

Panik-Agorafobi Spektrumu Kavramı

Dr. Elif ONUR¹, Dr. Tunç ALKIN², Dr. E. Serap MONKUL^{3,4}, Dr. Hüray FİDANER²

ÖZET

Var olan tanı sistemleriyle ruhsal bozuklukların nesnel, güvenilir ve geçerli bir biçimde sınıflandırılması büyük ölçüde sağlanmıştır. Bu tanı sistemleri, ruhsal bozukluklara bölümsel (kategorik) ya da ikiye ayırıcı (dichotomous) bir yaklaşım göstermektedirler. Katı biçimde belirlenmiş tanı ölçütleri ile yüksek eşanlık oranları oluşmaktadır. Dahası, bu tanı sistemlerinin hastalıkların eşik altı durumlarını, atipik bulguları ve belirtileri, çekirdek belirtilerle ilişkili olan bazı kişilik hatlarını ve davranış özelliklerini saptamada yetersiz kaldığı bildirilmektedir. Bu eşikaltı belirtiler yeti yitimi yaratmaları ve yaşam kalitesini bozmaları açısından anlamlıdır. Bu kısıtlılıklar, bozukluklara boyutsal ya da spektral yaklaşım kavramının çıkış noktasını oluşturmuştur. Panik bozukluğu alanında yapılan çalışmalar hastalığın klinik görünümünde çeşitlilik olduğunu göstermektedir. Çeşitlilik sorunlarını aşmak için panik-agorafobi spektrumu kavramı tanımlanmıştır. Panik-agorafobi spektrumu kavramı, DSM-IV ve ICD-10 tanı ölçütlerinin yanı sıra bunlarla ilişkili olabilecek atipik ya da eşikaltı panik belirtilerini de içermektedir. Böylece panik ve agorafobi belirti sınırları geniş tutulmuştur. Panik-agorafobi spektrumu klinik belirtileri sekiz alt alanda ele almaktadır: 1) ayrılma duyarlılığı, 2) panik-benzeri belirtiler, 3) stres duyarlılığı, 4) madde ve ilaç duyarlılığı, 5) endişeli beklenti, 6) agorafobi, 7) hastalık fobisi ve hipokondriyazis, 8) güvence arama.

Bu yazıda, panik bozukluğu ve agorafobi için panik-agorafobi spektrumu kavramı, söz konusu alt alanlara ve bunların değerlendirilmesine odaklanarak gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Panik atağı, panik bozukluğu, agorafobi, anksiyete

SUMMARY: Panic-Agoraphobic Spectrum

Current diagnostic classification systems have provided reliable, objective and valid diagnoses of mental disorders. They present both categorical and dichotomous approaches to mental disorders. However, rigid usage of diagnostic criteria may cause high comorbidity rates. Moreover, these classification systems fail to identify subthreshold conditions, atypical signs and symptoms, and personality traits associated with the core symptoms of a given mental disorder. These subclinical manifestations are clinically meaningful in terms of disability and effects on quality of life. For these reasons, many researchers have begun to develop dimensional or spectral approaches for a number of mental disorders. Studies on panic disorder with or without agoraphobia have revealed a substantial clinical heterogeneity. The panic-agoraphobic spectrum concept was defined to overcome these difficulties. This concept includes DSM-IV and ICD-10 diagnostic criteria together with atypical and subthreshold symptoms of panic disorder, and constitutes a broader band of panic and agoraphobia symptoms. The panic-agoraphobic spectrum incorporates eight domains of clinical features: 1) separation sensitivity, 2) panic-like symptoms, 3) stress sensitivity, 4) medication and substance sensitivity, 5) anxious expectation, 6) agoraphobia, 7) illness phobia and hypochondriasis, 8) reassurance orientation. In this article, we reviewed the spectrum conceptualization of panic disorder and agoraphobia, particularly focusing on the domains of the panic-agoraphobic spectrum and their assessment.

Key Words: Panic attacks, panic disorder, agoraphobia, anxiety

¹Uzm., ²Prof., ³Araş. Gör., Dokuz Eylül Ü Tıp Fak., Psikiyatri AD., İzmir.

⁴Araş. Gör., Department of Psychiatry, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, South Texas Veterans Health Care System, Audie L. Murphy Division, San Antonio, Texas, A.B.D.

DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ve ICD (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) gibi kategorik sınıflandırma sistemlerinin gelişim sürecinde, ruhsal hastalıklar belirti kümeleri ile tanımlanmıştır (APA 1980, APA 1987, Amerikan Psikiyatri Birliği 1994, Dünya Sağlık Örgütü 1992). Panik bozukluğu için de tanı ölçütleri net olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, son yıllarda bu alanda yapılan çalışmalarda bozukluğun çeşitlilik gösteren bir klinik görünümü olduğu vurgulanmakta ve yüksek eşanlık oranları saptanmaktadır. Birçok çalışmada hastalığın klinik görünümünde başlangıç yaşı, cinsiyetler arası belirtileri, gidişi ve şiddeti gibi değişkenlerde farklılıklar olduğu bildirilmektedir (Goodwin ve ark. 2002).

Bu gözden geçirme yazısında panik-agorafobi spektrumu kavramının ortaya çıkış nedenleri üzerinde durularak, klinik belirtilerin incelendiği sekiz alt alan tanıtılmaya çalışılacaktır. Bu yazının hazırlanmasında 1966-2003 yılları arasında Medline Pubmed literatür veritabanı panik atağı, panik bozukluğu, agorafobi, panik-agorafobi spektrumu, anksiyete anahtar sözcükleri kullanılarak taranmıştır.

Panik bozukluğu tanımındaki sorunlar

Bozukluğun en temel ögesi olan panik ataklarının tanımlanmasında bile çeşitlilik vardır. DSM-IV'te panik bozukluğu tanısı için beklenmeyen bir panik atağının olması koşulu gereklidir (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994). Panik atağı tipleri "beklenmeyen, durumsal ve durumsal yatkınlık gösteren panik atağı" olarak tanımlanmıştır. Hastalığın kronikleşmesiyle birlikte beklenmedik panik ataklarının yerini durumsal panik atakları alabilmektedir (Barlow ve ark. 1994). Araştırmalarda panik atağı tipleri değerlendirilmeye çalışılırken, "spontan panik atağın tanımlanması", "panik ölçüm yöntemleri" ve "atak öncesi belirtilerin düzeyi" gibi alanlarda sorunlar yaşanmakta ve DSM-IV'te tanımlananın yanısıra klinik olmayan panik (nonclinical panic), korkusuz panik (non-fearful panic), uykuda görülen panik atağı gibi tanımlamalar da yer almaktadır. Klinik düzeyde olmayan panik ataklarının prevalansının oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (Den Boer 1997). Aynı şekilde, uykuda görülen panik atakları ile korkusuz panik ataklarının panik bozukluğunun değişik bir türü olup olmadığı

tartışılmaktadır (Craske ve ark. 2002, Fleet ve ark. 2000). Değişik panik türlerinin bulunması, DSM-IV'teki panik atağı tanımının yeniden ele alınmasını gerektirmektedir.

