

Panik Hastasına Yaklaşım: Klinik Görünüm, Ayırıcı Tanı ve Tedavi İlkeleri

Raşit TÜKEL

Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul

Çeşitli ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, panik bozukluğunun yaşamboyu prevalansının %1.5-2.5 olduğunu ortaya koymuştur.¹ Panik ataklarının yaşamboyu prevalansı ise, kullanılan tanı ölçütlerine göre değişmekle birlikte, birçok ülkede %7 ile %9 arasında bulunmuştur.¹

Panik bozukluğu birinci basamak sağlık hizmetlerinin verildiği kurumlara başvuran hastalar arasında da sık görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan ve ICD-10'a göre tanı konulan uluslararası bir çalışmada, panik bozukluğunun birinci basamak sağlık kurumlarında görülen hastalar arasındaki yaşamboyu prevalansı %3.4 bulunmuştur.² Panik bozukluğu hastaları, diğer uzmanlık alanlarına ait kliniklere de sıkça başvururlar. Vestibuler bozukluk nedeniyle başvuran hastaların %15'inin, kardiyoloji polikliniğine başvuran hastaların %16'sının, hiperventilasyon belirtileri nedeniyle hastaneye başvuranların yaklaşık %35'inin panik bozukluğu hastası olduğu bildirilmiştir.¹

Panik bozukluğu, en sık olarak geç ergenlik ile otuzlu yaşlar arasındaki dönemde başlamaktadır. Klinik örneklemede, başlangıç yaşı ortalaması 25 civarındadır. Panik bozukluğu, daha düşük oranlarda olmakla birlikte, çocuklukta ya da 40 yaşın üzerinde de başlayabilmektedir. Agorafobinin eşlik edip etmemesine göre de panik bozukluğunun başlangıç yaşının değişiklik gösterdiği; agorafobi ile birlikte panik bozukluğunun daha sık olarak yirmili yaşların başında, agorafobisiz panik bozukluğunun ise daha fazla sıklıkla yirmili yaşların sonlarında başladığı bildirilmiştir.³

Panik bozukluğunun kadınlarda daha sık görüldüğü, çeşitli epidemiyolojik ve klinik çalışmaların ortak bir bulgusudur. Kadınların erkeklere oranı yaklaşık 3/1'dir. Özellikle agorafobisi olan panik bozukluğu hastalarında, kadın erkek oranı kadınların lehine artmaktadır. Kaçınma boyutuyla cinsiyet oranlarının ilişkisinin ele alındığı çalışmalarda, agorafobik kaçınmadaki artmayla hasta gruplarındaki kadınların sıklığının arttığı bildirilmiştir;^{4,5} kimi araştırmacılar aşırı kaçınmanın olduğu panik bozukluğu hastalarının dörtte üçünden fazlasını kadınların oluşturduğuna dikkati çekmiştir.^{6,7}

Klinik Özellikler

Panik atakları

Panik atakları farklı tiplerde ortaya çıkabilmektedir. Bilinen bir durumsal tetikleyici olmadan ortaya çıkan panik atakları, "beklenmedik" tipte panik ataklarıdır. Belli durumlarda ortaya çıkma olasılığı yüksek olan, ancak mutlaka çıkması gerekmeyen panik atakları ise "durumsal yatkınlık gösteren" panik atakları olarak adlandırılmıştır. Panik ataklarının bir diğer tipi, durumsal bir tetikleyici ile karşılaşılmasının hemen ardından ortaya çıkan "durumsal" panik ataklarıdır.

Panik bozukluğunun en temel özelliği yineleyici, ne zaman başlayacağı önceden kestirilemeyen "beklenmedik" panik ataklarının görülmesidir. Panik bozukluğu tanısının konulabilmesi için beklenmedik panik ataklarının en azından hastalığın başlangıcında görülmüş olması gerekir. Agorafobinin geliştiği hastalarda ise, "durumsal yatkınlık gösteren" ya da "durumsal" panik atakları beklenmedik olanlardan daha yaygın görülmektedir.

Panik atakları tipik olarak, yoğun bir korku, endişe ve kötü bir şeyler olacağı beklentisi ile ani olarak başlar ve kısa sürede en yüksek düzeyine ulaşır. Panik atağı sırasında soluk alma güçlüğü, boğulma hissi, baş dönmesi, baygınlık hissi, çarpıntı, kalp atım sayısında artma, titreme, bulantı, karında rahatsızlık hissi, uyuşma, karıncalanma hissi, sıcak basması, ürperme, göğüs ağrısı gibi bedensel belirtiler ortaya çıkar. Bedensel belirtilerin yanı sıra tabloya sıklıkla ölüm korkusu, delirme ya da kontrolü kaybetme korkusu gibi bilişsel belirtiler eklenir. Ayrıca, anksiyetenin yoğunluğuna bağlı olarak kişi, kendini ya da çevresini değişmiş ve gerçek dışı olarak algılayabilir. Panik atağı geçiren kişiler, bir felaket ile karşı karşıya olduğu duygusu içindedirler. Kalp atım sayısında artma, çarpıntı, göğüs ağrısı gibi yakınmaları nedeniyle sıklıkla kalp krizi geçirdiklerini, ölebileceklerini düşünürler. Panik atağı genellikle on-onbeş dakika içinde yatışmakla birlikte, daha uzun da sürebilir. Hastalığın gidişi sırasında panik ataklarının sıklık ve şiddeti değişkenlik gösterir.

Tablo 1: Panik atağı için DSM-IV tanı ölçütleri

Aşağıdaki belirtilerden dördünün (ya da daha fazlasının) birden başladığı ve 10 dakika içinde en yüksek düzeyine ulaştığı, ayrı bir yoğun korku ya da rahatsızlık duyma döneminin olması:

1. çarpıntı, kalp atımlarını duyumsama ya da kalp hızında artma olması
2. terleme
3. titreme ya da sarsılma
4. nefes darlığı ya da boğuluyor gibi olma duyuları
5. soluğun kesilmesi
6. göğüs ağrısı ya da göğüste sıkıntı hissi
7. bulantı ya da karın ağrısı
8. baş dönmesi, sersemlik hissi, düşecekmiş ya da bayılacakmış gibi olma
9. derealizasyon (gerçekdışılık duyguları) ya da depersonalizasyon (benliğinden ayrılmış olma)
10. kontrolünü kaybedeceği ya da çıldıracağı korkusu
11. ölüm korkusu
12. parezteziler (uyuşma ya da karıncalanma duyuları)
13. üşüme, ürperme ya da ateş basmaları

Beklenti anksiyetesi

Panik atağının yatışmasının ardından, sıklıkla yeni bir atak geçirme korkusu olarak tanımlanan beklenti anksiyetesi gelişmektedir. Hastalar, yeni bir atağın gelişebileceği korkusunun yanı sıra, atak sonrası ortaya çıkabilecek sonuçlara ilişkin de yoğun bir endişe yaşarlar. Beklenti anksiyetesi yaygın anksiyetenin birçok özelliğini de taşır: huzursuzluk, aşırı heyecan duyma, endişe vb. Beklenti anksiyetesi, yoğunluğu ölçüsünde panik atağı eşliğini düşürerek, yeni atakların ortaya çıkma riskini artırıcı bir etki gösterebilir.

