249:156-161.
51. Hendler T, Goshen E, Tadmor R, Lustig M, Zwas ST, Zohar J. Evidence for striatal modulation in the presence of fixed cortical injury in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9(5):371-376.
52. Mountz JM, Modell JG, Wilson MW, Curtis CG, Lee MA, Schmaltz S, Kuhl DE. Positron emission tomographic evaluation of cerebral blood flow during state anxiety in simple phobia. *Arc Gen Psychiatry* 1989; 46:501-504.
53. Fredrikson M, Wik G, Greitz T, Eriksson L, Stone-Elander S, Ericson K, Sedwall G. Regional cerebral blood flow during experimental phobic fear. *Psychophysiology* 1993; 30:126-130.
54. Wik G, Fredrikson M, Ericson K, Eriksson L, Stone-Elander S, Greitz T. A functional cerebral response to frightening visual stimulation. *Psychiatry Res* 1993; 50(1):15-24.
55. Fredrikson M, Wik G, Annas P, Ericson R, Stone ES. Functional neuroanatomy of visually elicited simple phobic fear: additional data and theoretical analysis. *Psychophysiology* 1995; 32:43-48.
56. Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Miguel EC, Baer L, Breiter HC, Fischman AJ, Manzo PA, Moretti C, Jenike MA. A positron emission tomographic study of simple phobic symptom provocation. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 20-28.
57. Wik G, Fredrikson M, Fischer H. Cerebral correlates of anticipated fear: a PET study of specific phobia. *Int J Neurosci* 1996; 87:267-276.
58. Wik G, Fredrikson M, Fischer H. Evidence of altered cerebral blood-flow relationships in acute phobia. *Int J Neurosci* 1997; 91:253-263.
59. O'Carroll RE, Moffoot AP, Van Beck M, Dougall N, Murray C, Ebmeier KP, Goodwin GM. The effect of anxiety induction on the regional uptake of ^{99m}Tc-exametazime in simple phobia as shown by single photon emission tomography (SPET). *J Affect Disord* 1993; 28(3):203-210.
60. Conca A, Fritzsche H, Peschina W, Konig P, Swoboda E, Wiederin H, Haas C. Preliminary findings of simultaneous ¹⁸F-FDG and ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in patients with depressive disorders at rest: differential correlates with ratings of anxiety. *Psychiatry Res* 2000; 98:43-54.
61. Van der Linden G, van Heerden B, Warwick J, Wessels C, van Kradenburg J, Zungu-Dirwayi N, Stein DJ. Functional brain imaging and pharmacotherapy in social phobia: single photon emission computed tomography before and after treatment with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; 24:419-438.
62. Versiani M, Nardi AE, Mundim FD, Alves AB, Liebowitz MR, Amrein R. Pharmacotherapy of social phobia: a control led study with Moclobemide and phenelzine. *Br J Psychiatry* 1992; 161:353-360.
63. Mikkelsen EJ, Deltor J, Cohen DJ. School avoidance and social phobia triggered by haloperidol in patients with Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 1981; 138:1572-1576.
64. Potts NLS, Davidson JRT. Social phobia: biological aspects and pharmacotherapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16:635-646.
65. Tiihonen J, Kuikka J, Bergstrom K, Lepola U, Koponen H, Leionen E. Dopamine reuptake site densities in patients with social phobia. *Am J Psychiatry* 1997; 154:239-242.
66. Schneier FR, Liebowitz MR, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Lin SH, Laruelle M. Low dopamine D (2) receptor binding potential in social phobia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:457-459.
67. Semple WE, Goyer PF, McCormick R, Morris E, Compton B, Muswick G, Nelson D, Donovan B, Leisure G, Berridge M, Miraldi F, Schulz S. Preliminary report: Brain blood flow using PET in patients with posttraumatic stress disorder and substance-abuse histories. *Biol Psychiatry* 1993; 34:115-118.

68. Liberzon I, Taylor SF, Fig LM, Koeppe RA. Alteration of corticothalamic perfusion ratios during a PTSD flashback. *Depress-Anxiety* 1996-1997; 4:146-150.
69. Semple WE, Goyer PF, McCormick R, Compton-Toth B, Morris E, Donovan B. Attention and regional cerebral blood flow in posttraumatic stress disorder patients with substance abuse histories. *Psychiatry Res* 1996; 67:17-28.
70. Rauch SL, van der Kolk BA, Fisler RE, Alpert NM, Orr SP, Savage CR, Fischman AJ, Jenike MA, Pitman RK. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:380-387.
71. Bremner JD, Innis RB, Ng CK, Staib LH, Solomon RM, Bronen RA, Duncan J, Southwick SM, Krystal JH, Rich D, Zubal G, Dey H, Soufer R, Charney DS. Positron emission tomography measurement of cerebral metabolic correlates of yohimbine administration in combat-related posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:246-254.
72. Lucey JV, Costa DC, Adshead G, Deahl M, Busatto G, Gacinovic S, Travis M, Pilowsky L, Ell PJ, Marks IM, Kerwin RW. Brain blood flow in anxiety disorders. OCD, panic disorder with agoraphobia, and post-traumatic stress disorder on 99mTc-HMPAO single photon emission tomography (SPECT). *Br J Psychiatry* 1997; 171:346-350.