



T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**BİR DİSİNHİBİSYON SENDROMU OLARAK BORDERLİNE
KİŞİLİK BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA SEREBRAL
KORTEKSİN KALINLIK DEĞERLENDİRMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Derya KORKUT GEDİK

SAMSUN 2019

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**BİR DİSİNHİBİSYON SENDROMU OLARAK BORDERLİNE
KİŞİLİK BOZUKLUĞU OLAN HASTALARDA SEREBRAL
KORTEKSİN KALINLIK DEĞERLENDİRMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Derya KORKUT GEDİK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hüseyin Alparslan ŞAHİN

SAMSUN 2019

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleŐtirilebilmesi için yapmıő olduğu katkılardan dolayı tez danıőmanım Ondokuz Mayıs Ünisersitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Hüseyin Alparslan ŞAHİN'e, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi'nde Psikiyatri Uzmanı Sayın Dr. Tuba ÖĐER'e ve İstanbul Ünisersitesi İstanbul Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Başar Bilgi'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Nöroloji Anabilim Dalın'ındaki tüm öğretim üyelerine ve birlikte çalıőtıėım asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim, varlıklarından güç aldığım ve bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme teşekkür ederim.

Hoőgörü ve anlayıőı ile her zaman yanımda olan, sabrını ve sevgisini esirgemeyen sevgili eőim Dr.Can GEDİK'e teşekkür ederim.

Dr. Derya KORKUT GEDİK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Tanım	2
2.2.Tarihçe	2
2.3.Epidemiyoloji.....	3
2.4.Etyoloji.....	4
2.5.Genetik ve Biyolojik Faktörler	5
2.6. Patogenez	7
2.7. Prefrontal Şebeke	9
2.8. Nörogörüntüleme	9
2.9.Klinik	10
2.10.Tanı	13
2.11. Ayırıcı Tanı.....	13
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	15
3.1. Klinik Değerlendirme	15
3.2. Manyetik rezonans görüntüleme.....	15
3.3. Nöropsikiyatrik Değerlendirme	16
3.3.2. Wisconsin Kart Eşleme testi	17
3.3.3. Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi	17
3.3.4. Hooper Görsel Organizasyon Testi	18
3.3.5. Küp Desen Testi.....	18
3.3.6. Sayı Menzili	18
3.3.7. Kategori İsimlendirme	19
3.3.8. K.A.S. Testi.....	19
3.3.9. Stroop Testi.....	19
3.3.10. Boston İsimlendirme Testi	20

3.3.11. California Sözel Öğrenme Belleği Testi	20
3.3.12. REY Karmaşık Şekil Testi.....	22
3.4. İstatistiksel Analiz.....	22
4.BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	29
6.SONUÇ	36
KAYNAKLAR	37



TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ

- Tablo 1:** Kişilik Bozukluğu Tanı Kriterleri
- Tablo 2:** Kişilik Bozuklukları Kümeleri
- Tablo 3:** DSM-5 Borderline Kişilik Bozukluğu Özellikleri
- Tablo 4:** Nöropsikolojik Batarya
- Tablo 5:** Demografik Bulgular
- Tablo 6:** Nöropsikolojik Test Sonuçları
- Tablo 7:** Sağ hemisfer kalınlıkları ve Nöropsikolojik testler ile karşılaştırılması
- Tablo 8:** Sol hemisfer kalınlıkları ve Nöropsikolojik testler ile karşılaştırılması
- Şekil-1:** Prefrontal korteks ana bağlantıları

KISALTMALAR

BKB	Borderline Kişilik Bozukluğu
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
MR	Magnetic Resonance
fMRI	Functional Magnetic Resonance İmaging
SIDP	Structured Interview for DSM-III Personality Disorders
SCID	Structured Clinical Interview for DSM-IV
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
E	Erkek
K	Kadın
DRD	Dopamin D2 reseptör geni
TPH	Triptofan hidroksilaz
MAO	Monoamin Oksidaz
EEG	Elektroensefalografi
REM	Rapid Eye Movement
5-HIAA	5- Hidroksiindol asetik asit
HVA	Homovalinik asit
SM	Sayı menzili
BNT	Boston İsimlendirme testi
RAVLT	Rey İşitsel Öğrenme Testi
ALFF	Amplitude of low frequency fluktuations
ReHo	Regional homogeniy
CSÖT	California Sözel Öğrenme Testi
NPT	Nöropsikolojik Test
PFK	Prefrontal Korteks
vmPFK	Ventromedial PFK

dIPFK	Dorsolateral PFK
OFC	Orbitofrontal Korteks
MD	Major Depresyon
LGI	Local Gyrfication İndex
ARAS	Assendan Retiküler Aktive Edici Sistem



ÖZET

Giriş ve amaç: Borderline kişilik bozukluğu (BKB) benlik algısında ve duygudurumda tutarsızlık ve dürtü kontrolünde sorunlarla kendini gösteren bir psikiyatrik bozukluktur. BKB daha önceki yıllarda psikodinamik yaklaşımlarla etyolojisi yeterince anlaşılamamıştır. Nörotransmitterlerle ilgili araştırmalarda ise BKB tanılı hastalarda dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerin uyarılmışlığının arttığı gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında anterior singulat korteks, orbitofrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, amigdala ve hipokampus kalınlıklarında azalma saptanmıştır. Bu çalışmada, literatürde ilk kez BKB tanılı hastalar nöropsikolojik test bataryasıyla değerlendirilip, bölgesel kortikal kalınlık ölçümleri ile arasında bir ilişkinin olup olmadığı araştırılacaktır.

Hastalar ve yöntem: Çalışmaya Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'nde değerlendirilen, 18-50 yaş arası art arda gelen 24 BKB tanılı hasta dahil edildi. 4 hasta ile çeşitli sebeplerle çalışmaya devam edilemedi. Hastaların muayeneleri bir psikiyatri uzmanı tarafından yapıldı. BKB tanısı için SCID-1 ve SCID-2 testleri kullanıldı. Çalışmaya alınan bütün hastalara beyin manyetik rezonans (MR) ve nöropsikolojik testler yapıldı. Beyin MR görüntülerine FreeSurfer 4.05 programı, otomatik segmentasyon metodu kullanılarak kortikal kalınlık ölçümü yapıldı.

Bulgular: BKB tanısı konan 24 hastanın 4'ü çeşitli nedenler ile dışlandı. Çalışmaya 20 hasta ile devam edildi. Hastaların yaş aralığı 18-38 (25,60±6,41), %90'ı (18) kadın, %10'u (2) erkekti. Sağ el dominansı %90 (18) hastada olup, %10 (2) hastada sol el dominant olduğu saptandı. Hastaların eğitim yılı 5-16 yıl (9.85±3.61) arasında değişmekteydi. Olguların özgeçmişinde komorbid psikiyatrik bozukluk olarak en sık depresif bozukluk 13 (%65) hastada izlendi. 2. Sıklıkla %15 oranla 3 hastada özgeçmişinde yaygın anksiyete bozukluğu, 2 hastada madde kullanım bozukluğu, 1 hastada alkol bağımlılığı ve 1 hastada da panik bozukluk vardı. Hastalara yapılan nöropsikolojik testler sonucunda eğitim düzeyinden bağımsız olarak standart normallere göre tüm hastalarda küp desen testinde düşük puanlar gözlemlendi. Beyin MR incelemesi ile hastaların her iki serebral hemisfer kortikal kalınlık verileri nöropsikolojik test performansları ile korele edildi. BKB hastalarında bilateral frontal,

okspital, sağ temporal, sol pariyatel ve singulat girus kalınlıklarındaki azalma ve yürütücü fonksiyon testlerindeki puanlar ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Diğer bölge kalınlıklarındaki farklılıklar anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Sonuç: Bu alışmada, BKB tanılı hastalarda prefrontal korteks ve ana bağlantılarının kortikal kalınlıkları ile, bu bölgelerin işlevlerini değerlendiren yürütücü fonksiyon testlerinde anlamlı korelasyon saptandı. Bu durum BKB’de görülen dürtüsel davranışların prefrontal bölgedeki hacim azalması ile ilişkili olduğunu ne sren alışmaları destekler niteliktedir.