Panik bozukluğunda panik atağı sırasında yaşanan belirtilerle yapılan ayrımlar dışında da farklı klinik görünümler bildirilmiştir. Başlangıç yaşına göre panik hastalarında farklı gidiş şekli ve klinik belirtiler saptanabilmektedir. Bozukluğun başlangıç yaşının 15-25 ve 45-54 yaşları arasında iki kez tepe yapma eğilimi gösterdiği, ancak ergenlik ve çocukluk döneminde de olabileceği bildirilmiştir (Horwarth ve Weissman 2000, Essau ve ark. 1999, Eaton ve ark. 1994, Moreau ve Weissman 1992). Başlangıç yaşı erken olan panik bozukluğu olguları, geç başlangıçlı olanlara göre panik atağı sırasında daha fazla oranda depersonalizasyon belirtisi göstermektedir. Yine fobik bozukluklar ve madde kullanım bozuklukları erken başlangıçlı olgularda daha sık görülmektedir (Segui ve ark. 1999). Başlangıç yaşı ile ilgili olan olgularda ise hastalığın şiddeti ve aile yüklülüğü daha düşük olup, başta distimik bozukluk olmak üzere duygudurum bozuklukları daha fazla görülme eğilimindedir (Segui ve ark. 2000). Bu klinik farklılıklar temelinde "erken ve geç başlangıçlı panik bozukluğu alt tipleri" olduğu düşünülmektedir (Segui ve ark. 1999, Goodwin ve ark. 2002).

Panik bozukluğu belirtileri cinsiyetler arasında da farklılık sergileyebilmektedir. Bir çalışmada kadınlarda solunum sistemine ait belirtilerin daha çok saptandığı bildirilmiştir (Sheikh ve ark. 2002). Bozukluğun cinsiyete özgü yeti-yitimleri yarattığı, özellikle kadınlarda evliliğin daha fazla etkilendiği belirtilmiştir (Sachs ve ark. 2002). Cinsiyet temelinde saptanan klinik görünümdeki farklılıklar da sınıflandırma sistemlerinde iyi tanımlanmamıştır.

DSM-IV'te panik bozukluğunun öncü (prodromal) belirtilerine yer verilmemiştir. Hastalığın klinik görünümünü değerlendiren bazı çalışmalarda panik bozukluğu ölçütlerinin henüz tam karşılanmadığı, ama bazı belirtilerin bulunduğu bir öncü dönemden söz edilmektedir. Bu dönemde "değişik fobiler, depersonalizasyon, uyku bozuklukları, hipokondriyazis" gibi ruhsal belirtilerin yanı sıra, "nefes alma sorunları, atipik göğüs ağrıları, migren, görme bulanıklığı" gibi bazı bedensel belirtiler de görülebilmektedir. Panik bo-

zukluğu olgularının yarısından çoğunda yaygın anksiyete tablosunun önde gelen belirti olarak, tanı öncesinde 8-10 yıldır mevcut olduğu, buna karşılık aralıklı (sporadic) panik ataklarının iki yıl gibi görece kısa bir süredir bulunduğu bildirilmiştir (Eaton ve ark. 1998). Agorafobili panik bozukluğu hastalarında panik atağı öncesinde öncü olarak nitelendirilebilecek belirtilerin görülme oranı % 28 olarak bildirilmiştir (Garssen ve ark. 1996). Tanı sistemleri içinde hiçbir bozukluk için öncü belirtilere yer verilmemiştir.

Panik bozukluğunda eştanı

Panik bozukluğunun gidişi sırasında I. ve II. Eksen bozukluklarının sıklıkla tabloya eklendiği görülebilmektedir. Birinci basamakta ele alınan panik hastalarının % 70-80'inin en az bir ek psikiyatrik bozukluk tanısı daha aldığı bildirilmiştir (Starcevic ve ark. 1992, Roy Bryne ve ark. 1999). En sık bildirilen eştanı, majör depresyondur (Baldwin 1998, Roy Bryne ve ark. 2000). Panik bozukluğu ve anksiyete bozuklukları için eştanı oranları, yaygın anksiyete bozukluğu için % 23-35, özgül fobi için % 16-33, sosyal anksiyete bozukluğu için % 10-40, obsesif kompulsif bozukluk için % 8- 28 ve başka türlü adlandırılmayan anksiyete bozukluğu için % 7 olarak bildirilmiştir (Hoffart ve ark. 1994, Vasile ve ark. 1997, Apfeldorf 2000).

Panik bozukluğu hastalarında kişilik bozukluklarının varlığı da araştırılmış (Hoffart ve ark. 1994, Vasile ve ark. 1997) ve kişilik bozukluğu boyutuna varmayan, ama baskın oldukları gözlemlenen "bağımlı, kaçınan ve histriyonik kişilik özellikleri" tanımlanmıştır (Mavissakalian ve Hamann 1986). İlginç biçimde, ister ilaç tedavisi ister bilişsel davranışçı psikoterapi olsun, panik hastalarına uygulanan tedaviler bütün bu kişilik özelliklerini-özellikle bağımlı kişilik özelliklerini önemli ölçüde düzeltmektedir (Mavissakalian ve Hamann 1987, Starcevic ve Uhlenhuth 1996, Hofmann ve ark. 1998). Saptanan kişilik bozukluklarının klinik görünüşleri de bazı önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Perugi ve arkadaşlarının (1999) çalışmasında agorafobili panik bozukluğu ve sosyal fobisi olanlar arasında kaçınan kişilik bozukluğu ve kaçınan davranışlar karşılaştırıldığında, kaçınan kişilik bozukluğu tanısının beklendiği gibi sosyal fobide (% 70.4), agorafobili panik bozukluğundan (% 37.8) daha yüksek oranda bulunduğu saptanmış; ancak sos-

yal fobisi olanlarda "eleştirilme duyarlılığı" ve "kişiler arası ilişki gerektiren durumlarda kaçınma" daha yaygınken, panik bozukluğu olanlarda "alışılmamış durumlardan kaçınmanın" daha yaygın olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, özellikle panik bozukluğu-agorafobi bağlamında I. ve II. Eksenlerin kategorik ayrımında sorunlar olduğunu düşündürmektedir. En azından bozukluğun akut döneminde kişilik bozukluğu özelliklerinin, tablonun olağan bir parçası olduğu akılda tutulmalıdır. Dolayısıyla panik bozukluğu için, eşlik ettiği saptanan I. ve II. Eksen ruhsal bozuklukların boyutsal biçimde değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmüştür (Starcevic ve Uhlenhuth 1996).