Agorafobi

Panik bozukluğu hastalarının bir kısmı, panik atağı geçirmesi halinde kaçmasının ya da yardım almasının zor olabileceği durumlardan uzak durmaya başlarlar. Kişinin, yeni bir atak geçirme korkusuyla, tek başına ev dışında, kalabalıkta, köprü üzerinde olmaktan, otobüsle, trenle, arabayla yolculuk etmekten kaçındığı bu durum "agorafobi" olarak adlandırılır. Agorafobiklerin korku duydukları durumlar şu şekilde sıralanabilir: Pazar yerinde, büyük bir mağaza ya da alışveriş yerinde olma; otobüs, tren, vapur, uçak gibi toplu taşıma araçlarıyla yolculuk etme; toplu olarak bulunulan ortamlarda, kalabalık içinde, işlek caddelerde olma; özellikle trafiğin sıkışık olduğu yerlerde arabayla yolculuk etme; köprüden geçme; kuyrukta bekleme.

Agorafobiklerin bu tür durumlardan kaçınmaları temel özellikleridir. Yaşanılan korkunun şiddeti kaçınmalarının derecesini de belirler. Agorafobikler, hastalık hafif seyrettiğinde, bu durumlarda bulunmaya sıkıntı çekerek de olsa katlanabilir ve görece olağan bir yaşam biçimini sürdürebilirler. Korkunun şiddeti arttıkça kaçınma dav-

Tablo 2: Agorafobi için DSM-IV tanı ölçütleri

- A. Beklenmedik ya da durumsal yatkinlik gösteren bir panik atağı ya da panik benzeri belirtilerin ortaya çıkması durumunda, yardım sağlanamayabileceği ya da kaçmanın zor olabileceği (ya da sıkıntı doğurabileceği) yerlerde ya da durumlarda bulunmaktan anksiyete duyma. Agorafobik korkular arasında; tek başına evin dışında olma, kalabalık bir ortamda bulunma ya da sırada bekleme, köprü üstünde olma ve otobüs, tren ya da otomobile geziye çıkma sayılabilir.
- B. Bu durumlardan kaçınılır ya da panik atağı/ panik benzeri belirtiler ortaya çıkacağı anksiyetesiyle ya da yoğun bir sıkıntıyla bu durumlara katlanılır ya da eşlik eden birinin varlığına gereksinim duyulur.
- C. Bu anksiyete ya da fobik kaçınma, sosyal fobi (örn. utanma korkusu nedeniyle toplumsal durumlardan kaçınma), özgül fobi (örn. asansör gibi tek bir durumla sınırlı kaçınma), obsesif kompulsif bozukluk (örn. bulaşma ile ilgili obsesyon nedeniyle kir ve pislikten kaçınma), travma sonrası stres bozukluğu (örn. ağır bir stres etkenine eşlik eden uyarılardan kaçınma) ya da ayrılma anksiyetesi bozukluğu (örn. evden ya da akrabalardan ayrılmaktan kaçınma) gibi başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

ranışı belirginleşir ve kısıtlı bir yaşam biçimi ortaya çıkar. Hastalığın en ağır durumunda ise, kişi eve kapanır ve eşlik eden bir kimse olmadıkça evden dışarı çıkamaz. Bu tür bir özellik gösteren hastalar, "eve bağlı" agorafobikler olarak da adlandırılırlar.

Agorafobiklerin bir diğer özelliği, yalnız olduklarında daha çok korku yaşamaları, özellikle de kendilerini güven içinde hissettikleri bölgelerin dışına çıktıklarında, sıklıkla yanlarında birisinin olmasına gereksinim duymalarıdır.

Panik atakları ile agorafobi ilişkisi

Agorafobi terimi, Yunancada alışveriş merkezi, toplantı veya toplantı yeri anlamına gelen "agora" kelimesinden türetilmiştir. Agorafobinin uzun yıllar birçok yazar tarafından açık alanlardan korku olarak tanımlandığı, bu tür bir kullanımın hem semantik hem de klinik olarak yanlış olduğu görülmektedir. Marks,⁸ agorafobinin özünün toplu bulunma yerlerinden korkuyu içerdiğini belirtmiş, bu durumu dış uyarının fobik bir hastalığı olarak tanımlamıştır. Klinik gözlemler, agorafobinin toplu bulunulan yerlerde olmaktan korku kadar, psikolojik güvenlik sağlayan alışık olunan çevre ve insanlardan uzak olmaktan korkuyu da kapsadığını ortaya koymaktadır. Gerçekten de, agorafobiklerin kolayca "güvenli bölgelere" (ev, alışık olunan çevre vb.) çekilmelerinin mümkün olmadığı durumlardan korkma eğilimleri dikkat çekicidir.

Panik atakları ile agorafobinin ilişkisi birçok araştırmacının ilgisini çekmiş, kaçınma davranışının gelişmesinde

belirleyici rol oynayan etkenler ilginin en çok odaklandığı noktalardan birini oluşturmuştur. Araştırmalarda daha çok panik ataklarının tipi üzerinde durulmuş, beklenmedik panik ataklarının beklenti anksiyetesi ve kaçınma ile işlevsel olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir.⁹ Barlow'a¹⁰ göre, kaçınma davranışının ortaya çıkması ve sürdürülmesinde birçok etken rol oynasa da, en azından başlangıçta korkunun yarattığı temel duygudan kaçma eğilimi ile kaçınma arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Bu yaklaşımda, agorafobik kaçınma, "beklenmedik" panik ataklarının ortaya çıkma olasılığı üzerinden yaşanan anksiyeteyle kişinin başa çıkma yollarından biri olarak ele alınır.

Panik bozukluğu hastalarında agorafobi, sıklıkla ilk panik atağının sonrasında birkaç günden birkaç yıla kadar değişen bir süre içinde gelişir. Panik atağı agorafobi ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada,¹¹ agorafobinin, agorafobili panik bozukluğu hastalarının yaklaşık yarısında ilk panik atağının hemen ardından, %75'inde ilk bir yıl içinde başladığı gözlenmiştir. Agorafobinin klinik gidişi, özellikle de panik ataklarıyla ilişkisi açısından değişkenlik gösterir. Agorafobi, panik ataklarının ortadan kalkmasıyla düzelebildiği gibi, panik ataklarının gidişinden bağımsız olarak süregelen bir gidiş de gösterebilir.

Gece gelen panik atakları

Önemli sayıdaki panik bozukluğu hastası, gündüz ortaya çıkan panik ataklarının yanında, ara sıra gece gelen (nocturnal) panik atakları yaşamaktadır. Az sayıdaki hastada ise, gece gelen panik atakları ön plandadır. Çalışmalarda, panik bozukluğu hastalarının %44-71'inin en az bir kez gece gelen panik atağı yaşadığı bildirilmiştir.¹² Gece gelen panik atakları, belirgin bir tetikleyici etken olmadan uykudan ani olarak panik hissiyle uyanma şeklinde ortaya çıkar. Kişinin uyandıktan sonra panik yaşaması, gece gelen panik ataklarının bir özelliği değildir. Ayrıca, bu ataklar kabus görmeye ya da beklenmedik bir ses gibi dış bir uyarana bağlı olarak da gelişmez. Gece gelen panik ataklarının, belirti profili açısından gündüz ortaya çıkanlardan anlamlı bir farklılık göstermediği bildirilmiştir.^{12,13}

Birçok hasta gece gelen panik atağının uykuya daldıktan 1-3 saat sonra ortaya çıktığını bildirmektedir. Bu ataklar tipik olarak 2-8 dakika sürer; atak sonrasında tekrar uykuya dalabilmek genellikle güçtür. Hastalar ataklarını canlı olarak hatırlayabilirler.^{12,13}