ABSTRACT

Introduction And Objective: Borderline personality disorder (BPD) is a psychiatric disorder that manifests itself in problems of self-perception and inconsistency in mood and impulse control. BPD has been tried to understand the etiology of psychodynamic approaches in previous years and it is understood that it is insufficient. Studies on neurotransmitters in patients with BPD have shown increased stimulation of dopaminergic and serotonergic systems. In recent years, neuroimaging studies have shown decreased anterior cingulate cortex, orbitofrontal cortex, dorsolateral prefrontal cortex, amygdala and hippocampus thickness. In this study, for the first time in the literature, patients diagnosed with BPD will be evaluated with a neuropsychological test battery and the relationship between regional cortical thickness measurements will be investigated.

Patients and method: The study included 24 patients with BPD aged between 18 and 50 years who were evaluated at the Psychiatry Outpatient Clinic of Samsun Mental Health and Diseases Hospital. 4 patients could not continue to work for various reasons. The patients were examined by a psychiatrist. SCID-1 and SCID-2 tests were used for the diagnosis of BPD. Brain magnetic resonance (MR) and neuropsychological tests were performed in all patients. Brain MR images FreeSurfer 4.05 program was performed cortical thickness measurement using automatic segmentation method.

Results: Four out of 24 patients diagnosed with BPD were excluded for various reasons. The study was continued with 20 patients. The age range of the patients was 18-38 ($25,60 \pm 6,41$), 90% (18) women, 10% (2) men. Right hand dominance was found in 90% (18) patients and left hand dominant in 10% (2) patients. The education period of the patients ranged from 5-16 years (9.85 ± 3.61). The most frequent comorbid psychiatric disorder was depressive disorder in 13 patients. The prevalence of generalized anxiety disorder was found in 3 patients, prevalence of anxiety disorder in two patients, alcohol dependence in 1 patient, and panic disorder in 1 patient. As a result of neuropsychological tests, low scores were observed in all patients according to standard norms. Both brain cerebral hemispheric cortical thickness data were correlated with neuropsychological test performance in patients with brain MRI. The correlation between bilateral frontal, occipital, right temporal, left parietal and

cingulate gyrus thickness and scores in executive function tests were statistically significant ($p < 0.05$). Differences in other region thicknesses were not significant ($p > 0.05$).

Conclusion: In this study, a significant correlation was found between the prefrontal cortex and the main connections of the patients with BPD and cortical thickness and the executive functions. This studies suggesting that impulsive behaviors in BPD are related to cortical thickness reduction in the prefrontal region.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Borderline kişilik bozukluğu (BKB), erken erişkinlik döneminde başlayan, kişiler arası ilişkiler, benlik algısı, duygu durumunda değişkenlik ve dürtü kontrol kusuru gibi sorunların görüldüğü psikiyatrik bir bozukluktur.

Yapılan çalışmalarda BKB tanısı olan hastalarda prefrontal korteks, hipokampus, amigdala ve pariyetal korteks kalınlıklarında azalma gösterilmiştir. Bu çalışmalarda genel olarak hastalar çocuklukta yaşadıkları cinsel travmalar, başlangıç yaşı, duygudurumları ve sözel bellek performansları açısından incelenmişlerdir.

Biz bu çalışmada BKB'lı hastaların sözel bellek, dikkat, frontal işlevler, görsel mekânsal işlevler ile dil işlevlerine geniş bir nöropsikolojik test bataryasıyla değerlendirip, test performanslarıyla bölgesel kortikal kalınlık ölçümleri arasında bir ilişkinin olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

BKB, DSM-5'e göre erken erişkinlikte başlayan ve farklı biçimlerde ortaya çıkan kişilerarası ilişkilerde, benlik imgesinde ve duygulanımda kararsızlık ve dürtüsellik ile kendini gösteren bir örüntüdür (1).

Potansiyel tanı koymada kullanılan yöntemlerle ilgili olarak, BKB'li hastaların yapısal beyin görüntüleme çalışmaları birbirinden farklı sonuçlar vermiş olmasına karşın en tutarlı bulgu hipokampus hacmindeki azalmadır. Tanısal karmaşıklığın giderilebilmesi için BKB ile ilişkili tanı ölçütlerine ihtiyaç vardır (2).

2.2.Tarihçe

Borderline ya da sınır kavramı ilk kez 1930'larda Stern tarafından nevroz ve psikoz arasındaki sınır olguları tanımlamak için kullanılmıştır (3). 1880'lere gelene kadar, psikiyatri yazılarında 'sınır' kavramına pek rastlanmaz. 1870'de Lombroso, 'normallik' ile 'delilik' arasındaki sınırdaki yer alan ve suç işlemiş olan bazı olgular tanımlamıştır. İlk olgular o dönemki adlandırmayla sosyopatlar olmuştur. Kısa bir süre sonra, açıkça bir akıl hastalığı görünümü sergilemeyen ama aynı zamanda hiçbir zaman normallik sınırları içinde de kalamayan olgular tanımlanmaya başlanmıştır (4).

Schmideberg 1947'de, rutin yaşamı tolere edememe, sosyal kuralları bozma eğilimi, ilişki kurmada ve sürdürmede güçlük, hızlı değişen duygudurum özellikleri ile nevroz ile psikoz arasında bir grup tanımlamıştır (5). Hoch ve Polatin 1949'da ise, 'psödonevrotik' kavramını tanımlamış ve bu hastalarda kompulsiyon, fobi gibi nevrozların bir arada bulunduğunu söylemişlerdir (6).

1960'lı yılların sonlarından itibaren borderline kavramı konusunda etkili olan Kemberg 'sınır kişilik örgütlenmesi' terimini kullanmış ve kendilik kavramının niteliklerini ve değişikliklerinin önemini vurgulamıştır (7).

1960 ve 1970'li yıllarda borderline ile ilgili yapılan çalışmaların sonucu olarak, bu grup hastalar BKB adıyla kişilik bozuklukları kategorisi adı altında DSM-III' te yer aldı. BKB hastaları DSM-II'ye göre daha önce latent tip şizofreni tanısı almaktaydı.

BKB, kişilik bozuklukları içindeki özgün yerini DSM-III R (APA-1987), DSM-IV (APA-1994), DSM-IV TR (APA-2000) ve DSM-V'de (2013) sürdürdü.

2.3.Epidemiyoloji

BKB, genel popülasyonun %2'sinde görülür. Kadınlarda erkeklere oranla 3 kat fazladır (8). Kernberg'in değerlendirmesine göre genel nüfus içindeki oranı %15 olarak belirlenmiştir (9). Bunların %10 kadarı ayaktan takip edilmekte, %20'si yataklı servislerde izlenmektedir. BKB, kliniklere başvuran tüm kişilik bozukluğu vakalarının %30-60'lık bir kısmını oluşturmaktadırlar (10).

Crawford ve arkadaşlarının 644 kişiyle SCID-II kullanılarak yaptıkları çalışmada; yaşam boyu kişilik bozukluğu yaygınlığının %15.7 ve BKB yaygınlığının %3.9 olduğunu bulmuşlardır (11).

Reich ve arkadaşları şizofrenik, depresif hastaların ve herhangi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan kontrol grubunun akrabalarıyla, Structured Interview for DSM-III Personality Disorders (SIDP) kullanılarak yaptıkları bir çalışmada, adı geçen grupların akrabalarında BKB görülme sıklığı %1,6 olarak saptamışlardır (12).

BKB olan hastaların birinci derece yakınlarında bu bozukluğun görülme oranı genel popülasyona göre yaklaşık 5 kat fazladır. Aynı zamanda madde suistimali, anti-sosyal kişilik bozukluğu ve depresif bozukluklar için de artmış ailesel risk vardır (8).