Artmış eştanı oranları tam panik bozukluğu dışında kalan eşikaltı panik tablolarında da saptanmaktadır. Sınırlı belirtili panik atakları ile seyreden durumlar gibi sınıflandırma dışı durumlarda saptanan psikiyatrik eştanı oranları normallerden daha yüksektir. Sınırlı belirtili panik atakları, agorafobi ve depresyon gelişimi ile özkıyım girişimleri açısından, tam panik ataklarından geri kalmamaktadır (Katerndhal ve Reallini 1998). Panik bozukluğu hastalarında, şiddeti, türü ve sayısı ne olursa olsun I. ya da II. Eksen eştanısının görülmesi farmakolojik tedaviye yanıtı olumsuz yönde etkilemektedir (Slaap ve den Boer 2001). Etkili tedavi için eştanı durumlarının da ele alınması bir zorunluluktur. Ruhsal bozuklukların eştanı göstermesinin doğası ve nedenleri çok açık değildir. Bozukluklar arasında varolan keskin sınırların yapay bir eştanı oluşturduğu öne sürülmektedir (Hollander 1998). Özellikle I. ve II. Eksen tanıları arasındaki yapay sınırlar, tanımlanan bir sendromun çekirdek belirtileriyle ilişkili olabilecek diğer ruhsal bozuklukları, kişilik hatlarını (trait) ve davranış özelliklerini saptamakta yetersiz kalınmasına yol açabilmektedir.

Spektrum bozuklukları tanımlamasının gelişimi

Ruhsal bozuklukların tanımlanmasında altta yatan nedenler yerine, gözlenen belirtiler, davranışlar ve bulgulara dayanan tanısal sistemlerin gelişimi, yeni bir dönemi başlatmıştır. Bu kategorik tanı sistemleri ile yüksek derecede güvenilir tanı ölçütlerinin oluşması sağlanmıştır. Tanı ölçütlerinin araştırmalarda kullanılması ile araştırmaların kalitesi artarken klinik alanda iyi tanımlanan, doğru, yüksek derecede güvenilir tanımlara ulaşılmasını kolaylaştırmıştır (Bertelsen 1998,

Frances ve Egger 1998). Bu tanı sistemleri ile ruhsal bozuklukların sınırları çok net olarak çizilmekte ve böylelikle yanlış pozitif tanıların önlenmesi amaçlanmaktadır. Özellikle bilimsel araştırmalarda, olabildiğince homojen hasta grupları elde etmek ve bulguları tekrarlayabilmek açısından tanı ölçütlerinin kullanılması bir zorunluluktur.

Ancak klinik uygulamalarda DSM ve ICD kullanılarak hasta değerlendirmeleri yapıldığında yalnızca en belirgin olan belirtiler ele alınmakta, eğer belirtiler göze çarpmayan bir şiddette ise bunlar bir tanı ölçütü olarak dikkate alınmamaktadır. Böylece, söz konusu tanı sistemleri içinde I. Eksen bozukluklarının eşikaltı biçimleri önemsenmeyerek kapsamamaktadır. Israrlı ve erken başlangıçlı olan bu eşikaltı belirtiler tam olarak bir sendrom oluşturmaya da çeşitli uyum sorunlarına yol açabilmekte ve önemli psikopatolojilerin ortaya çıkması ile sonuçlanabilmektedir (Katerndhal ve Reallini 1998, Frank ve ark. 1998, Cassano ve ark. 1999a). Eşikaltı psikiyatrik bozuklukların birinci basamaktaki prevalansı üzerine yapılan bir çalışmada, bu bozuklukların ICD-10 ölçütlerine göre tam oluşmuş bozukluklardan neredeyse daha sık görüldüğü ve en az tam oluşmuş bozukluklar kadar günlük etkinlikleri sürdürme yetisini etkileyebildiği bildirilmiştir (Weiller ve ark. 1998). Bu bulgu, sınıflandırmalarda tanı için gereken eşik yüksek tutulduğunu göstermektedir. Bu durumda yanlış negatif tanımlar söz konusu olabilmektedir. Üstelik ruhsal bozuklukların hafif şekilleri (örneğin ölçütlerde tanımlanandan daha az sayıda belirti içerenleri) bazen belirgin derecede işlevsel bozulma oluşturmalarına rağmen "başka türlü adlandırılmayan" kategorisi içinde yer alarak ek tanısal sorunlar yaratabilmektedir. Sonuçta, kullanılan sınıflandırma sistemleri, ruhsal bozuklukların özgül biyolojik belirleyicilerinin veya genetik fenotiplerinin ayırt edilebilmesinde yetersiz kalabilmektedir (Hollander 1998, Frank ve ark 1998).

Spektrum bozukluğu tanımlamasının çıkış noktasını, kategorik tanı sistemlerinin kısıtlılıkları oluşturmaktadır. Spektrum yaklaşımının geniş bir bakış açısı sağladığı doğrudur. Geniş açının ne kadar geniş olması gerektiği konusunda görüş birliği yoktur. Örneğin, "duygudurum spektrumu bozukluğu" olarak tanımlanan durumun çok sayıda tıbbi (migren, fibromiyalji, katapleksi, irritabl barsak sendromu) ve ruhsal bozuklukla (majör depresyon, distimik bozukluk, bulimia nervoza,

yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, premenstrüel disforik bozukluk) ilişkisi mevcuttur (Hudson ve ark. 2003). Panik agorafobi spektrumu tanımı, duygudurum spektrumu tanımı ile karşılaştırıldığında oldukça dar tutulmuştur. Özetle, bugünkü tanımıyla panik agorafobi spektrum kavramı: 1. Ruhsal bozukluklarla ilişkili çekirdek, atipik ya da eştanı belirtilerini, 2. Çekirdek belirtiler ile ilişkili olan davranış kümelerini, 3. Mizaç veya kişilik özelliklerini içermektedir (Cassano ve ark. 1997), (Cassano ve ark. 1999a, Cassano 1998a). Panik agorafobi spektrumunun dayandığı literatür temeline biraz daha yakından bakarak spektrumla ilişkili alanların tanımlanmasında yarar vardır.