Gece gelen panik atakları non-REM uykuda, esas olarak 2. evrenin sonlarında ya da 3. evrenin başlarında görülür. Daha çok da, 2. evreden 3. evreye geçerken ortaya çıktığı bildirilmiştir.¹⁴ Gece gelen panik atakları, bu özellikleriyle sıklıkla 4. evrede ortaya çıkan ve sonradan hatırlanmayan uyku teröründen; 1. evre, 2. evre ve REM döneminde ortaya çıkan ve gece boyunca çeşitli kereler tekrarlanan uyku apnesinden; REM döneminde ortaya çıkan kabuslar ya da rüyaya bağlı uyanmalardan ayrılır. Gece gelen panik atakları uyku apnesinden ayrılrsa da, ataklar apneye tetiklenebilir.¹²

Panik bozukluğunun alt tipleri

Panik bozukluğunun en önde gelen belirtisi olan beklenmedik panik atakları farklı görünümle ortaya çı-

kabilmektedir. Panik atakları sırasında nefes darlığı, boğulma hissi gibi solunumsal belirtilerin mevcut olduğu durumlar için panik bozukluğunun "solunumsal alt tipi" tanımlanmıştır. Briggs ve arkadaşları,¹⁵ panik bozukluğu hastalarını, fenomenolojik olarak ön planda solunumsal belirtileri olanlar ve olmayanlar şeklinde ikiye ayırmışlardır. Yazarlar, belirgin solunum belirtileri olan grubun daha fazla sıklıkla boğulma hissi, göğüs ağrısı, uyuşma/karınca lanma ve ölüm korkusu yaşarken; belirgin solunum belirtileri olmayan grubun daha fazla sıklıkla çarpıntı, baş dönmesi, ateş basması, titreme, terleme, çıldırmaktan ya da kontrolünü kaybetmekten korku, bulantı ve depersonalizasyon yaşadığını bildirmişlerdir. Ayrıca, aynı çalışmada, solunumsal belirtilerin ön planda olduğu grupta kendiliğinden (spontan) panik ataklarının daha sık görüldüğü ve bu grubun imipraminden daha çok yararlandığı; solunum belirtilerinin ön planda olmadığı grubun ise daha sıklıkla durumsal panik ataklarından yakındığı ve alprazolama daha iyi yanıt verdiği belirtilmiştir. Solunumsal tip panik bozukluğu olan hastalarda panik ataklarının ve agorafobik belirtilerin daha şiddetli, hastalık süresinin daha uzun olduğu bildirilmiştir.¹⁶

Tanı Ölçütleri

DSM-IV'te¹⁷ panik bozukluğu, agorafobinin mevcut olup olmamasına göre iki farklı tanı olarak yer almıştır:

1. Agorafobi olmadan panik bozukluğu
2. Agorafobi ile birlikte panik bozukluğu

DSM-IV'te ayrıca, "panik bozukluğu öyküsü olmadan agorafobi" ayrı bir tanı olarak yer almaktadır.

Hazırlayıcı Etkenler ve Hastalığın Gidişi

Erken dönem yaşam olayları

Panik bozukluğunda erken dönem yaşam olaylarının araştırıldığı çalışmalarda, hastaların 1/4-1/2'sinde çocukluk döneminde uzun süreli ebeveynlerden ayrılma saptanmıştır.¹⁸⁻²¹ Çocuklukta yaşanan ayrılıkların özellikle de agorafobi gelişimi üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Ebeveynin ölümü, ebeveynlerden uzun süreli ayrı kalma gibi travmatik yaşam olaylarının sağlıklı kişilere göre panik atakları olan agorafobiklerde daha sık yaşandığı;^{22,23} agorafobinin eşlik ettiği panik bozukluğu hastalarında, agorafobinin eşlik etmediği hastalara göre bu tür travmatik yaşantuların daha yüksek oranda görüldüğü²⁴ ileri sürülmüştür. Bir çalışmada ise, agorafobi ile çocuklukta ayrılık yaşantuları arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir.⁵

Erken dönemde cinsel ya da fiziksel kötü davranıma maruz kalma, panik bozukluğu hastalarında araştırılan bir diğer konudur. Bir çalışmada, panik bozukluğu olgularının %8'inin cinsel, %12'sinin fiziksel kötü davranıma maruz kaldığı belirlenmiştir.²⁵

Stresli yaşam olayları

Panik bozukluğunun gelişiminin öncesinde stresli yaşam olayları görülebilmektedir. Bu konuda yapılan bir araştırmada, olguların yaklaşık 2/3'ünde, hastalığın

başlamadan önceki 6 ay içinde stresli yaşam olaylarının mevcut olduğu belirlenmiştir.²⁵ Bu olaylar görülme sıklığı dikkate alınarak şu şekilde sıralanmıştır: Sevilen bir kişiden ayrılma ya da ayrılma tehdidi yaşama, iş değiştirme, gebelik, göç, evlilik, okuldan mezun olma, yakın bir kişinin ölümü, fiziksel hastalık.

Bir çalışmada, panik bozukluğu hastalarında ilk panik atağının öncesinde stresli bir yaşam olayına rastlanma oranı %80 bulunmuştur.²⁶ 57 panik bozukluğu hastasında ya-

Tablo 3: Agorafobi olmadan panik bozukluğu için DSM-IV tanı ölçütleri

- A. Aşağıdakilerden hem (1), hem de (2) vardır:
 1. yineleyen beklenmedik panik atakları
 2. ataklardan en az birini, 1 ay süreyle (ya da daha uzun bir süre) aşağıdakilerden biri (ya da daha fazlası) izler:
 - a. başka atakların da olacağına ilişkin sürekli kaygı
 - b. atağın yol açabilecekleri ya da sonuçlarıyla (örn. kontrol kaybetme, kalp krizi geçirme, çıldırma) ilgili olarak üzüntü duyma
 - c. ataklarla ilişkili olarak belirgin bir davranış değişikliği gösterme
- B. Agorafobinin olmaması
- C. Panik atakları bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.
- D. Panik atakları, sosyal fobi (örn. korkulan toplumsal durumlarla karşılaşma üzerine ortaya çıkan), özgül fobi (örn. özgül fobik bir duruma karşılaşma), obsesif kompulsif bozukluk (örn. bulaşma üzerine obsesyonu olan birinin kir ya da pislikle karşılaşması), travma sonrası stres bozukluğu (örn. ağır bir stres etkenine eşlik eden uyarılara tepki olarak) ya da ayrılma anksiyetesi bozukluğu (örn. evden ya da yakın akrabalarından uzak kalmaya tepki olarak) gibi başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

Tablo 4: Panik bozukluğu öyküsü olmadan agorafobi için DSM-IV tanı ölçütleri

- A. Panik benzeri belirtiler (örn. baş dönmesi ya da diyare) ortaya çıkacağı korkusuyla ilişkili olarak agorafobinin varlığı
- B. Tanı ölçütleri panik bozukluğunun tanı ölçütlerini hiçbir zaman karşılamamıştır.
- C. Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.
- D. Eşlik eden genel tıbbi bir durum varsa, A tanı ölçütünde tanımlanan korku genelde bu duruma eşlik eden korkudan çok daha fazladır.

pılan bir diğer çalışmada,¹¹ olguların %84'ünde ilk panik atağının öncesindeki altı aylık sürede stresli bir yaşam olayının mevcut olduğu saptanmıştır. Araştırma sonuçları en yüksek oranlarda görülen yaşam olaylarının yakın bir kişinin ölümü (%17), işle ilgili sorunlar (%17), sevilen bir kişiden ayrılma (%14) olduğunu ortaya koymuştur.