Farklı ülkelerde BKB epidemiyolojisi ve yaygınlık oranları hakkında ortaya konulmuş, benzer araştırmalar ve benzer sonuçlara rastlanmaktadır (13).

Çeşitli çalışmalarda BKB yaş ortalamaları 21 ila 36 arasında saptanmaktadır (14).

BKB olgularının %90'ın bir, %40'ı ise ikiden fazla eşlikçi psikiyatrik tanı almaktadır. Bu örtüşme sadece hastaların klinik uygulamadaki değerlendirilmesini zorlaştırmakla kalmayıp aynı zamanda beyin görüntüleme çalışmalarında da birçok farklı bölgede, farklı sonuçlar alınmasına neden olmaktadır. Örneğin bipolar spektrum bozukluğu ile duygusal kusurluluk ve dürtüsellik özelliklerini paylaşmaktadır. Bu hastalarda komorbite ve yanlış tanı sıklığı (15).

Hem tanı karmaşıklığı, hem de toplumda sık karşılaşılan bir durum olması nedeniyle BKB'nin tanınması için ek yöntemlere ihtiyaç vardır.

2.4.Etyoloji

Borderline kişilik bozukluğu ile ilgili yapılan etiyolojik çalışmalar genetik, yapısal, nörolojik, davranışsal ve erken dönem yaşantıları üzerine odaklanmışlardır.

Kernberg (1967), borderline kişilik örgütlenmesinin etiyolojisini Mahler'in (1952) gelişimsel şemasına dayanarak açıklamıştır. Çocuğun, gelişiminin ayrılma sürecindeyken anne figüründen ayrılması ile bu süreçte sorun olduğunu düşünmüştür. Hastalar sonuçta yalnız kalmayla baş edemeyen, anksiyöz, bağımlı ve terk edilmeye aşırı duyarlı bireylerdir (16).

Çocukluk çağı krizinin erişkin formunda bireyler, yalnız kalmaya tahammül edemezler ve kendileri için önemli olan kişiler tarafından terk edilmekten korkarlar. Borderline hastalar, ebeveyninden ya da diğer bakıcı figürlerinden ayrılma durumuyla karşılaştıklarında aşırı anksiyeteye kapılabilirler.

Kernberg, borderline kişilik bozukluğu olan hastaların, Mahler'in "simbiyotik evre" olarak tanımladığı ikinci dönemi başarılı bir şekilde geçtiğini ancak gene Mahler'in deyimiyile ayrılma-birleşme evresinde yani üçüncü dönemde takıldıklarını belirtmiştir.

Ancak sadece psikodinamik yaklaşımlarla BKB'yi açıklamak yetersiz kalmaktadır. BKB etiyolojisine ilişkin yapılan çalışmalarda, frontal lobtaki değişikliklerin, örneğin glikoz metabolizma ve serotonin düzeyinin düşük olmasının dürtüsel davranışları arttırdığı gözlenmiştir. BKB olan kişilere serotonin düzeyini yükselten ilaçlar verildiğinde hem öfke düzeylerinde hem de diğer dürtüselliklerin de azalma olduğu gösterildi. Bu durum bozukluğun dürtüsellikle ilgili kısmını oluşturan semptomların biyolojik sebeplere dayandırılabilceğini göstermektedir (17).

BKB tanılı hastalarda hastalığın doğasını anlamak için 2000'li yıllarda yapılmaya başlanan MR çalışmalarında ilk bulunan özellik hipokampus hacminde azalma olduğuydu. Bu durum hastaların çocukluk yaşta yaşanan travmaları (cinsel ve fiziksel istismar, intihar girişimi) ile ilişkili bulundu. Madde kullanımı olan BKB hastalarında ise putamendeki hacimde artış görüldü (19).

İlerleyen yıllarda BKB hastalarında beyin MR görüntülemelerine ek olarak, fMRI, kortikal kalınlık ve PET çalışmaları da yapıldı.

Çalışmalar BKB’de frontolimbik döngüde bazı anormalliklerin olduğunu gösterdi; anterior singulat korteks, orbitofrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, amigdala ve hipokampus kalınlıklarında azalma vardı (18,20,21,22). Pariyetal korteksin yapısal değişiklikleri BKB’deki dissosiyatif özelliklerle ilişkili olduğu orbitofrontal korteksinki ise, emosyonel labilite, dürtüsellik ve sosyal disinhibisyonla ilişkili bulundu (23). PET çalışmalarında ise bilateral orbitofrontal kortekste hipometabolizma izlendi.

2.5.Genetik ve Biyolojik Faktörler

DSM-IV tanı ölçütlerine göre yapılan bir ikiz çalışmasında, konkordans oranları monozigotlar için %35 ve dizigotlar için %7 olarak bulundu. Torgersen, borderline kişilik bozukluğunda %60 genetik faktörlerin rol oynayabileceğini ifade etmektedir (24).

Borderline kişilik bozukluğu tanısı almış çocuk ve ergenlerin ailelerinde en az %70 oranında psikopatolojiye rastlanmaktadır. Bu bulgulardan yola çıkarak çocuğun gelişimsel sorunları, ailenin sahip olduğu psikopatolojiyle beraber biyolojik yatkınlık temelinde açıklama yoluna gitmişlerdir (25).

Nörotransmitterlerle ilgili araştırmalarda, kişilik özellikleriyle ilgili çalışmalar dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerin uyarılmışlığının arttığını göstermektedir (26,27).

Yapılan araştırmalarda Triptofan hidroksilaz (TPH)’ın TPH-1 ve TPH-2 izotipleri özellikle bu bozukluğun intihar davranışı ile ilişkili bulundu (28). Serotonin taşıyıcı genlerin belirli bazı allellerini taşıyan kişilerin, travma sonrası duygusal problemler geliştirme riskinin daha yüksek olduğu ve strese toleransının düşük olduğunu belirttiler. (29). Borderline kişilik bozukluğu tanısı konulan kişilerde, sağlıklı kontrollerden farklı sayılarda MAO-A geni tekrar dizileri saptandı (30). Dopamin D2 reseptör geninin (DRD2) bazı allellerinin de borderline kişilik özellikleri ile ilişkisi tespit edildi (31).

Borderline hastalarda affektif insitabiliteden kolinerjik disfonksiyonun sorumlu olabileceği düşünülmektedir. EEG ile yapılan uyku çalışmalarında, depresyon eş tanısı olmayan borderline kişilik bozukluğu tanısı alan bireylerin REM uyku latansında, major depresif bozukluğu eş tanısı alan kontrol hastalara oranla azalma olduğunu bulmuşlardır (32).

Borderline hastaların REM uykusunun deneysel indüksiyonunda kolinerjik sistem agonistlerine kontrol grubuna göre daha hassas oldukları saptandı, bu da kolinerjik sistem disfonksiyonu olduğunu desteklemektedir (33).

Brown ve arkadaşlarının kişilik bozukluğu tanısı almış hastalarda yaptığı çalışmada, beyin omurilik sıvısında (BOS) serotoninin major metaboliti olan 5-HIAA düzeyinin, intihar girişimi ve saldırgan davranış öyküsüyle ters bir ilişkiye sahip olduğunu saptadılar (34). Borderline kişilik bozukluğu tanısı alan kadın hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise, intihar girişimiyle 5-HIAA düzeyleri arasında ters ilişki olduğunu bulmuşlardı (35).

Ayrıca, BOS' da Homovalinik asit (HVA) konsantrasyonundaki düşüklük ile intihar davranışı arasında ilişki olduğu bildirildi. (26) Bu sonuç, katekolamin sisteminde merkezi disfonksiyonun ve dopamin düzeylerindeki anormalliklerin dürtüsel ve saldırgan davranışlara yol açabileceği kuramını desteklemektedir. Kendini sakatlama davranışıyla ilgili olarak serotonerjik sistem disfonksiyonu yanı sıra opiyat sisteminde disregülasyon olduğuna yönelik çeşitli ifadeler bulunmaktadır (36).