Panik bozukluğunda spektrum yaklaşımı

Panik agorafobi spektrumunun tanımlanmasıyla ilgili çalışmalar anksiyete ve duygudurum bozuklukları üzerinde çalışan Pisa Grubu'nun araştırmaları ile başlayarak uluslararası alana taşınmıştır (Cassano ve ark. 1998b, Shear ve ark. 2002). Çalışmalar panik agorafobi spektrumu için standart bir değerlendirmeyi sağlayan yapılandırılmış bir görüşme (Structured Clinical Interview for Panic Agoraphobia Spectrum: SCI-PAS) geliştirilmesiyle devam etmiştir. Panik agorafobi spektrumu kavramı geniş tutulmuş fenotiplerin yanı sıra, tanımlayıcı psikiyatriyi de içermekte olup, DSM-IV ve ICD-10'da belirtilmiş olan çekirdek yapılar ve bunlarla ilişkili belirtiler tümüyle dahil edilmiştir. Kesitsel olarak değil, "yaşam boyu" yapılan bu değerlendirme, toplumda yaygın olduğu bilinen atipik panik belirtilerini de içermektedir. Tanımlanan tüm bu alanların geçerliği ve güvenilirliği SCI-PAS ile Cassano ve arkadaşları (1999b) tarafından gösterilmiştir. Shear ve arkadaşları (2001) SCI-PAS özbildirim formunun da geçerlik ve güvenilirliğini göstermişlerdir. SCI-PAS özbildirim formu Türkçe versiyonunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Onur ve arkadaşları (2003) tarafından yapılmıştır.

Panik agorafobi spektrumu alt alanları

1. Ayrılma duyarlılığı

Çocukluk ayrılma anksiyetesi bozukluğu (AAB) ile erişkin dönemde görülen psikiyatrik bozukluklar arasında ilişki olduğu öne sürülmektedir. Bu olası bağlantıyı araştıran çalışmalarda

farklı sonuçlar bildirilmiştir. AAB oluşumunu en iyi açıklayan görüş "bağlanma kuramı" adıyla anılmaktadır. Bu kurama göre, bağlanma yaşamın erken dönemlerinde başlar ve önemini koruyarak devam eder. Çocukluk döneminde güvenli bağlanmanın oluşamamasının erişkinlikte kronik anksiyete için bir risk oluşturabileceği düşünülmektedir (Klein 1995). Çocukluk döneminde yaşanan güvenli bağlanmaya engel teşkil eden durumlar ve AAB'nun erişkindeki psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi bağlamında en çok vurgulanan hastalık, panik bozukluğudur (Shear 1996). Panik bozukluğu hastalarında bildirilen AAB oranları % 18-29 arasındadır (Balon ve ark. 1989, Pollack ve ark. 1996). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, panik bozukluğu hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha fazla AAB saptandığı, çocuklukta "gerçek ayrılma olaylarının" daha fazla oranda görüldüğü; ancak ayrılma deneyimi ile AAB arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı bildirilmiştir (Bandelow ve ark. 2001). Bir veya birden fazla anksiyete bozukluğu olan hastalarda yapılan bir başka çalışmada, çocukluk dönemi AAB'nun, yaşam boyu iki veya ikiden fazla anksiyete bozukluğu ile ilişkili olduğu, panik bozukluğu ile AAB arasında özgül bir ilişki olmadığı, ancak AAB'nun yaşam boyu çoğul anksiyete bozukluğu tanısı için bir etken olabileceği belirtilmiştir (Lipsitz ve ark 1994). Silove ve Pavloviç (1998) ise, 1800 kişide yaptıkları geriye doğru çalışmada erken ayrılma anksiyetesinin, özellikle panik bozukluğu olmak üzere erişkinlikte anksiyete bozukluğu gelişebilmesi riskini artırdığını bildirmişlerdir.

Panik bozukluğu ile ayrılma anksiyetesinin ilişkisi ve nedensellik gösteren bir bağlantıları olup olmadığı hala çok açık değildir. Çocukluk döneminde ayrılma anksiyetesi öyküsü olsun ya da olmasın, erişkin panik bozukluğu hastalarında "ayrılma duyarlılığı" çok yaygın olarak bulunmaktadır. Hastalar sıklıkla yakınlarından ayrılmakta zorlanmaktan, yakınlarının kaybı ve hastalanacağına dair düşüncelerden yakınmaktadır. Bu nedenle, ayrılma anksiyetesi belirtilerinin hem çocukluk dönemi hem de erişkinlikte panik-agorafobi spektrumu içinde yer alan belirtiler olarak kabul edilmesinin henüz çözümlenmemiş olan bu konuya açıklık getirebileceği önerilmektedir (Fagiollini ve ark. 1998).

2. Panik-benzeri belirtiler

DSM-IV panik atağı tanımında toplam 13 bedensel ve bilişsel belirti vardır ve panik atağı tanısı için en az 4 belirti gereklidir (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994). Panik atağı belirti kümesi hastadan hastaya, hatta bir panik atağından diğer atağa değişkenlikler gösterebilmektedir. Dörtten az sayıda belirti içeren panik atakları "sınırlı belirtilili panik atağı" olarak tanımlanmaktadır. Daha az sayıda belirti içeren bu atakların da, en az tam panik ataklarına eşdeğer biçimde işlevsel bozulmaya yol açtığı bilinmektedir (Katerndahl ve Reallini 1998, Katerndahl 1999). Bazı hastalarda bozukluğun başlangıcı sınırlı panik ataklarla olabilmekte ve yıllar içinde tam panik ataklarına ilerleyebilmektedir. Sınırlı belirtilili atakların bir yıl içindeki gidişinin değerlendirildiği bir çalışmada tam ataklara ilerleme oranı % 19 olarak bulunmuş ve erken tanı ile bozukluğun ilerlemesinin önlenebileceği bildirilmiştir (Den Boer 1997).