Hastalığın gidişi ve prognoz

Süreğen bir hastalık olan panik bozukluğunun gidişi kişiden kişiye değişiklik gösterebilmektedir. İki yıllık bir izlemin sonuçları panik bozukluğunda iyi bir prognoza işaret ederken, uzun süreli izlem çalışmalarından elde edilen sonuçlar çok da yüz güldürücü değildir.^{19,27,28} 4-6 yıllık tedavi sonrası izlem çalışmasında, olguların %30'unun iyileştiği, %40-50'sinin belirtileri tam kaybolmadan düzeldiği, %20-30'unun belirtilerinin aynı kaldığı ya da daha kötüleştiği görülmüştür.^{29,30}

Genel Tıbbi Durumlar ve Panik Atakları

Panik belirtileriyle ilişkili tıbbi durumlar arasında hipertiroidizm, hipotiroidizm, hiperkalsemi, hipokalsemi, feokromositoma, vestibular işlev bozukluğu (Ménière hastalığı), aritmi ve supraventriküler taşikardi gibi kardiyovasküler hastalıklar, epileptik nöbetler yer alır. Bu durumların çoğunda, genel tıbbi durum ile panik bozukluğu arasında açık bir nedensel bağlantı kurulamamıştır. Mitral valv prolapsusu ile panik bozukluğunun birlikte görülmesinde bir artmadan söz edilse de, mitral valv prolapsusunun bir panik bozukluğu hastasında bulunması tesadüfi kabul edilir ve tedavi planında herhangi bir değişiklik oluşturmaz .

Tablo 5: Panik ataklarının görüldüğü genel tıbbi durumlar

- Kesilme sendromu (alkol, benzodiazepin, barbitürat)
- Entoksikasyon (alkol, benzodiazepin, amfetamin, kafein, kokain)
- Endokrin hastalıklar
 - Hipertiroidi
 - Hipoglisemi
 - Feokromositoma
 - Hipoparatiroidi
 - Cushing hastalığı
- Kalp hastalıkları
 - Paroksizmal supraventriküler taşikardi
 - Anjina pectoris
 - Mitral valv prolapsusu
- Göğüs hastalıkları
 - Bronşiyal astma
 - Pulmoner emboli
 - Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Nörolojik hastalıklar
 - Geçici iskemik atak
 - Parsiyel kompleks nöbetler
 - Migren
- Menapoz
- Anemi

Barbiturat gibi maddelerden yoksunluk, kafein, kokain ve amfetamin gibi maddelere bağlı entoksikasyon durumlarında panik atakları görülebilir. Panik ataklarının fiziksel bir etken tarafından başlatıldığı ve sürdürüldüğü durumlarda panik bozukluğu tanısı konulmamalıdır.

Panik ataklarının görüldüğü genel tıbbi durumların listesi, Tablo 5'de verilmiştir.

Eşlik Eden Psikopatoloji

Panik bozukluğu sıklıkla diğer anksiyete bozuklukları ve depresyonla birlikte bulunur. Panik bozukluğu hastalarının %35-91'inde major depresif epizod görülmektedir.^{31,32} Panik bozukluğu ve depresyonun birlikte görüldüğü hastaların 1/3'ünde depresyonun panik bozukluğundan önce başladığı, 2/3'ünde depresyonun panik bozukluğu ile birlikte ya da ondan sonra başladığı bildirilmiştir.³³ Özellikle hastalığın uzun süre devam ettiği, şiddetli panik ataklarının görüldüğü ya da ileri derecede agorafobik kaçınmanın geliştiği hastalarda ortaya çıkan çaresizlik durumu, zamanla yerini ümitsizliğe ve depresif belirtilere bırakabilmektedir.

Panik bozukluğu hastaları, bedensel duyumlarına yönelik artmış bir dikkat gösterirler ve bedensel değişikliklere aşırı duyarlıdır. Bu hastalarda, fiziksel hastalık olduğu inancı ve bedensel uğraşlar, daha sık olarak atakların olduğu dönemle sınırlıdır. Panik bozukluğu hastalarında, bu tür özelliklerinin dışında, %20 gibi düşük olmayan oranlarda, ciddi bir hastalığı olduğu korkusunun ve bu yöndeki inancı tıbbi olarak onaylatma eğiliminin süreklilik gösterdiği hipokondriyazis görülür.³ Hipokondriyak korkular, en sık kardiyak ya da nörolojik bir hastalık geçirmekle ilgili olarak ortaya çıkmaktadır.

Alkol kötüye kullanımı, panik bozukluğu hastaları için ciddi bir risk etkenidir. Panik bozukluğu hastaları başlangıçta beklenti anksiyetelerini azaltmak için alkol içmeye başlamakta, ancak zamanla alkolizm bir komplikasyon olarak ortaya çıkabilmektedir. İki çalışmada, panik bozukluğu hastalarında alkolizm görülme oranı %17 bulunmuştur.^{25,34} Öte yandan, panik bozukluğunun alkolikler arasındaki sıklığının, toplum içindeki görülme sıklığı ile karşılaştırıldığında, yüksek olduğu görülür.^{35,36} Kimi yazarlara göre, alkol kullanımı ve tekrarlayan alkol çekilmeleri, sempatik sinir sisteminin merkezi kontrolü üzerine bir etkiyle panik bozukluğunun başlamasına yol açabilmektedir.³⁷

Panik bozukluğu hastalarında önemli bir diğer risk etkeni, intihar düşünceleri ve girişimleridir. Bir çalışmada,³⁸ panik bozukluğu hastalarının %42'sinin yaşamlarının bir döneminde intihar girişiminde bulunduğu bildirilmiştir. Panik bozukluğu hastalarında intihar girişimlerinin sıklıkla, eşlik eden psikopatoloji, özellikle de major depresif bozukluk ve alkol/madde kötüye kullanımı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Bilişsel-Davranışçı Tedavi

Panik bozukluğu hastalarında kullanılan bilişsel-davranışçı tedavi, gevşeme eğitimi, bilişsel yeniden yapılandır-

ma ve alıştırma (exposure) gibi çeşitli tedavi tekniklerini içerir.³⁹ Bu tedavi yöntemi, panik ataklarının bedensel duyumların felaketleştirerek yorumlanmasından kaynaklandığını varsayan bilişsel model ve hiperventilasyonun atakların oluşumunda rol oynadığı görüşü birlikte ele alınarak geliştirilmiştir.

Panik bozukluğunun bilişsel-davranışçı tedavisinin ilk aşamasını, fizyolojik uyarılma belirtilerinin ortadan kaldırılmasının hedeflendiği solunum egzersizleri ve aşamalı kas gevşetme tekniklerini içeren gevşeme eğitimi oluşturur. Araştırmalar, panik ataklarından yakınan kişilerin %50-80'inde, hiperventilasyonun atakların oluşumunda yer aldığını ortaya koymaktadır.⁴⁰ Solunum egzersizleriyle, karın solunumunun yavaş ve ritmik bir tarzda öne çıkartılarak hiperventilasyon belirtilerinin ortadan kaldırılması hedeflenir. Hastalara hiperventilasyonun fizyolojik temeli açıklandıktan sonra, oturum sırasında hızlı soluk alıp vermenin etkilerinin gösterildiği bir çalışma yaptırılır. Ardından da, dakikada 8-10 kez kontrollü olarak soluk alıp verme öğretilir ve hastalardan stres verici durumlarda bu tekniği uygulamaları istenir.

Panik bozukluğu hastalarında panik atakları dışında beklenti anksiyetesi görülmekte, ayrıca yaygın anksiyete belirtileri de eşlik edebilmektedir. Belirli kas gruplarını sistematik bir tarzda kasarak ve gevşeterek yapılan "aşamalı kas gevşetme" uygulamasıyla, anksiyete belirtilerinin ortadan kaldırılması hedeflenir.