İlerleyen yıllarda birçok MR çalışması yapılarak hastalığın doğası anlaşılmaya çalışıldı. Adolesan yaş grubunda yapılan bir çalışmada, BKB tanısı olan ve psikiyatrik bir hastalık tanısı olmayan sağlıklı adolesanların beyin MR'larının kortikal kalınlık analizleri yapıldı. BKB'lerde bilateral hipokampus volumetrisinde, sağ amigdala volümünde azalma sağlıklı kontrollere göre anlamlı çıktı. Antidepresan kullanımın gri madde volümünde değişiklik yaratmadığı gösterildi. Daha önceki çalışmalarda erken dönemde, yeni tanı alan BKB hastalarının limbik yapılarında volumetride değişiklik olmadığı izlendi. Bu çalışmada, limbik yapılarda hacim azalması saptanırken, erişkin BKB'lerde görülen frontal ve pariyetal hacim azalmaları olmadığı gösterildi (37). Bu da hastalığın limbik bölgede başlayıp ilerleyen yaşlarda frontal ve pariyetal bölgelere yayıldığı teorisini düşündürmektedir.

2.6. Patogenez

Hipotalamo-pituiter-adrenal aksın BKB patogenezindeki önemine ilişkin çalışmalar mevcuttur (38). Çocukluğunda istismara uğrayan BKB hastalarında, CRH'a ACTH/kortizol yanıtının arttığı tespit edildi ve süreklilik gösteren çocuk istismarının CRH reseptör hassasiyetini arttırdığını düşündürmektedir (39).

2.7. Prefrontal Şebeke

Frontal lob fonksiyonel olarak 3 bölümden oluşur. Motor korteks, rolandik sulkusun önünde yer alır, serebellum, talamus ve basal gangliolarla bağlantıları bulunur. Premotor korteks, Broadmanın 6. Alanı olarak bilinir ve öğrenilmiş aktivitelerin belli bir düzen içinde yapılmasını sağlar. Prefrontal korteks (PFK) ise tüm korteksin %30'unu oluşturmakta ve heteromodal, unimodal, paralimbik ve limbik alanlarla bağlantıları bulunmaktadır. Hafıza, düşünme, karar verme ve idari görevler gibi birçok görevi vardır. Prefrontal korteks çevremizden gelen tüm bilinçli veya bilinçsiz uyarıları (duyusal sistem, limbik sistem, subkortikal yapılar) toplar, bütünleştirir, yargılar ve sonuçta uygun davranışa karar verir. Bu nedenle PFK bilincin yerleştiği yer, beynin CEO'su veya supervizoru olarak da adlandırılır (82).

PFK'nın doğuştan öğrendiğimiz veya zaman içindeki deneyimlerle öğrenilmiş otomatik davranışlarda rolü yoktur.

PFK yönetici işlevlerden sorumlu ana yapıdır ve 3 ana bölüme ayrılır.

Ventromedial PFK; orbital bölgenin medial parçası ve medial prefrontal korteksin alt kısmından oluşur. Burası orbitofrontal korteks olarak da bilinir. Dürtü ve duyguların düzenlenmesinde rol oynar. Nerde nasıl davranılacağını düzenlenmektedir. vmPFK, dorsomedial sistem, limbik sistem, olfaktör alandan uyarıları alır, amigdala, hipokampal formasyon, lateral hipotalamus, singulat kortekse sinyaller gönderir. Bu bağlantıları sayesinde emosyonel davranışlarımızın, alışkanlıklarımızın oluşmasında rol oynar. Oksipital korteksten inferior temporal kortekse uzanan ventral yol 'ne' yolu vmPFK'te sonlanır. Bilateral vmPFK'da hasarı olanlarda impulsif, disinhibe davranışlar gözlenir. Ani öfke patlamaları veya aşırı neşeli olma, empati kaybı, sosyal ilişkilerde sorunlar, çocuksu hareketler, planlama ve karar vermede zorluklar

izlenebilir. Bu durum Orbitofrontal Sendrom olarak da adlandırılır. Tek taraflı hasarlarında, yargılamada bozulma, disinhibisyon ve sosyal ilişkilerde sorumsuzluk ortaya çıkar.

Dorsolateral PFK: Motor ve duyuşsal korteks ile sıkı bağlantıları vardır. Yürütücü işlevlerin ana kontrolünü sağlar. Başlıca görevleri çalışma hafızası, karar verme, planlama gibi idari işlevleri yönetmek olup motor hareketlerin planlanması ve organizasyonunda da görev alır. Posterior pariyetal alan, süperior temporal, talamus, basal gangliolar ve hipokampus ile bağlantıları vardır. Oksipital korteksten çıkıp posterior pariyetal kortekse projekte olan 'nerede' yolu dlPFK'te sonlanır.

Kısacası dlPFK'nın görme ile ilgili de işlevleri vardır. Ayrıca dlPFK'in yalan söyleme ve sosyal davranışlarda da rolü vardır. Hasarında azalmış sözel akıcılık, öğrenmede ve görevleri kopyalamakta zorluklar, dikkati sürdürme zorlukları izlenir. Hedefe yönelik bir davranışın sergilenmesinde bilginin kısa süreli bellekte tutulmasını, değiştirilmesini sağlayan çalışma belleği sayesinde yüksek kortikal fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynar. Çalışma belleği, kısa süreli bellek gibidir, sınırlı sayıda bilginin kısa süreli bellekte tutulması ve o anda gerekli bir diğer işlem için kullanılıp atılmasıdır. PFK'nın subkortikal yapılarla olan bağlantıları nedeniyle lezyonlarında hem yeni bilgilerin öğrenilmesinde hem de önceden öğrenilenlerin geri getirilmesinde sorunlar olur.

Süperior medial prefrontal korteks: vmPFK'nın üzerinde hemisferlerin medialinde anterior singulat korteksi de içine alacak şekilde yerleşir. Karar verme ve duyguların düzenlenmesinde görevlidir.

Anterior singulat korteks, anatomik olarak singulat korteksin 4 parçasından biridir. Ödül beklentisi, karar verme, empati kurma, implus kontrolü gibi bilişsel işlevlerde ve otonomik fonksiyonlarda (kan basıncı, kalp hızı gibi) önemli görevleri vardır. Anterior singulat korteksin dorsal parçasının prefrontal korteks ve pariyetal korteks ile bağlantıları vardır. Bu da bilişsel işlevlerin yönlendirilmesinde rol oynamasını sağlar. Emosyonel işlevlerde ise ventral parçası, amigdala, hipotalamus, anterior insula ve nükleus akkumbens ile olan bağlantıları sayesinde rol oynar. Anterior singulat korteksin en önemli görevi aslında iç ve dış dünyadan gelen uyarıları birleştirme ve

dikkatin sürdürülebilmesidir (83). Dikkat, alana özgü modülasyonunda serebral korteksin her düzeyinde temsil edilir. Limbik yapılar,

Prefrontal ve pariyetal kortekste dikkat şebekesi yukardan aşağıya kontrol edilir. ARAS'tan ise aşağıdan yukarıya dikkat maktriksi düzenlenir (71).

2 taraflı singulat korteks lezyonlarında akinetik mutizm tek taraflı lezyonlarında ise abuli, apati ortaya çıkar.

2.8. Nörogörüntüleme

Birçok çalışma BKB tanısı konulan kişilerde limbik sistemde amigdala ve hipokampus hacimlerinde azalma olduğu bildirilmiştir (40). Limbik sistemdeki bu değişiklikler duygudurum bozukluklarında olanlara benzerlik göstermektedir (41).

BKB tanısı konulan hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla orbitofrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks ve anterior singulat kortekste hacim azalması saptanmıştır (42).

BKB hastalarına standart yüz ifadeleri gösterildiğinde, sol amigdala aktivasyonunun sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olması dikkat çekmektedir (39).