Eşikaltı belirtiler bazen oldukça dramatik ve korku verici otonomik, nörolojik belirtiler olabilmekte ve kaçınma davranışlarının oluşmasıyla sonuçlanabilmektedir. Klinik çalışmalar bu tür belirtilerin panik hastaları arasında yaygın olduğunu göstermektedir (Cassano ve ark. 1998b). Atipik olarak tanımlanan bazı belirtilerin gözardı edilmesinin, "anksiyöz, bağımlı ve kaçınan kişilik" gibi tanıların gelişimindeki önemi düşünülerek "atipik panik belirtileri", tipik panik belirtileriyle birlikte panik agorafobi spektrumu içinde değerlendirilmekte ve sorgulanmaktadır (Cassano ve ark. 1998b), (Cassano ve ark. 1999a).

3. Stres duyarlılığı

Panik bozukluğu hastaları arasında stresli yaşam olaylarının sık olduğu bilinmektedir (Fava ve ark. 1988). Panik ve/veya agorafobi belirtilerinin ilk kez ortaya çıkışı öncesinde genellikle bir yakının ölümü, eşinden ayrılma, kişiler arası ilişkilerde yaşanan bir çatışma gibi stres verici yaşam olayları görülmektedir. Çoğunlukla bu tür yaşam olaylarını izleyen birkaç gün ile birkaç hafta içinde panik atağı belirtileri ani olarak gelişmektedir (Roth 1996). Panik bozukluğu tanısı alanlarda, tanı öncesi son bir yıl içindeki stres verici yaşam olaylarını araştıran bir çalışmada hastaların % 38'inin kişiler arası ilişki sorunları yaşadığı, % 9'unun bir yakını kaybettiği, % 6'sının hastalık, kaza veya fiziksel yaralanma ile karşılaştığı bildirilmiştir (Katon 1984). Yaşam so-

runları, aşırı çalışma ya da günlük rutini aksatan olaylar panik atağını tetikleyebilmektedir. Bunun sonucu olarak da "olumsuz olaylardan ve günlük rutinde değişim yapmaktan" kaçınma eğilimi gelişir. Bu kaçınma eğiliminin doğası agorafobiden farklıdır. Bu özelliklerin genel olarak bir "zarar görmekten kaçınma (harm avoidance)" eğilimi olarak dikkate alınması önerilmektedir.

4. Madde ve ilaç duyarlılığı

Birçok panik hastasının çeşitli maddelere karşı bir duyarlılık gösterdiği iyi bilinen bir durumdur. Tek doz alınmış bir ilaç, düşük doz bir antidepressan, tiroid hormonu preparatları ve hatta bir fincan kahve bile bazen panik atağını tetikleyebilmektedir (Nutt ve Lawson 1992). Panik bozukluğu hastalarının ilaç kullanımından kaçınma eğilimi göstermelerinin ya da ilaç kullanmaya karşı güçlü bir direnç olmasının panik-agorafobi spektrumu için belirleyici olabileceği düşünülmektedir. Bu hastaların çoğu kendisinin verilen ilaçların olası yan etkilerine "aşırı duyarlı" olduğunu düşünerek ilaç prospektüslerini dikkatle okumaktadır. Bunun, kısmen yapısal bir temeli olan fobik tutumların "hastanın hemen her maddeye duyarlı olduğuna", "allerjik reaksiyonlar gelişebileceğine" ve "kalıcı bedensel hasarlarla sonuçlanabileceğine" dair inançlara yaygınlaşabileceği belirtilerek mutlaka değerlendirilmesi gerektiği önerilmektedir (Cassano ve ark.1997), (Cassano ve ark. 1998b), (Cassano ve ark. 1999a). Spektrum yaklaşımıyla saptanabilen bu belirtilerin zorlayıcı düşüncelere dönüşmesi engellenebilir.

5. Endişeli beklenti (Anxious expectation)

Bu alt alan, DSM-IV'te panik bozukluğu tanı ölçütleri arasında yer alan beklenti anksiyetesi (anticipatory anxiety) belirtilerini içermektedir. İlk panik atağı ya da ataklarından sonra "panik ataklarının olası tehlikeli sonuçları ve yeni atakların olabileceğine dair yoğun bir endişe ve kaygı hali" ortaya çıkar. Güvensizlik, güçsüzlük ya da fiziksel bütünlüğünü tehlikede hissetmeyle kendini gösteren bu durumda, "endişe" panik atakların yokluğunda bile klinik tabloya egemendir ve uyumu bozucu çeşitli davranışlara yol açabilmektedir. Panik bozukluğu ve agorafobi şiddeti ilişkisini değerlendiren bir çalışmada panik beklentisinin agorafobinin şiddeti için önemli bir ön belirleyiciliğe sahip olduğu vurgulanmıştır (Cox

ve ark. 1995). İlişkili başka bir anksiyete tipi de "alarm durumu" olarak adlandırılan, özgül olmayan bir tehlike ve fiziksel ya da ruhsal bütünlüğe karşı bir tehdide odaklanmış sürekli izleme ve uyanıklık durumudur. Dolayısıyla endişeli beklenti, mutlaka değerlendirilmesi gereken bir belirti alanı olarak spektrum kavramında yer almıştır. Bu alan, beklenti anksiyetesi ve "alarm durumu" olarak iki alt alandan oluşmaktadır.

6. Agorafobi ve diğer fobiler

Panik bozukluğu kliniğinde fobik ve kaçınan davranışlar önemli yer tutmaktadır. Agorafobinin panik bozukluğunda gelişimini açıklayıcı farklı modeller bulunmaktadır. Birleştirici model içerisinde agorafobi ve panik, aynı bozukluğun çeşitleridir. Agorafobi, panik bozukluğa ikincil gelişir ya da agorafobi gelişimini panik atakları izler. İkili modelde ise panik bozukluğu ve agorafobi ayrı bozukluklardır (Hedley ve Hoffart 2001). Panik bozukluğunda agorafobinin gelişimiyle ilgili olarak hastalığın şiddeti, süresi, panik ataklarının belirti profilinin farklılıkları gibi bazı görüşler ileri sürülmüştür. Son dönemlerde yapılan bir çalışmada panik bozukluğu seyrinde agorafobi gelişiminin düz bir seyir göstermediği ve bazı klinik özelliklerce belirlenebileceği öne sürülmüştür (Langs ve ark. 2000). Başlangıç yaşının erken olması, panik atağı sırasındaki sıcak basması, ürperme gibi belirtiler ve bazı özgül düşüncelerin (aklını kaybetme korkusu) bulunması agorafobinin gelişimin arttırırken; göğüste ağrı ve rahatsızlık hissi belirtisi bulunmasının agorafobi gelişimi için koruyucu olduğu bildirilmiştir.