Fizyolojik belirtilerin giderilmesine yönelik olarak uygulanan tekniklerin yanında, bilişsel-davranışçı tedavi, panik ataklarının yinelenmesini, beklenti anksiyetesi ve kaçınmanın sürmesini sağladığına inanılan bilişsel süreçlere yönelir. Panik bozukluğunun bilişsel-davranışçı tedavisinin temelini, işlevsel olmayan, olumsuz inanç ve bilişlere yönelik olan "bilişsel yeniden yapılandırma" oluşturur. Hastalara, tehlikeli olayların olma olasılığını abartılı bir düzeyde görme ya da en kötü sonucun olduğunu hayal etme gibi, anksiyete yanıtlarıyla ilişkili çekirdek bilişlerini farketmeleri ve ortaya çıkartmaları öğretilir. Bilişsel yeniden yapılandırma, ayrıca, normal bedensel duyumların korkutucu, tehlikeli ya da öldürücü olduğu şeklindeki bilişsel yanlış değerlendirmeleri hedef alır. Bu süreçte, hastaların anksiyete, kaçınma davranışı ve panik ataklarıyla ilişkili çarpık, işlevsel olmayan düşüncelerini, şemalarını ve inançlarını tanımaları ve değiştirmeleri sağlanır.

Panik bozukluğunun bilişsel-davranışçı tedavisinde kullanılan bir diğer teknik alıştırmadır. Panik bozukluğunda anksiyete ve kaçınma davranışlarını ortadan kaldırmak için, iç uyaranlara alıştırma (interoceptive exposure) ve gerçek yaşamda alıştırma (in vivo exposure) uygulanmaktadır. İç uyaranlara alıştırma, korkutucu ve tehlikeli olarak yanlış yorumlanan fiziksel duyumlarla ilişkili anksiyeteyi ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır. Hastalar, panik atakları sırasında yaşanan benzer fiziksel duyumlar ortaya çıkartacakları çalışmalara alınır. Ardından da, hastalardan, alıştırma çalışması sırasında ortaya çıkan yanlış değerlendirmelerinin düzeltilmesine yönelik bilişsel yeniden yapılandırmayı kullanmala-

rı istenir. Korkulan duyumlara yineleyen alıştırmalar yoluyla, anksiyete ve kaçınma davranışlarının ortadan kaldırılması hedeflenir.

Gerçek yaşamda alıştırma, kaçınılan etkinlikler ve durumlara yönelik olarak yapılır ve panik bozukluğu hastalarında agorafobik kaçınma davranışının tedavisinde etkilidir. Bu tedavi uygulaması sırasında, öncelikle kaçınılan durumlar açığa çıkartılmakta ve belirli bir sıralama içinde üzerine gidilecek hedefler hasta ile birlikte saptanmaktadır. Hastanın belirlenen hedefler doğrultusunda, kaçındığı durumların sistemli bir biçimde üstüne gitmesi tedavi programının özünü oluşturur. Tedavi programı, korku duyulan uyaranlara alışkanlık (habituation) gelişinceye kadar, aşamalı olarak sürdürülür.

İlaç Tedavisi

Birçok panik bozukluğu hastası için, seçici serotonin gerilim inhibitörleri (SSGİ) ya da serotonin noradrenalin gerilim inhibitörleri (SNGİ) en iyi farmakoterapi tercihleri olsa da, en fazla kanıtın elde edildiği ve daha sıklıkla ilk seçenek olarak kabul edilen ilaç grubu SSGİ'lerdir.

Seçici serotonin gerilim inhibitörleri

SSGİ'ler panik bozukluğunun akut ve uzun süreli tedavisinde etkin bulunmuştur. Erken döneme ait bir meta-analiz çalışmasında, panik bozukluğunda SSGİ'lerle iyileşmenin etki büyüklüğü, alprazolam ya da imipraminden daha büyük bulunmuştur.⁴¹ Daha sonraki yıllarda yapılan meta-analiz çalışmalarından ise, farklı sonuçlar alınmıştır: Bir meta-analiz çalışması,⁴² panik bozukluğunun akut tedavisinde SSGİ'ler ile trisiklik antidepresanlar (TSA) arasında etki büyüklüğü ve tedaviyi terk etme oranları arasında fark bulunmamıştır. Bir diğer meta-analiz çalışmasında,⁴³ panik bozukluğunda SSGİ'ler ile TSA'ların etkileri birbirine yakın bulunmuş, ancak SSGİ kullananlarda TSA kullananlara göre tedaviyi terk etme oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir (%18 ve %31).

SSGİ'lerin panik bozukluğu tedavisindeki etkinliği çift-kör plasebo kontrollü ve karşılaştırmalı çalışmalarda gösterilmiştir. Paroksetin çift-kör plasebo kontrollü akut tedavi çalışmalarında,^{44,45,46} çift-kör plasebo kontrollü klomipramin ile karşılaştırmalı akut tedavi^{47,48} ve uzun süreli tedavi⁴⁹ çalışmalarında ve reboksetin ile karşılaştırmalı bir çalışmada⁵⁰ etkin bulunmuştur.

Sertralin çift-kör plasebo kontrollü akut tedavi⁵¹⁻⁵³ ve uzun süreli tedavi⁵⁴ çalışmalarında ve paroksetin ile çift-kör karşılaştırmalı bir çalışmada⁵⁵ etkin bulunmuştur.

Fluvoksamin çift-kör plasebo kontrollü akut tedavi çalışmalarında⁵⁶⁻⁵⁸ ve çift-kör plasebo kontrollü imipramin ile karşılaştırmalı bir çalışmada⁵⁹ etkili bulunurken, biri imipramin ile karşılaştırmalı çift-kör plasebo kontrollü iki çalışmada^{60,61} etkili bulunmamıştır.

Fluoksetin çift-kör plasebo kontrollü akut tedavi^{62,63} ve uzun süreli tedavi⁶⁴ çalışmalarında ve çift-kör desipramin ile karşılaştırmalı bir çalışmada⁶⁵ etkili bulunmuştur.

Sitalopram çift-kör plasebo kontrollü klomipramin ile karşılaştırmalı bir çalışmada,⁶⁶ çift-kör plasebo kontrollü klomipramin ile karşılaştırmalı iki uzun süreli tedavi

çalışmasında,^{67,68} essitalopram ise çift-kör plasebo kontrollü sitalopram ile karşılaştırmalı bir çalışmada⁶⁹ etkili bulunmuştur.

SSGİ'lerin ani kesilmesi pareztesi, miyalji, tremor, görme bozuklukları, bulantı, diyare, anksiyete, iritabilite, terleme, ateş basması, uykusuzluk, yorgunluk, baş dönmesi, baş ağrısı gibi belirtilerin görüldüğü kesilme sendromuna neden olur. Uzun yarılanma ömrü olan fluoksetinle ise kesilme sendromunun ortaya çıkması beklenmez. SSGİ kesilme sendromu tipik olarak 24 saat içinde başlar, kesilmeden yaklaşık 5 gün sonra en yüksek düzeyine ulaşır ve genellikle 2 hafta içinde de kaybolur. SSGİ'lerin en azından 7-10 gün ya da klinik koşullar izin veriyorsa daha uzun bir sürede doz azaltılarak kesilmesi, SSGİ kesilme sendromu riskini azaltacaktır.⁷⁰

Serotonin norepinefrin gerilim inhibitörleri

Venlafaksin, panik bozukluğu hastalarında yapılan çift-kör plasebo kontrollü akut tedavi çalışmalarında^{71,72,73} ve çift-kör plasebo kontrollü paroksetin ile karşılaştırmalı çalışmalarda^{74,75} etkili bulunmuştur. Aynı gruptan olan ve etki mekanizması venlafaksine benzediği için etkili olması beklenen duloksetinin panik bozukluğunda kullanımını konusunda ise, sistemli bir veri henüz mevcut değildir.