Korteks gri madde hacmi, korteksin hem kalınlığının hem de yüzey alanının toplamıdır. Bu iki ölçümün bağımsız genetik temellere sahiptir. Gri madde hacmi gibi kompozit bir ölçümün çalışmalarda kullanılması heterojen sonuçlara neden olmaktadır. Oysa ki korteks kalınlık ölçümleri psikiyatride umut verici bir biyobelirteç gibi gözükmektedir. Son zamanlarda geliştirilen tekniklerle submilimetrik ölçümler yapılarak bölgesel korteks kalınlıkları ölçülmektedir (15).

Korteks kalınlığının çevresel faktörlere duyarlı olduğu bazı çalışmalarda gösterildi (43). Çeşitli psikiyatrik hastalıklarda yapılan çalışmalarda kortikal kalınlıklar değerlendirildi (44,45,46).

Bøen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 18 kadın SCID2 ile tanısı konmuş BKB tanılı hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında kortikal kalınlıklarla, aleksitimi ölçeği, WAIS Matris akıl yürütme ve kelime test performansları kıyaslandı. Sol hemisferde hastalar 3 kümede azalmış korteks kalınlığı sergiledi. 1. Küme medial prefrontal

korteks, parasantral lobul ve pariyetal korteksi içeriyordu. 2. Küme temporopariyetal kavşaktaydı. 3. Küme inferior frontal gyrus, lateral orbitofrontal korteks (OFC) ve frontal ve temporal kutuptu. Sağ hemisferde ise 2 önemli yerde kortikal kalınlık azalması izlendi; parasantral lobul ve prekuneus. 6 ay herhangi bir psikiyatrik ilaç kullananlarla kullanmayanlar arasında kortikal kalınlıklarda farklılık saptanmadı. Kontrol grubunda WAIS Matriks akıl yürütme ve kelime test performansları önemli ölçüde yüksek bulundu. Aleksitimi ölçek puanları ile korteks kalınlığında azalma arasında, özellikle de pariyetal korteks kalınlığında azalma ilişkisi gösterildi (15).

45 BKB tanılı ve 35 sağlıklı kontrol grubunun alındığı bir 'dinlenme modu- fMRI' çalışmasında BKB grubunda sağ posterior singulat kortekste ve prekuneusta azalmış Amplitude of Low Frequency Fluktuations (ALFF) ve Regional Homogeniy (ReHo) gösterildi. Bu hastalara depresyon, anksiyete, çocukluk travmaları, affekt değişkenliği ve dürtüsellik ile ilgili ölçekler yapıldı. Psikolojik ölçeklerle görüntüleme değişiklikleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (47).

Öfke ve saldırganlık semptomları ön planda olan 20 ergen BKB tanılı hasta, 20 sağlıklı ergen, 32 BKB tanılı yetişkin ve 34 sağlıklı yetişkin ile karşılaştırıldı. Zanolini Rating Scale, Barrat İmpulsiveness Scale ve Difficulties in Emotion Regulation Scale testleri ile sonuçlar karşılaştırıldı. BKB'li ergenlerde sol posterior insula, sol dorsal striatumda olduğu kadar sol inferior frontal kortekste de sağlıklı ergenlere ve BKB'li yetişkinlere göre artmış aktivasyon izlendi. Bu durum da bu bölgelerin artmış aktivasyonunun ergen BKB'lere özgü olduğunu düşündürdü. Bu çalışma, BKB'li hastalarda erken gelişim aşamasında sosyal reddetme ile ortaya çıkan öfke ve saldırganlığın yüksek duygusal tepkiye ve duygu disregülasyonuna neden olduğu ve bu duruma erken müdahalenin gerekliliğine işaret etti (48).

2.9. Klinik

ICD-10'a göre borderline kişilik bozukluğu; davranışlarının sonuçlarını düşünmeden hareket eden, duygulanımda kararsızlık ve önceden tahmin edilemezlik, duygu ve davranış patlamalarını kontrol etmede yaşanan güçlükler, kavga etme ve çatışma ortamı yaratma ve sürdürme potansiyeline sahip ve iki alt tipi olan bozukluk olarak tanımlanmaktadır. İkisinin de temel özellikleri özdenetiminin olmaması ve dürtüselliktir (49).

Dürtüsel tip: Duygusal dengesizlik ve dürtü kontrol etmede yaşanan zorluklar ile karakterizedir. Tehdit edici ve saldırgan davranışlar sık rastlanmaktadır ve daha çok başkalarının eleştirilerine tepki olarak saldırgan ve tehdit edici davranışlar sergilerler.

Borderline tip: Kendilik imgesinde, amaçlarda ve içsel tercihlerde bozulmayla kronik boşluk hissi, yüzeysel kişiler arası ilişkiler ve intihar girişimlerini de içine alacak şekilde kendine zarar verici davranışlar ortaya koymakla karakterizedir (50).

Bu bozukluğu olan kişiler, tartışmacı, huzursuz, iğneleyici bir iletişim içinde olma, kumar oynama, aşırı para harcama, aşırı seks yapma ya da aşırı yeme gibi uygunsuz baş etme davranışları gösterebilmekte, kronik depresyon ve boşluk duyguları içinde intihar girişimlerinde bulunabilmektedirler. Bu hastalarda, özellikle yoğun stres döneminde bedensel belirtiler ve kuşkucu düşünme biçimi belirgindir.

Borderline kişilik bozukluğu olan kişilerin benlik algılarındaki belirsizlik, mesleki ve yaşamsal alanda ve değerlerde de belirsizliğe yol açmaktadır.

Borderline kişilik bozukluğu olan kişilerin yaklaşık %70-75'inde en az bir kez ciddi biçimde intihar eğilimi görülür, çoğunda intihar girişimi bulunur ve %8-10'unda tamamlanmış intihar öyküsü vardır, bu da genel nüfusa göre 50 kat daha fazladır. Başta duygudurum bozukluğu ve madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar olmak üzere eş tanı varlığının intihar riskini artırdığı bildirildi (51).

2.10. Tanı

Literatürde, borderline kişilik bozukluğu tanısının konulmasında bazı zorlukların olabileceği ifade edilmektedir. Eksen 2 tanıları ve bipolar bozukluk ile sıklıkla karışması nedeniyle birçok tanı kriteri tanımlandı.

DSM-5'e Göre Kişilik Bozukluğu Tanı Kriterleri

Kişilik Bozukluğu: Kişinin içinde yaşadığı kültürün beklentilerinden belirgin olarak sapan, süregiden bir içsel yaşantı ve davranış örüntüsü. Bu örüntü, aşağıdakilerden iki ya da daha çok alanda kendini gösterir:

Tablo-1: Kişilik Bozukluğu Tanı Kriterleri

1. Biliş (kendini, diğer insanları ve olayları algılama ve yorumlama yolları).
2. Duygulanım (duygusal tepkilerin aralığı, yoğunluğu, değişkenliği ve uygunluğu).
3. Kişiler arası işlevsellik.
4. Dürtü denetimi.

Süregiden, esneklikten yoksun bu örüntü, çok değişik kişisel ve toplumsal durumları kapsar. Klinik açıdan belirgin sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye yol açar. Bu örüntü kalıcı ve uzun sürelidir ve başlangıcı en azından ergenlik ya da erken erişkinlik dönemine uzanır.

Süregiden bu örüntü, başka bir ruhsal bozukluğun bir görünümü olarak ya da başka bir ruhsal bozukluğun bir sonucu olarak daha iyi açıklanamaz.

Bu örüntü, bir maddenin (örn., kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun (örn., kafasını çarpma) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

DSM 5’te kişilik bozuklukları A, B ve C olmak üzere üç kümede toplanmıştır.