Bazı fobilerin öncü dönemdeki önemi yazının başlangıcında vurgulanmıştır. Agorafobili panik bozukluğu ve özgül fobilerin ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, panik hastalarında en yaygın olarak durumsal fobilerin görüldüğü, ancak ölümle ilişki fobilerin (cenaze, mezarlık vb.) panik bozukluğu başlangıcı öncesinde, daha uzun süredir bulunduğu gösterilmiştir (Starcevic ve Bogojevic 1997). Klostrofobinin de panik hastalarında oldukça yaygın olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda klostrofobi, hava yollarının tıkanabileceğini düşündüren durumlar (emniyet kemeri takmak, kravat, kolye takmak gibi) ve hava kalitesini bozan durumlarla (nemli, sıcak hava koşulları) ilişkilidir. Hastaların ilaç kullanım yoluyla ilgili sıkıntı yaşayabilmeleri de benzer bir durum olarak değerlendirilmektedir. Kaçınma davranışı pa-

nik agorafobi spektrumu içerisinde değerlendirilirken iyi tanınan tipik agorafobik durumlar kadar, daha az bilinen atipik fobiler de göz önünde tutulmaktadır. Panik agorafobi spektrumunun "agorafobi alanı" altında tüm fobik belirtiler sorulanmakta ve ele alınmaktadır.

7. Hastalık fobisi ve hipokondriyazis

Panik bozukluğu hastalarında hipokondriyak belirtiler ve hastalık fobisinin yaygın olduğu, ayırıcı tanı sorunlarının yaşandığı bilinmektedir (Barsky ve ark. 1994). DSM-IV'e göre, hipokondriyak belirtiler, eğer panik bozukluğu tanısıyla açıklanabiliyorsa hipokondriyazis tanısı konamaz. Hipokondriyak belirtilerin panik bozukluğu gidişi içinde hemen başlangıç döneminde bile görülebildiği, ancak etkin bir tedaviyle kaybolduğu iyi bilinmektedir. Panik bozukluğu ile hipokondriyazis ilişkisini araştıran çalışmaların bir kısmında "hastalık endişelerinin ve hastalıkla ilişkili fobik belirtilerin" ilk panik atağı öncesinde öncü belirtiler olarak var olduğu vurgulanmıştır (Noyes 1999). Panik bozukluğu hastaları, sosyal fobi hastaları ve sağlıklı kontroller arasında yapılan bir çalışmada, panik bozukluğu olanlarda "ciddi bir hastalığı olduğuna ilişkin inanç ve somatik belirtiler" diğer iki gruba göre yüksek bulunmuştur (Furer ve ark. 1997). Bu önemli veriler temelinde panik agorafobi spektrumu kavramında hipokondriyak belirtilerin tarandığı bir alt alan bulunmaktadır.

8. Güvence arama

Panik bozukluğu hastalarının bir çoğunda güçsüzlük, güvensizlik duygularıyla başa çıkabilmek için gelişen bir "güvence arama davranışı" görülmektedir. Hastalar güvendikleri kimselere adeta yapışırlar. Bu güvenceyi sağlayan kişilerle ve hatta nesnelerle olan bağlantıları panik bozukluğu hastalarının sıklıkla nörotik, histerik olarak tanımlanması ya da narsistik, histriyonik kişilik bozukluğu tanısı alması ile sonuçlanabilmektedir. Panik hastaları, gereksinimleri olan güvenceyi alabilmek için panik bozukluğu belirtilerini dramatize etme, manipülatif davranışlar sergileme ve amaçlarına ulaşmak için rol yapma gibi yollara başvurabilirler (Cassano ve ark. 1998b, (Cassano ve ark. 1999a). Agorafobili panik bozukluğu hastalarında güvence arama davranışı üzerine yapılan bir çalışmada bu tür davranışların hastalığı sürdürücü düşüncelere katkıda bulunukları ve bu davranışı durdurmaları istenen ve

başaran hasta grubunda zorlayıcı inanışların büyük oranda azaldığı görülmüştür (Salkovskis ve ark. 1999). Söz konusu güvence arama amaçlı davranışlar özellikle hekimleri daha yakından ilgilendirmektedir. Gerekli olmasa da acil servise başvurma, sık tıbbi tetkik yaptırma ve hatta bazen hekimlerle "arkadaşlık ilişkisi" kurarak aradıkları güvenceyi sağlamaya çalışma görülebilmektedir. Yine, kendilerini koruyacaklarına inandıkları nesneleri yanlarında taşıma eğilimi olabilir. Bazı yazarlar bu güvence duyarlılığının panik hastalarında yüksek oranlarda görülen plasebo yanıtını açıklayabileceğini belirtmektedir (Cassano ve ark 1999a).

SONUÇ

Panik-agorafobi spektrumu modeli kinik gözlemlere ve geniş hasta gruplarında yapılan araştırmalara dayanmaktadır ve var olan sınıflandırma tabanlı tanısal görüşmelere göre panik bozukluğu hastalarını daha esnek ve kapsamlı bir biçimde değerlendirmektedir. Psikopatolojik süreklilik içerisinde, psikiyatrik belirtiler eşikaltı olsa bile bu bozukluklara spektrum modeli ile yaklaşıldığında, yatkınlık oluşturan etkenleri önleme ve tedaviden yaşam kalitesine kadar geniş bir alanda yeni bir klinik temel yaklaşım oluşturulmaktadır. Özellikle DSM'lerde ölçüt olarak belirtilmemiş panik-agorafobi spektrumu belirtilerine panik ataklarının doğrudan sonuçları olarak bakmaktan çok, bunları hastalığın özgün, ama az anlaşılmış bir parçası olarak değerlendirmek önemlidir. Çoğu hekimin haberdar olmadığı ve bu nedenle sorgulamadığı eşikaltı panik belirtileri, hastalarda önemli işlev kaybına yol açmakta ve hastalığın yarattığı yetiyitimine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle, bu belirtilerin mutlaka tanınması ve farmakolojik ya da psikoterapötik tedavi hedefleri içine dahil edilmesi gereklidir.