SNGİ'lerin ani kesilmesi, SSGİ'lerdekine benzer baş dönmesi, baş ağrısı ve bulantının görüldüğü bir kesilme sendromuna neden olabileceği için, SNGİ'ler en azından 7-10 gün ya da klinik koşullar izin veriyorsa daha uzun bir sürede doz azaltılarak kesilmelidir⁷⁰

Trisiklik antidepresanlar

Panik bozukluğu hastalarında ilk kullanılan antidepresanlar olan trisiklik antidepresanlar (TSA), uzun yıllar ilk seçenek ilaçlar olarak kabul edilmiştir. TSA'lardan özellikle de imipramin ve klomipraminin panik bozukluğunda etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. İmipramin çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda,^{76,77} çift-kör plasebo kontrollü buspiron⁷⁸ ve alprazolam^{79,80} ile karşılaştırmalı çalışmalarda; klomipramin çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda^{81,82} ve çift-kör plasebo kontrollü imipramin,⁸³ paroksetin⁴⁷ ve sitalopram⁶⁶ ile karşılaştırmalı çalışmalarda etkili bulunmuştur. TSA'ların panik bozukluğu hastalarında etkili olduğu gösterilmiş olsa da, antikolinergik ve kardiyovasküler yan etkileri hastaların tedaviye uyumunu olumsuz etkilemektedir.

Benzodiazepinler

Yüksek potanslı benzodiazepinlerin panik belirtilerini hızla düşürmede etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, benzodiazepinlerin uzun süreli kullanıldığı durumlarda ortaya çıkan bağımlılık riski ve ilaç kesilmesinde yaşanan sorunlar, bu ilaçlar kullanılırken göz önüne alınmalıdır. Panik bozukluğu hastalarında en fazla araştırılmış benzodiazepin olan alprazolam, çeşitli çalışmalarda plaseboya üstün, en az karşılaştırma ilacı kadar da etkili bulunmuştur.^{79,80,84-86}

Panik bozukluğu hastalarında klonazepam çeşitli çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda⁸⁷⁻⁸⁹ ve çift-kör plasebo kontrollü alprazolam ile karşılaştırmalı bir çalışmada⁹⁰ etkili bulunurken, lorazepam iki çalışmada^{91,92} alprazolam ile eşit etkide bulunmuştur.

Diğer İlaçlar

Geri dönüşümlü monoamin oksidaz inhibitörü (RIMA) olan moklobemid, karşılaştırma çalışmalarından birinde fluoksetin,⁹³ diğerinde ise klomipramin⁹⁴ ile eşit etkide bulunurken, aynı ilacın çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.⁹⁵

Mirtazapin, çift-kör plasebo kontrollü fluoksetin ile karşılaştırmalı küçük örneklemli bir çalışmada etkili bulunmuştur.⁹⁶ Seçici noradrenalin gerilim inhibitörü olan reboksetin⁹⁷ ve hücre içi ikinci haberci öncülü olan inositol⁹⁸ panik bozukluğu hastalarında yapılan çift-kör plasebo kontrollü küçük örneklemli çalışmalarda etkili bulunmuştur.

Uzun süreli tedavi

Uzun süreli tedavi sonuçlarının değerlendirildiği çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda, 52 haftaya kadar sürdürülen SSGİ ya da klomipramin tedavisinde, tedavi yanıtının sürdüğü gösterilmiştir.^{99,100} Ayrıca, daha önce uygulanan akut tedaviye yanıt veren hastalarda yapılan plasebo-kontrollü nüksetme önleyici çalışmalar, etkin tedavide (fluoksetin, paroksetin, sertralin, imipramin) kalmanın, plaseboya geçildiği duruma göre, anlamlı bir yarar sağladığını ortaya koymuştur.¹⁰¹⁻¹⁰⁴

İlaçla tedavi için öneriler

Panik bozukluğunun ilaçla tedavisinde ilk iki seçenek SSGİ'ler ve SNGİ'lerdir. Daha sonraki seçenekler, ilaçların kanıt düzeyleri dikkate alınarak; TSA'lar (imipramin, klomipramin), benzodiazepinler (alprazolam, klonazepam, lorazepam, diazepam), mirtazapin, reboksetin ve inositol olarak sıralanabilir. Bilişsel-davranışçı tedavinin kullanıldığı hastalarda nüksetme oranları azalmakta, uzun süreli tedavi sonuçları tek başına ilaç tedavisinin kullanıldığı hastalara göre daha iyi olmaktadır.

Antidepresan tedavisine, ilaçların yan etkileri ve panik bozukluğu hastalarının bedensel duyumlarına aşırı duyarlılıkları da dikkate alınarak düşük dozda başlanır. Genel olarak 1 aydan önce tedavi yanıtının ortaya çıkmadığı kabul edilmektedir. Tedavi yanıtının yeterli olmadığı durumda doz yavaş ve kademeli olarak artırılır. Anlamlı düzeyde iyileşme 6-8. haftalarda ortaya çıkar; 1 yıla kadar giderek artabilir. Kullanılan ilacın etkili olup olmadığının değerlendirilebilmesi için tedavinin 10-12 haftaya kadar sürdürülmesi gerekir; bu süre içinde tedavi edici etki ortaya çıkmadıysa ilaç değişikliğine gidilir. 12 haftalık tedaviden yanıt alınır, uzun süreli tedaviye geçilir ve tedavi toplam 8-12 ay sürdürülür. İlacın kısa süreli kullanılması durumunda nüksetme riski artmaktadır. Tedavinin kesilme aşamasında, antidepresan ilaç, en az 3 aylık bir sürede, dozu kademeli olarak azaltılarak kesilir.^{105,106}

Tablo 6'da panik bozukluğunda ilaç tedavisi dozları verilmiştir.⁷⁰

Tablo 1: Panik bozukluğunda ilaç tedavisi dozları⁷⁰

İlaç	Başlangıç dozu	Olağan tedavi dozu
SSGİ'ler		
Essitalopram	5-10 mg/gün	10-20 mg/gün
Fluoksetin	5-10 mg/gün	20-40 mg/gün
Fluvoksamin	25-50 mg/gün	100-200 mg/gün
Sertralin	50 mg /gün	100-200 mg/gün
Paroksetin	10 mg/gün	20-40 mg/gün
Sitalopram	10 mg/gün	20-40 mg/gün
SNGİ'ler		
Duloksetin	20-30 mg/gün	60-120 mg/gün
Venlafaksin	37.5 mg/gün	150-225 mg/gün
TSA'lar	0.5-1 mg/gün	5-6 mg/gün
İmipramin	10 mg/gün	100-300 mg/gün
Klomipramin	10-25 mg/gün	50-150 mg/gün
Benzodiazepinler		
Alprazolam	0.75-1 mg/gün	2-4 mg/gün
Klonazepam	0.5-1 mg/gün	1-2 mg/gün
Lorezapam	1.5-2 mg/gün	4-8 mg/gün

SSGİ'ler: seçici serotonin gerilim inhibitörleri; SNGİ'ler: serotonin norepinefrin gerilim inhibitörleri; TSA'lar: trisiklik antidepresanlar

Hasta ve Aileye Bilgi ve Danışmanlık

Panik nöbetleri sırasında kalp atım sayısında artma, çarpıntı, göğüs ağrısı gibi yakınmalar nedeniyle kalp krizi geçiriyor olma korkusuna sıkça rastlanmaktadır. Bu tür hastalar, çarpıntılarının olması muhtemel bir kalp krizinin, soluk alma güçlüğüne soluksuz kalıp ölmenin bir habercisi olarak görüp, bedensel duyularını gerçekte olduğundan daha tehlikeli olarak algılayabilmektedirler. Panik bozukluğu tanısı konulan hastalara panik ataklarının ruhsal kaynaklı olduğu anlatılmalı ve psikiyatrik tedaviye uyumları sağlanmalıdır. Ailenin, tedaviye uyum açısından desteği ve tedavi sürecindeki işbirliği çok önemlidir.