Tablo-2: Kişilik Bozuklukları Kümeleri

A: Kümesi’nde Kuşkucu (Paranoid) Kişilik Bozukluğu, Şizoid Kişilik Bozukluğu ve Şizotipal Kişilik Bozukluğu;
B: Kümesi’nde Antisosyal Kişilik Bozukluğu, Sınırdaki (Borderline) Kişilik Bozukluğu, Historiyonik Kişilik Bozukluğu ve Narsisistik Kişilik Bozukluğu;
C: Kümesi’nde Çekingen Bağımlı Kişilik Bozukluğu, Bağımlı Kişilik Bozukluğu ve Takıntılı-Zorlantılı (Obsesif-Kompulsif) Kişilik Bozukluğu bulunmaktadır

BKB’nin en öne çıkan özellikleri, kişiler arası ilişkilerde, kimlik duygusunda ve duygulanımda tutarsızlıklar ile dürtüleri kontrol etmekte zorluk çekmedir (52).

Borderline kişilik bozukluğu özellikleri şunlardır (DSM 5, 2013); Aşağıdakilerden en az beşi ile belirli, erken erişkinlikte başlayan, kişilerarası ilişkilerde, benlik algısında ve duygulanımda tutarsızlık

Tablo-3: DSM-5 Borderline Kişilik Bozukluğu Özellikleri

1	Terk edilmekten kaçınmak için çılgınca çaba gösterme
2	Gözünde aşırı büyütme ve yerin dibine sokma uçları arasında giden, tutarsız ve gergin kişilerarası ilişkiler
3	Kimlik karmaşası
4	Kendine kötülüğü dokunacak en az iki dürtüsellik (para harcama, cinsellik, madde kötüye kullanımı, güvensiz araç kullanma vb.)
5	Yineleyici intihar davranışları, girişimleri ya da göz korkutmalar
6	Duygulanımda tutarsızlık
7	Süreğen bir boşluk duygusu
8	Uyumsuz yoğun bir öfke, öfke denetiminde güçlük
9	Zorlanmayla ilişkili gelip geçici kuşkucu düşünceler ya da ağır çözülme belirtileri

2.11. Ayırıcı Tanı

BKB sıklıkla eksen-I bozuklukları ile birlikte görülmektedir. Örneğin; madde kullanım bozukluğu ile birlikte görülme oranı %53.1, travma sonrası stres bozukluğu ile birlikte görülme oranı%46.9'dur. Araştırmacılar tarafından birlikte görülme oranları konusunda fikir birliğine varılamasa da borderline kişilik bozukluğu sıklıkla duygu durum bozuklukları hatta özellikle bipolar duygu durum bozukluğu ile birlikte görülmektedir. Bunların dışında anksiyete bozuklukları (agorafobinin eşlik ettiği panik bozukluk, sosyal ve özgül fobi, obsesif kompulsif bozukluk), yeme bozuklukları, somatoform bozukluklar ile birlikte görülmektedir (54).

Borderline kişilik bozukluğu eksen-II tanılarıyla da oldukça sık oranda birlikte görülmektedir. Özellikle de histriyonik, narsisistik, antisosyal kişilik bozuklukları yani diğer B kümesi kişilik bozuklukları ve bazı A kümesi bozukluklar eşlik etmektedir (19).

Hem Şizotipal kişilik bozukluğunda hem de BKB'de paranoid düşünceler ve bazı illüzyonlar bulunabilir. Fakat bunlar BKB'de dış çevreden etkilenecek kişiler arası

ilişkilerde oluşur ve gelip geçici özellik gösterir. Şizotipal kişilik bozukluğunda ise daha kalıcı niteliktedir ve dış çevreden bağımsız bir şekilde gelişirler (55).

Paranoid kişilik bozukluğu ve narsisistik kişilik bozukluklarında da BKB'de olduğu gibi öfkeyi aşırı bir şekilde sergileme görülürken, benlik algısında değişkenlik görülmez, kendine zarar verme, dürtüsellik ve terk edilmeye karşı hassasiyet görece daha azdır (54).

Hem antisosyal kişilik bozukluğunda hem de BKB'de manipülatif davranışlar görülmektedir. Fakat bu bozukluklarda, bu davranışları sergileme amaçları farklılık göstermektedir. Antisosyal kişiler çıkar sağlamak, güç elde etmek, maddi doyum sağlamak için bu davranışları sergilerler. BKB'de ise amaç ilgi odağı olmak ve terk edilmemektir (54).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Klinik Değerlendirme

Çalışmaya Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'nde değerlendirilen, 18-38 yaşı arası, 20 BKB hastası dahil edildi. Hastaların muayeneleri bir psikiyatri uzmanı tarafından yapıldı. BKB tanısı için SCID-1 ve SCID-2 testleri kullanıldı. Dahil edilme ve dışlama kriterleri oluşturuldu. Kriterleri karşılayan hastalar çalışmaya alındı.

Dahil etme kriterleri;

1. Uzman bir psikiyatrist tarafından değerlendirilen, 18-50 yaşları arasında SCID-1 ve SCID-2 testleri ile BKB tanısı alan, MR çekilmesi kontrendike olmayan sağlıklı gönüllüler

Dışlama kriterleri;

1. Nörokognitif test performansını etkileyebilecek herhangi bir MSS veya başka bir tıbbi hastalığı olmak,
2. Mental retardasyon, kafa travması, nörolojik hastalık gibi hastanın kooperasyonunu, gerçeği değerlendirme yetisini ve bilişsel fonksiyonlarını bozan durumların bulunması,
3. Beyin cerrahisi girişim öyküsü olması,

Çalışmaya alınacak hasta sayısının belirlenmesinde kortikal kalınlık ölçümünün yapıldığı bir araştırma temel alındı (58). Yapılan güç analizine göre "power effect" %80 olarak belirlendiğinde 24 hastadan oluşması gerektiği sonucuna varıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, dominant eli ve eğitim durumları öğrenildi ve kayıt edildi. Çalışmaya alınan bütün hastalara beyin MR ve nöropsikiyatrik testler yapıldı.

3.2. Manyetik rezonans görüntüleme

Çalışmaya dahil edilen hastalara Philips Achieva 1.5 Tesla MR "SENSE-Head-8 coil" ile çekim yapıldı. İki ardışık yüksek çözünürlüklü T1 görüntüleri alındı. Sekans

parametreleri: TR/TE=8.6/4.0 s, Flip açısı = 8°, FOV= 240 mm, voksel boyutu= 1.25/1.25/1.2 mm (düzeltilmiş= 0.94/0.94/1.2 mm), 150 koronal kesit, çekim süresi 7.23 dakikaydı. Çekim yapılan bireylerde olası parankimal lezyonların saptanması için T2 aksiyal ve “flair coronal” çekimler yapıldı.

Tarama sonrası alınan görüntüler morfometrik analiz için kullanıldı. FreeSurfer 4.05 programı ile kortikal kalınlık ölçümü yapıldı. Ölçüm sonrası görüntüler görsel olarak doğruluk açısından değerlendirildi. Tam değerlendirilemeyen durumlarda analiz tekrarlandı.

FreeSurfer 4.05 otomatik segmentasyon, hacim ve kalınlık ölçümü yapan bir programdır (59,60). Değerlendirme açısından beyin beyaz cevherde duyarlılığı %90, özgüllüğü %93; gri cevherde duyarlılığı %82, özgüllüğü %95 olan duyarlı bir yöntemdir (60).

3.3. Nöropsikiyatrik Değerlendirme

Hastaların değerlendirmesi için kullanılan nöropsikolojik batarya tablo 4’de verilmiştir.

Tablo-4: Nöropsikolojik Batarya

Nöropsikolojik Batarya
1. Frontal yürütücü işlevler
a. Wisconsin kart eşleme testi
2. Karmaşık Görsel Algısal İşlevler
a. Çizgilerin yönünü belirleme testi
b. Hooper görsel organizasyon testi
3. Yapılandırma testleri
a. Küp desen testi
4. Dikkat testleri
a. Sayı menzili
b. Kategori isimlendirme (Hayvan sayısı)
c. K.A.S testi
d. Stroop testi
5. Dil özellikleri
a. Boston isimlendirme testi
6. Öğrenme ve Bellek İşlevleri
a. California Sözel Öğrenme Testi
b. REY

3.3.1. SCID-1 ve SCID-2 Testi

DSM-IV Eksen I Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I); DSM-IV'e göre First ve arkadaşları tarafından 1997'de geliştirilmiştir. SCID-1, Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından 1999'da dilimize çevirisi yapılarak, güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (61,62).