Yukarıda belirtilenler, panik bozukluğu-agorafobi ile ilişkili olan psikiyatrik bozukluklar için de geçerlidir. Panik-agorafobi spektrumu ölçeğinde yüksek puan alan majör depresyon hastalarının, düşük puan alan hastalara göre kişiler arası (interpersonal) terapiye daha az yanıt verdiği ve antidepresan ilaçlara yanıtın daha geç ortaya çıktığı bildirilmiştir (Frank ve ark. 2000). Bipolar I bozukluğu hastalarında panik-agorafobi spektrumu belirtilerini değerlendiren bir başka çalışmada, panik-agorafobi spektrumu belirtilerinin varlığında depresif epizotların daha fazla görüldüğü

ve akut tedavi yanıtının belirgin oranda geciktiği gözlenmiştir (Frank ve ark. 2002). Ana bozukluk ne olursa olsun, panik-agorafobi spektrumu belirtileri tedaviyi olumsuz yönde etkilemektedir.

Panik-agorafobi spektrumu ölçekleri kullanı-

larak yapılacak değerlendirmelerin eşanı, genetik ve aile araştırmaları ile panik bozukluğunun prognozu ve tedaviye yanıt çalışmalarında var olan çelişkili sonuçları bir ölçüde gidereceğini kolaylıkla söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

American Psychiatric Association (1980) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition. Washington DC, American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association (1987) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition, revised. Washington DC, American Psychiatric Association.

Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı, dördüncü baskı (DSM-IV) (Çev.ed.: E Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.

Apfeldorf WJ, Spielman LA, Cloitre M ve ark. (2000) Morbidity of comorbid psychiatric diagnoses in the clinical presentation of panic disorder. *Depress Anxiety*, 12:78-84.

Baldwin DS (1998) Depression and panic:comorbidity. *Eur Psychiatry*, 13 (suppl 2):65-70.

Balon R, Yeragani VK, Pohl R (1989) Higher frequency of separation anxiety in panic patients. *Am J Psychiatry*, 146:135-137.

Bandelow B, Alvarez GT, Corrina S ve ark. (2001) Separation anxiety and actual separation experiences during childhood in patients with panic disorder. *Can J Psychiatry*, 46:948-953.

Barlow HD, Brown A, Craske G (1994) Definitions of panic attacks and panic disorder in the DSM-IV: implication for research. *J Abnorm Psychol*, 103:553-564.

Barsky AJ, Barnett MC, Cleary PD (1994) Hypochondriasis and panic disorder: boundry and overlap. *Arch gen Psychiatry*, 51:918-925.

Bertelsen A (1998) Reflections on the clinical utility of the ICD-10 and DSM-IV classifications and their diagnostic criteria. *Aust N Z J Psychiatry*, 33:166-173.

Cassano GB, Michelini S, Shear MK (1997) The panic-agoraphobic spectrum: a descriptive approach to the assessment and treatment of subtle symptoms. *Am J Psychiatry*, 154:27-37.

Cassano GB (1998a) Introduction to the panic-agoraphobic spectrum model. *CNS Spectrums*, 3: 22.

Cassano GB, Rottondo A, Maser JD (1998b) The panic-agoraphobic spectrum:rational, assessment and clinical usefulness. *CNS Spectrums*, 3:35-48.

Cassano GB, Frank E, Maser JD ve ark. (1999a) The panic-agoraphobic spectrum. *Hum Pscopharmacol Clin Exp*, 14:38-44.

Cassano GB, Banti S, Mauri M ve ark. (1999b) Internal consistency and discriminant validity of the Structured Interview for Panic-Agoraphobic Spectrum. *Int J Method Psychiatr Res*, 8:138-145.

Cox BJ, Endler NS, Swinson RP (1995) An examination of levels of agoraphobic severity in panic disorder. *Behav Res Ther*, 33:57-62.

Craske MG, Lang AJ, Mystokowski JL ve ark. (2002) Does nocturnal panic represent a more severe form of panic disorder. *J Nerv Ment Disord*, 190:611-618.

Den Boer JA (1997) Defining panic. A diagnostic dilemma. *Hum Psychopharmacol*, 12:S3-S6.

Dünya Sağlık Örgütü (1992) ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırılması (Çev. ed.: MO Öztürk, B Uluğ, Çev.:

F Çuhadaroğlu, İ Kaplan, G Özgen, MO Öztürk, M Rezaki, B Uluğ). Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, Ankara, 1993.

Eaton WW, Kessler RC, Wittchen HU ve ark. (1994) Panic and panic disorder in the United States. *Am J Psychiatry*, 151:413-420.

Eaton WW, Antony JC, Romanoski A ve ark. (1998) Onset and recovery from panic disorder in the Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Br J Psychiatry*, 173:501-507.

Essau CA, Condrat J, Petemann P ve ark. (1999) Frequency of panic attacks and panic disorder in the adolescents. *Depress Anxiety*, 9:19-26.

Fava GA, Grandi S, Canesteri G ve ark. (1988) Prodromal symptoms in panic disorder with agoraphobia. *Am J Psychiatry*, 145: 1564-1567.

Fagiollini A, Shear K, Cassano G ve ark. (1998) Is lifetime separation anxiety a manifestation of panic spectrum? *CNS Spectrums*, 3:63-72.

Fleet RP, Martel JP, Lavoie KL ve ark. (2000) Non-fearful panic disorder. *Psychosomatics*, 41:311-320.

Frances AJ, Egger HL (1998) Whiter psychiatric diagnosis. *Aust N Z J Psychiatry*, 33:161-165.

Frank E, Shear KM, Rucci P ve ark. (2000) Influence of panic-agoraphobic spectrum symptoms on treatment response in patients with recurrent major depression. *Am J Psychiatry*, 157:1101-1107.

Frank E, Cassano GB, Shear MK ve ark. (1998) The spectrum model: A more coherent approach to the complexity of psychiatric symptomatology. *CNS Spectrums*, 3:23-34.

Frank E, Cryanowski JM, Rucci P ve ark. (2002) Clinical significance of lifetime panic spectrum symptoms in the treatment of patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 59: 905-911.

Furer P, Walker JR, Chartier MJ ve ark. (1997) Hypochondriacal concerns and somatization in panic disorder. *Depress Anxiety*, 6:78-85.

Garssen B, De Beurs E, Buikhuisen M ve ark. (1996) On distinguishing types of panic. *J Anxiety Dis*, 10:173-184.