Kaynaklar

1. Lepine JP, Pelissolo A. Epidemiology, comorbidity and genetics of panic disorder. In: Nutt DJ, Ballenger JC, Lepine JP; eds. *Panic Disorder: Clinical Diagnosis, Management and Mechanisms*. London: Martin Dunitz; 1999.
2. Ustun TB, Sartorius N. *Mental Illness in General Health Care: An International Study*. Chichester: Wiley; 1995.
3. Faravelli C, Paionni A. Panic disorder: clinical course, etiology and prognosis. In: Nutt DJ, Ballenger JC, Lepine JP; eds. *Panic Disorder: Clinical Diagnosis, Management and Mechanisms*. London: Martin Dunitz; 1999.
4. Reich J, Noyes R, Troughton E. Dependent personality associated with phobic avoidance in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 323-326.
5. Rapee RM, Murrell E. Predictors of agoraphobic avoidance. *J Anxiety Disord* 1988; 2: 203-217.
6. Myers JK, Weissman MM, Tischler GL, et al. Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities: 1980-1982. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 959-967.
7. Thyer BA, Parrish RT, Crutis GC, et al. Ages of onset of DSM-III anxiety disorders. *Comp Psychiatry* 1985; 26: 113-122.
8. Marks IM. Agoraphobic syndrome (phobic anxiety state). *Arch Gen Psychiatry* 1970; 23: 538-553.
9. Rachman S, Levitt K. Panics and their consequences. *Behav Res Ther* 1985; 23: 585-600.
10. Barlow DH. *Anxiety and Its Disorders: The Nature and Treatment of Anxiety and Panic*. New York: Guilford Press; 1988.
11. Tükel R. Panik bozukluklarında gelişim, klinik seyir ve panik atakları ile agorafobi ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1992; 3: 18-29.
12. Craske MG, Tsao JC. Assessment and treatment of nocturnal panic attacks. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 173-184.
13. Craske MG, Barlow DH. Nocturnal panic. *J Nerv Ment Dis* 1989; 177: 160-167.
14. Hauri PJ, Friedman M, Ravaris CL. Sleep in patients with spontaneous panic attacks. *Sleep* 1989; 12: 323-337.
15. Briggs AC, Stretch DD, Brandon S. Subtyping of panic disorder by symptom profile. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 201-209.
16. Biber B, Alkin T. Panic disorder subtypes: differential responses to CO₂ challenge. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 739-744.
17. Amerikan Psikiyatri Birliği. *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV)*. Köroğlu E (çev.). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1994.
18. Raskin M, Peeke HV, Dickman W, Pinsker H. Panic and generalized anxiety disorders: developmental antecedents and presipitants. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 587-589.
19. Coryell W, Noyes R, Clancy J. Panic disorder and primary unipolar depression: a comparison of background and outcome. *J Affect Disord* 1983; 5: 311-317.
20. Thorpe GL, Burns LE. *The Agoraphobic Syndrome*. New York: Wiley; 1983.
21. Torgersen S. Childhood and family characteristics in panic and generalized anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 630-632.
22. Faravelli C, Webb T, Ambonetti A, et al. Prevalence of traumatic early life events in 31 agoraphobic patients with panic attacks. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1493-1494.
23. Tweed JL, Schoenbach VJ, George LK, Blazer DG. The effects of childhood parental death and divorce on six-month history of anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 823-828.
24. Faravelli C, Pallanti S, Frassine R, et al. Panic attacks with and without agoraphobia: a comparison. *Psychopathology* 1988; 21: 51-56.
25. Breier A, Charney DS, Heninger GR. The diagnostic validity of anxiety disorders and their relationship to depressive illness. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 787-797.
26. Uhde TW, Boulenger JP, Roy-Byrne PP, et al. Longitudinal course of panic disorder: clinical and biological considerations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1985; 9: 39-51.
27. Noyes R, Reich J, Christiansen J, et al. Outcome of panic disorder. Relationship to diagnostic subtypes and comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 809-818.
28. Faravelli C, Paterniti S, Scarpato MA. 5-year prospective, naturalistic follow-up study of panic disorder. *Compr Psychiatry* 1995; 36: 271-277.
29. Katschnig H, Amering M, Stolk JM, Ballenger JC. Predictors of quality of life in a long-term follow-up study of panic disorder patients after a clinical drug trial. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 149-155.
30. Roy-Byrne PP, Cowley DS. Course and outcome in panic disorder: a review of recent follow-up studies. *Anxiety* 1995; 1: 150-160.
31. Breier A, Charney DS, Heninger GR. Agoraphobia with panic attacks: development, diagnostic stability, and course of illness. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 1029-1036.
32. Stein MB, Tancer ME, Uhde TW. Major depression in patients with panic disorder: factors associated with course and recurrence. *J Affect Disord* 1990; 19: 287-296.
33. Lesser IM, Rubin RT, Rifkin A, et al. Secondary depression in panic disorder and agoraphobia. II. Dimensions of depression symptomatology and their response to treatment. *J Affect Disord* 1989; 16: 49-58.
34. Aronson T. Is panic disorder a distinct diagnostic entity. A critical review of the borders of a syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1987; 175: 584-594.
35. Leckman JF, Weissman MM, Merikangas KR, et al. Panic disorder and major depression: increased risk of depression, alcoholism, panic, and phobic disorders in families of depressed probands with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 1055-1060.
36. Noyes R, Crowe RR, Harris EL, et al. Relationship between panic disorder and agoraphobia: a family study. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 227-232.
37. Stockwell T, Smail P, Hodgson R. Alcohol dependence and phobic anxiety states: II. a retrospective study. *Br J Psychiatry* 1984; 144: 58-63.
38. Lepine JP, Chignon JM, Teherani M. Suicide attempts in patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 144-149.
39. Falsetti SA, Combs-Lane A, Davis JL. Cognitive Behavioral Treatment of Anxiety Disorders. In: Nutt D, Ballenger J; eds. *Anxiety Disorders*. Massachusetts: Blackwell; 2003: 425-444.
40. Garssen B, van Veenendaal W, Bloemink R. Agoraphobia and the hyperventilation syndrome. *Behav Res Ther* 1983; 21: 643-649.
41. Boyer W. Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 45-49.
42. Otto MW, Tuby KS, Gould RA, et al. An effect-size analysis of the relative efficacy and tolerability of serotonin selective reuptake