DSM-III-R Eksen II Bozuklukları için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-II); Kişilik bozukluklarının değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş olup, dilimize çevirisi Sorias ve arkadaşları, güvenilirlik çalışması ise Coşkunol ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. SCID-II, kişilik bozukluklarının komorbid tanı ölçütlerini taramak amacıyla geliştirilmiş, 120 soruluk bir formu içermekte ve görüşme sırasında özellikle formda "evet" olarak yanıtlanmış maddeler üzerinde durularak hangi tanı ölçütlerinin karşılandığı değerlendirilmektedir (63,64,65).

3.3.2. Wisconsin Kart Eşleme testi

Wisconsin Kart Eşleme Testi ilk olarak Berg tarafından 1948 yılında geliştirilmiştir. Sonrasında 1981'de Heaton teste son şeklini vermiştir. Bir yürütücü işlev testi olarak kabul edilir. Karmaşık dikkat, çalışma belleği, soyut düşünme, kavramsallaştırma, irdeleme, amaca yönelik davranış oluşturma, bunu koruma ve gerektiğinde yeniden düzenlemeyi içeren birçok fonksiyonu test etmektedir.

Bu test frontal lop fonksiyonlarını ölçen bir test olarak kabul edilir (66,67). Test materyali 4 adet uyarıcı kart, 64 adet iki deste tepki kartından oluşur. Tepki kartları deste içinde belli bir sıraya göre dizilidir. Hiçbir zaman aynı renk, miktar ve şekilden oluşan kartlar arka arkaya gelmez.

3.3.3. Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi

Benton, Hanay ve Varney tarafından 1975 yılında geliştirilmiştir, 1978 yılında son hali verilmiştir. Çizgilerin yönünü belirleme testi, görsel mekansal algılama ve yönelim testidir. Test 5 adet alıştırmaya sayfası, sonrasında 30 adet soru sayfasından oluşur. Teste başlamak için 5 alıştırmaya en az 2 tanesi doğru yapılmalıdır. Hasta en fazla 30 puan alabilir (68).

3.3.4. Hooper Görsel Organizasyon Testi

1958 yılında Hooper tarafından görsel uyarıların düzenleme yeteneğini ölçmek amacıyla tanımlanmıştır (69,70).

Parçalanmış nesnelerin algılanması, testteki 30 unsur ile ölçülebilir. Genç erişkinler ortalama 25 puan elde ederler. 65 yaş üstündeki kişilerde 22 puan ve üzeri normal kabul edilir. Eğitim bu testteki performansı etkileyebilir. Bu testteki primer bozuklukları kapsamayan hataların nedenleri, afazi, dürtüsellik ve görsel kusurlardır (71).

3.3.5. Küp Desen Testi

Görsel-mekansal işlevleri ve motor becerileri değerlendiren bir testtir. Özellikle frontal lob olmak üzere, frontal ve paryetal lobun fonksiyonlarını gösterir (72,73).

Test için aynı boyutlarda 9 tane küp kullanılır. Küplerin her biri kırmızı ve beyaz renklerle ortadan iki eşit parça oluşturacak şekilde boyalıdır. Katılımcının toplamda 9 şekli örnek resimdeki gibi yapması istenir. İlk 2 şekil, testi yapan kişi tarafından katılımcıya örnek olması için yapılır. Test için esas olan doğru şekli en kısa sürede yapmaktır. İlk iki şekil 2 şer puan, üç ve 4. şekil 6'şar puan, 5-9'uncu şekiller 7'şer puan üzerinden değerlendirilir. Katılımcı doğru yaptığı her şekilden yaptığı süreye göre puan alır. En yüksek puan 51'dir. Birbirini izleyen 2 hata olursa teste devam edilmez.

3.3.6. Sayı Menzili

Sayı menzili (SM) testi, iki bölümden oluşur. Birinci bölüm ileriye doğru SM, ikinci bölüm geriye doğru SM'dir. İki bölüm ayrı ayrı uygulanır. İlk önce ileri SM uygulanır. Daha sonra geri SM uygulanır. Sayılar saniyede bir sayı söylenecek şekilde hastaya okunur. Hem ileri hem de geri SM'inde hasta herhangi bir denemede başarılı oldukça bir sonraki denemeye geçilir. Üst üste iki denemede başarısız olursa teste devam edilmez. Tekrarlanabilen son dizinin rakam sayısı menzili oluşturur (74). Maksimum puan SM ileri testinde 8, SM geri testinde ise 7 puandır. Bu testin sol hemisfer hasarına daha duyarlı olduğu belirtilmektedir. Lezak'a göre frontal hasarlı hastalarda performans daha düşüktür (75).

3.3.7. Kategori İsimlendirme

Bellek bozukluğu olan hastalarda sözel sözcük üretimini incelemek için bir dakikada hayvan isimleri sayması istenir. Hastanın bir dakika içinde saydığı hayvan sayısı not alınır. Aynı hayvan isminin tekrarlanması perseverasyonu gösterir. Hayvan kategorisi dışında bir kategoriden isim söylerse karıştırma olarak değerlendirilir. Değerlendirmede toplam sayı, perseverasyonlar ve karışımlar dikkate alınır.

3.3.8. K.A.S. Testi

Semantik belleği ve karmaşık dikkat işlevlerini değerlendirmek için çok yaygın kullanılan bir testtir. Sözel akıcılık işlevlerinden biri olan konuşma akıcılığını değerlendirir. Verilen belirli bir kategoride, bir dakika içerisinde, sözcük üretiminde bulunabilmeye dayanır. Çalışmamızda bir dakika içinde K.A.S. harfleriyle başlayan özel isim ve sayı olmayan ve aynı kelime kökünden eklerle üretilmiş olmayan kelimeler söylenmesi istenir (76). Değerlendirmede her üç harfle başlayan kelimelerin toplam sayısı, perseverasyonların sayısı ve karışımlar hesaplanır. Sözel akıcılıkta bozulma frontal hasarlarda özellikle, Broca alanının önünde kalan sol frontal alan hasarlarında görülür.

3.3.9. Stroop Testi

Stroop testi uygunsuz uyarının baskılamasının en iyi biçimde değerlendirildiği testlerden biridir. Orbitofrontal bölgenin fonksiyonunu gösterir. J. R. Stroop 1935 yılında geliştirmiş olduğu test, üç kısımdan oluşur.

Testin ilk kısmında hastalara renk isimleri sunulur ve bunları olabildiğince hızlı ve yüksek sesle okumaları istenir. İkinci kısımda renkli basılı nokta kümelerinin renklerinin olabildiğince hızlı söylenmesi istenir. Üçüncü kısımda ise, sunulan rengin adından farklı renkten mürekkeple yazılan kelimelerin olabildiğince hızlı okunması istenir.

Stroop etkisi, hastaların farklı renkteki yazıların renk adlarını okumakta oldukça zorlanmaları ve doğru okuyabilmek için uzun bir süre harcamalarıdır. Hatta bazen yazılı kelimeyi değil, yazının rengini söylemeleri de bu etkiden kaynaklanır.

Frontal işlev bozukluklarında süre uzamakta ya da çok fazla hata ve düzeltme yapılmaktadır. Bu nedenle testin her aşamasında zaman, hata ve düzeltme sayısı kaydedilmiştir. Karmaşık uyarıların ihmal edebilme yetisini (enterferans) ölçen bir testtir (77).

Değerlendirmede beşinci aşamadaki süreden üçüncü aşama için kullanılan süre çıkartılır. Ortaya çıkan süre enterferans süresidir. Çalışmamızda yanlış ve spontan düzeltmeler de değerlendirilmede dikkate alınır. Enterferans süresinin 60 saniyenin üzerinde olması patolojik kabul edilmiştir (78).