Goodwin RD, Hamilton SP, Milne BJ ve ark. (2002) Generalizability and correlates of clinically derived panic subtypes in the population. *Depress Anxiety*, 15:69-74.

Hedley LM, Hoffart A (2001) Agoraphobia without history of panic disorder. *Clin Psychol Psychother*, 18:436-443.

Hoffart A, Thornes K, Hedley LM ve ark. (1994) DSM-III-R axis I and II disorders in agoraphobic patients with or without panic disorder. *Acta Psychiatrica Scand*, 89:186-191.

Hoffman SG, Shear MK, Barlow DH ve ark. (1998) Effects of panic disorder treatments on personality disorder characteristics. *Depress Anxiety*, 8:14-20.

Hollander E (1998) Refining the spectrum approach. *CNS Spectrums*, 3:18.

Horwath E, Weissman MM (2000) Anxiety Disorders: epidemiology. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 7 th ed. Kaplan HI, Sadock BJ, eds. Baltimore, Williams & Wilkins.

Hudson JI, Mangweth B, Pope HG ve ark. (2003) Family study

of affective spectrum disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 60:170-177.

Katerndhal DA (1999) Progression of limited symptom attacks. *Depress Anxiety*, 9:138-140.

Katerndhal DA, Reallini JP (1998) Associations with subsyndromal panic and validity of DSM-IV criteria. *Depress Anxiety*, 8:33-38.

Katon W (1984) Panic Disorder and Somatization. *Am J Med*, 77:101-105.

Klein RG (1995) Is panic disorder associated with childhood separation anxiety disorder? *Clin Neuropsychopharmacol*, 18 (Supp 2): S7-S14.

Langs G, Quehenberger F, Fabisch K ve ark. (2000) The development of agoraphobia in panic disorder: a predictable process. *J Affect Disord*, 58:43-50.

Lipsitz JD, Martin MS, Mannuzza S ve ark. (1994) Childhood separation anxiety disorder in patients with adult anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, 151:927-929.

Mavissakalian M, Hamann MS (1986) DSM-III personality disorders in agoraphobia. *Comp Psychiatry*, 27: 471-479.

Mavissakalian M, Hamann MS (1987) DSM-III personality disorders in agoraphobia II: Changes with treatment. *Comp Psychiatry*, 28:356-361.

Moreau D, Weissman MM (1992) Panic disorder in children and adolescents: A review. *Am J Psychiatry*, 149: 1306-1314

Noyes R (1999) The Relationship of hypochondriasis to anxiety disorders. *Gen Hosp Psychiatry*, 21:8-17.

Nutt DJ, Lawson C (1992) Panic attacks: a neurochemical overview of model and mechanism. *Br J Psychiatry*, 160:165-178.

Onur E, Alkin T, Monkul ES ve ark. (2003) Validity and Reliability of the Turkish Version of the self-report questionnaire version of Lifetime Panic-Agoraphobia Spectrum. *Eur Neuropsychopharmacol-baskıda*.

Perugi G, Nassini S, Socci C ve ark. (1999) Avoidant personality in social phobia and panic-agoraphobic disorder: a comparison *J Affect Disord*, 54:272-282.

Pollack M, Otto MW, AABatino S ve ark. (1996) Relationship of childhood anxiety to adult panic disorder correlates and influence on course. *Am J Psychiatry*, 153:376-381.

Roth M (1996) The panic-agoraphobic syndrome: a paradigm of the anxiety group of disorders and its implications for psychiatric practice and theory. *Am J Psychiatry*, 153:111-124.

Roy-Byrne PP, Stein MB, Russo J ve ark. (1999) Panic disorder in the primary care setting: comorbidity, disability, service utilization and treatment. *J Clin Psychiatry*, 60:492-499.

Roy-Byrne P, Stang P, Wittchen HU ve ark. (2000) Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry*, 176:229-235.

Sachs G, Amering P, Berger P ve ark. (2002) Gender related disabilities in panic disorder. *Arch Women Ment Health*, 4:121-127.

Salkovskis PM, Clarck DM, Hackmann A ve ark. (1999) An experimental investigation of the role of safety-seeking behaviours in the maintenance of panic disorder with agoraphobia. *Behav Res Ther*, 37:559-574.

Segui J, Marguez M, Canet J ve ark. (1999) Differential clinical features of early-onset panic disorder. *J Affect Disord*, 54:109-117.

Segui J, Marguez M, Canet J ve ark. (2000) Differential clinical features of late-onset panic disorder. *J Affect Disord*, 57:115-119.

Shear MK (1996) Factors in the etiology and pathogenesis of panic disorder. Revisiting the attachment-separation paradigm. *Am J Psychiatry*, 153:125-136.

Shear MK, Frank E, Rucci P ve ark. (2001) Panic-agoraphic spectrum:reliability and validity of assessment instruments. *J Psychiatric Res*, 35:59-66.

Shear MK, Cassano GB, Frank E ve ark. (2002) The panic-agoraphobic spectrum: development, description, and clinical significance. *Psychiatr Clin N Am*, 25:739-756.

Sheikh JI, Leskin GA, Klein DF ve ark. (2002) Gender differences in panic disorder: findings from the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry*, 159:55-58.

Silove D, Hadzi-Pavlović D (1998) Subpopulation of early separation anxiety: relevance to risk of adult anxiety disorders. *J Affect Disord*, 48:181-190.

Slaap BR, den Boer JA (2001) The prediction of nonresponse to pharmacotherapy in panic disorder: A review. *Depress Anxiety*, 14:112-122.

Starcevic V, Uhlenhuth EH, Kellner R ve ark. (1992) Patterns of comorbidity in panic disorder and agoraphobia. *Psychiatry Res*, 42:171-175.

Starcevic V, Uhlenhuth EH (1996) Personality dimensions in panic disorder before and after effective treatment. *Anxiety*, 2:87-104.

Starcevic V, Bogojevic G (1997) Comorbidity of panic disorder with agoraphobia and specific phobia: relationship with the subtypes of specific phobia. *Comp Psychiatry*, 38:315-320.

Vasile RG, Goldenberg I, Reich J ve ark. (1997) Panic disorder versus panic disorder with major depression: defining and understanding differences in psychiatric morbidity. *Depress Anxiety*, 5:12-20.

Weiller E, Bissierre JC, Maier W ve ark. (1998) Prevalence and recognition of anxiety syndromes in five European primary care settings. A report from the WHO study on Psychological Problems in General Health Care. *Br J Psychiatry*, 34(Suppl):18-23.