- inhibitors for panic disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1989-1992.
43. Bakker A, van Balkom AJ, Spinhoven P. SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 163-167.
 44. Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K, et al. Paroxetine in the treatment of panic disorder. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 374-379.
 45. Ballenger JC, Wheadon DE, Steiner M, et al. Double-blind, fixed-dose, placebo-controlled study of paroxetine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 36-42.
 46. Sheehan DV, Burnham DB, Iyengar MK, et al. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 34-40.
 47. Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G, Judge R. A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 145-152.
 48. Bakker A, van Dyck R, Spinhoven P, van Balkom AJ. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 831-838.
 49. Lecrubier Y, Judge R. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 153-160.
 50. Bertani A, Perna G, Migliarese G, et al. Comparison of the treatment with paroxetine and reboxetine in panic disorder: a randomized, single-blind study. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 206-210.
 51. Lønborg PD, Wolkow R, Smith WT, et al. Sertraline in the treatment of panic disorder. A multi-site, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose investigation. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 54-60.
 52. Pohl RB, Wolkow RM, Clary CM. Sertraline in the treatment of panic disorder: a double-blind multicenter trial. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1189-1195.
 53. Pollack MH, Otto MW, Worthington JJ, et al. Sertraline in the treatment of panic disorder: a flexible-dose multicenter trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1010-1016.
 54. Rapaport MH, Wolkow R, Rubin A, et al. Sertraline treatment of panic disorder: results of a long-term study. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 289-298.
 55. Bandelow B, Behnke K, Lenoir S, et al. Sertraline versus paroxetine in the treatment of panic disorder: an acute, double-blind noninferiority comparison. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 405-413.
 56. Den Boer JA, Westenberg HG. Serotonin function in panic disorder: a double blind placebo controlled study with fluvoxamine and ritanserin. *Psychopharmacology (Berl)* 1990; 102: 85-94.
 57. Black DW, Wesner R, Bowers W, Gabel J. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 44-50.
 58. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hipsley PA. Effect of fluvoxamine on panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 321-326.
 59. Bakish D, Hooper CL, Filteau MJ, et al. A double-blind placebo-controlled trial comparing fluvoxamine and imipramine in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 135-141.
 60. Nair NP, Bakish D, Saxena B, et al. Comparison of fluvoxamine, imipramine, and placebo in the treatment of outpatients with panic disorder. *Anxiety* 1996; 2: 192-198.
 61. Sandmann J, Lorch B, Bandelow B, et al. Fluvoxamine or placebo in the treatment of panic disorder and relationship to blood concentrations of fluvoxamine. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: 117-121.
 62. Michelson D, Lydiard RB, Pollack MH, et al. Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder: evidence from a randomized controlled trial of fluoxetine and placebo. The Fluoxetine Panic Disorder Study Group. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1570-1577.
 63. Michelson D, Allgulander C, Dantendorfer K, et al. Efficacy of usual antidepressant dosing regimens of fluoxetine in panic disorder: randomised, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 514-518.
 64. Michelson D, Pollack M, Lydiard RB, et al. Continuing treatment of panic disorder after acute response: randomised, placebo-controlled trial with fluoxetine. The Fluoxetine Panic Disorder Study Group. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 213-218.
 65. Bystritsky A, Rosen RM, Murphy KJ, et al. Double-blind pilot trial of desipramine versus fluoxetine in panic patients. *Anxiety* 1994-95; 1: 287-290.
 66. Wade AG, Lepola U, Koponen HJ, et al. The effect of citalopram in panic disorder. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 549-553.
 67. Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV, et al. A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 528-534.
 68. Leinonen E, Lepola U, Koponen H, et al. Citalopram controls phobic symptoms in patients with panic disorder: randomized controlled trial. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25: 24-32.
 69. Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 1322-1327.
 70. American Psychiatric Association. Work Group on Panic Disorder. Practice Guideline For the Treatment of Patients With Panic Disorder. Second Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2009.
 71. Pollack MH, Worthington JJ 3rd, Otto MW, et al. Venlafaxine for panic disorder: results from a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 667-670.
 72. Bradwejn J, Ahokas A, Stein DJ, et al. Venlafaxine extended-release capsules in panic disorder: flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 352-359.
 73. Liebowitz MR, Asnis G, Mangano R, Tzannis E. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group, flexible-dose study of venlafaxine extended release capsules in adult outpatients with panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 550-561.
 74. Pollack MH, Lepola U, Koponen H, et al. A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Depress Anxiety* 2007; 24: 1-14.
 75. Pollack M, Mangano R, Entsuah R, Tzannis E, Simon NM, Zhang Y. A randomized controlled trial of venlafaxine ER and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 194: 233-242.
 76. Zitrin CM, Klein DF, Woerner MG. Treatment of agoraphobia with group exposure in vivo and imipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 63-72.
 77. Zitrin CM, Klein DF, Woerner MG, Ross DC. Treatment of phobias. I. Comparison of imipramine hydrochloride and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 125-138.
 78. Sheehan DV, Raj AB, Sheehan KH, Soto S. Is buspirone effective for panic disorder? *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 3-11.
 79. Uhlenhuth EH, Matuzas W, Glass RM, Easton C. Response of panic disorder to fixed doses of alprazolam or imipramine. *J Affect Disord* 1989; 17: 261-270.
 80. CNCPs. Drug treatment of panic disorder. Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo. Cross-National Collaborative Panic Study, Second Phase Investigators. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 191-202.
 81. Johnston DG, Troyer IE, Whitsett SF. Clomipramine treatment of agoraphobic women. An eight-week controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 453-459.
 82. Bandelow B, Broocks A, Pekrun G, et al. The use of the Panic and Agoraphobia Scale (P & A) in a controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry* 2000 33:174-181.
 83. Modigh K, Westberg P, Eriksson E. Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 251-261.

84. Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL Jr, et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 413-422.
85. Andersch S, Rosenberg NK, Kullingsjo H, et al. Efficacy and safety of alprazolam, imipramine and placebo in treating panic disorder. A Scandinavian multicenter study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1991; 365: 18-27.
86. Lydiard RB, Lesser IM, Ballenger JC, et al. A fixed-dose study of alprazolam 2 mg, alprazolam 6 mg, and placebo in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 96-103.
87. Beauclair L, Fontaine R, Annable L, et al. Clonazepam in the treatment of panic disorder. A double-blind, placebo-controlled trial investigating the correlation between clonazepam concentrations in plasma and clinical response. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 111-118.
88. Rosenbaum J, Moroz G, Bowden CL. Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: A dose-response study of efficacy and side effects, safety and discontinuance. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 390-400.
89. Moroz G, Rosenbaum JF. Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 604-612.
90. Tesar GE, Rosenbaum JF, Pollack MH, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 69-76.
91. Charney DS, Woods S. Benzodiazepine treatment of panic disorder: A comparison of alprazolam and lorazepam. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 418-423.
92. Schweizer E, Pohl R, Balon R, et al. alprazolam in the treatment of panic disorder. *Pharmacopsychiatry*. 1990; 23: 90-93.
93. Tiller JW, Bouwer C, Behnke K. Moclobemide and fluoxetine for panic disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249 (Suppl. 1): S7-10.
94. Kruger MB, Dahl AA. The efficacy and safety of moclobemide compared to clomipramine in the treatment of panic disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249 (Suppl. 1): S19-24.
95. Loerch B, Graf-Morgenstern M, Hautzinger M, et al. Randomised placebo-controlled trial of moclobemide, cognitive-behavioural therapy and their combination in panic disorder with agoraphobia. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 205-212.
96. Ribeiro L, Busnello JV, Kauer-Sant'Anna M, et al. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34: 1303-1307.
97. Versiani M, Cassano G, Perugi G, et al. Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 31-37.
98. Benjamin J, Levine J, Fux M, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of inositol treatment for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1084-1086.
99. Lecrubier Y, Judge R. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 153-160.
100. Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV, et al. A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 528-534.
101. Mavissakalian MR, Perel JM. Long-term maintenance and discontinuation of imipramine therapy in panic disorder with agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 821-827.
102. Michelson D, Pollack M, Lydiard RB, et al. Continuing treatment of panic disorder after acute response: randomised, placebo-controlled trial with fluoxetine. The Fluoxetine Panic Disorder Study Group. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 213-218.
103. Rapaport MH, Wolkow R, Rubin A, et al. Sertraline treatment of panic disorder: results of a long-term study. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 289-298.
104. Dannon PN, Lowengrub K, Iancu I, Kotler M. Paroxetine in panic disorder: clinical management and long-term follow-up. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 191-198.
105. American Psychiatric Association. Work Group on Panic Disorder. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Panic Disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (Suppl. 5): 1-34.
106. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. *Can J Psychiatry* 2006; 51 (8 Suppl. 2): 9S-91S.