3.3.10. Boston İsimlendirme Testi

Boston İsimlendirme Testi dil becerilerinden, adlandırmayı değerlendiren bir testtir. Testin uygulamasında 30 resim sırasıyla hastaya gösterilir ve ne olduğu sorulur. Hasta görsel tanıma hatası yaparsa, nesnenin ne olduğu ile ilgili semantik ipucu verilir. Eğer hasta nesneyi tanır, fakat ismini hatırlayamazsa, verilen bir fonemik ipucu ile (doğru ismin başladığı sesle ilgili) bilgi sağlanır (79).

3.3.11. California Sözel Öğrenme Belleği Testi

Bellek işlevlerini ölçmek için kelime listeleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu testlerde kelimeler çok sayıda öğrenme denemeleri şeklinde sunulur ve ardışık olarak her denemede hatırlanan kelimelerin sayısındaki artış, öğrenmenin ölçüsü olarak kabul edilir.

İyi eğitilmiş hastalarda tercih edilen Rey İşitsel Öğrenme Testi (RAVLT) ve California Sözel Öğrenme Testi (CSÖT) bu testlerden en zor olanlarıdır. CSÖT, Delis ve ark tarafından 1987'de sözel öğrenme ve belleği değerlendirmek için geliştirilmiştir. CSÖT diğer sözel bellek testlerinden farklı olarak daha kapsamlı ve çok sayıda kognitif sözel bellek unsurunu inceler.

CSÖT'te 2 adet kelime listesi bulunmaktadır. 1. listenin 5. öğrenme denemesinden sonra, 2. bir kelime listesi sunulur. Daha sonra ilk liste için yeniden hatırlama testi yapılır. Kelimelerin tanınması ise daha sonra test edilir (71).

Test alışveriş listesi formatında olup 4 kategoriye (4 meyve, 4 bitki ve baharat, 4 giyim eşyası, 4 alet) bölünmüş 16 kelimedenden oluşmaktadır. 16 kelimelik iki alışveriş listesine ek olarak ilk liste için kısa süreli gecikmeli ve uzun gecikmeli serbest hatırlama, geri çağırmaı kolaylaştıran kategori ipucu ile hatırlama test edilir. Kelimelerin tanınması için yapılan 44 kelimelik bir liste hastaya okunur ve birinci listede olan kelimelerin okunması durumunda hastaya ‘var’ demesi birinci liste dışı bir kelime okunduğunda ise ‘yok’ şeklinde cevap vermesi istenir (80).

Birinci liste hastaya ‘Pazartesi Alışveriş Listesi’ şeklinde sunulur. Kısa gecikmeli serbest hatırlama uygulamasında gecikmeyi sağlayan B listesi ise hastaya “Salı Alışveriş Listesi” olarak sunulur. Yaklaşık 20 dakikalık gecikmeden sonra, uzun gecikmeli serbest hatırlama değerlendirilir.

CSÖT hatırlanan kelime sayısına ek olarak öğrenme ve hatırlama stratejilerini de değerlendirmektedir.

CSÖT’nde hatırlama hataları, perseverasyonlar ve karışmalar şeklinde karşımıza çıkmaktadır.

Perseverasyonlar: Aynı denemede, kişinin söylediği kelimeyi tekrar söylemesidir. Perseverasyon iki nedenden dolayı ortaya çıkabilir;

1. Kişi, söylemiş olduğu kelimeyi kısa bir aradan sonra tekrarlıyor olabilir. Bu durum frontal lob hasarlı kişilerde, “cevap eğilimini” gösterir.

2. Kişi, kelimeyi, diğer kelimeleri söyledikten uzun bir ara sonra tekrarlıyor olabilir. Bu durum dikkat ya da bellek bozukluğu olan kişilerde, kelimeyi söyleyip söylemediğini hatırlayamamaktan kaynaklanır.

Karışmalar: Karışma, bir önceki listeden veya tamamen farklı bir kategoriden olabilir, bazen ilgili kategorinin hecelerinden türetilen yeni kelimeleri de kapsayabilir. Karışmaların sayısının fazla oluşu, konu ile ilgili ve ilgisiz cevapların ayırt edilmesindeki zorlukları yansıtıyor olabilir.

Tanımanın değerlendirilmesindeki ölçütler ise aşağıdaki gibidir:

Yalancı pozitiflik: Birinci listede bulunmayan kelimelerin tanıma listesi okunduğu zaman fazlaca “var” şeklinde tekrarlanması yalancı pozitifliği gösterir.

Ayrımlanabilirlik: Tanıma listesindeki hedef kelimelerin yalancı pozitifler arasından ayırt edilebilmesidir.

Cevap eğilimi: 0 puan, tüm hedef kelimelere “var ” tüm yalancı pozitif kelimelere ise “yok” yanıtının verildiği durumu gösterir. +1’e yaklaşan puanlar “var” cevap eğilimini ve -1’e yaklaşan puanlar ise “yok” cevap eğilimini yansıtır. İdeal skorumuz 0’dır (80).

Çalışmamızda bu testin Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı’nda Prof. Dr. Hüseyin A. Şahin tarafından tercüme edilip kullanılmakta olan formu uygulanmıştır.

3.3.12. REY Karmaşık Şekil Testi

REY Karmaşık Şekil Testi, 1941 yılında Rey tarafından geliştirilmiştir. Test yapılandırma, görsel-algısal işlevler ve görsel bellek işlevini değerlendirmektedir (81).

Diğer görsel bellek testlerine göre Rey Karmaşık Şekil Testi’nin hatırlama bileşenleri daha zordur. Planlama ve organizasyon bozukluklarına duyarlılığı fazladır.

Rey Karmaşık Şekil Testi, kopyalama, anlık hatırlama ve gecikmeli hatırlama uygulamaları olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır. Şeklin başlangıçta kopyalanıyor olması performansı etkileyebilecek dikkat bozukluklarının etkisini azaltmaktadır (71).

Her üç kategorinin de puanlama sistemleri aynıdır ve ayrı ayrı olarak puanlanır. Şekil, 18 puanlanabilir parçadan oluşmaktadır. Şeklin her bir parçasına 2, 1, 0.5 veya 0 puan gibi örnek şekle bakılarak puan verilir. 18 parçadan alınan puanların toplamı o uygulama için toplam puanı verir. Her bir kategoriden alınan en yüksek puan 36’dır (81).

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınacak hasta sayısının belirlenmesinde kortikal kalınlık ölçümünün yapıldığı bir araştırma temel alındı (58). Yapılan güç analizine göre ‘power effect’ %80 olarak belirlendiğinde 24 hastadan oluşması gerektiği sonucuna varıldı.

Veriler SPSS 23.0 programına yüklendi ve istatistiksel analiz yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma, olarak verildi.

Nöropsikolojik test sonuçları ve kortikal kalınlık ölçümleri SPSS 15.0 programına yüklenerek Spearman korelasyon testiyle analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P<0,05$ olarak alındı.



4.BULGULAR

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastalıkları Hastanesi Psikiyatri Kliniği’de art arda BKB tanısı konan 24 hastanın 1’i araç içi trafik kazası sonrasında kafa travması yaşadığı için, 1’i darp nedeniyle kafa travması olduğu için, 1’i MR çekimine dair yoğun düzeyde korkuları olduğu için ve 1’i de diş teli nedeniyle MR çekilemeyeceği için çalışmadan dışlandı. 20 hasta ile çalışmaya devam edildi.

Hastaların yaş aralığı 18-38 (25,60±6,41), 18’i (%90) kadın, 2’si (%10) erkekti. Sağ el dominansı 18 (%90) hastada olup, 2 (%10) hastada sol el dominant olduğu saptandı. Hastaların eğitim yılı 5-16 yıl (9.85±3.61) arasında değişmekteydi. Özgeçmişlerinde hastaların komorbid psikiyatrik bozukluklar 16’sında vardı, 4 hastanın özgeçmişinde özellik saptanmadı. Özgeçmişinde komorbid psikiyatrik bozukluk olarak en sık depresif bozukluk %65 oranla 13 hastada izlendi. 2. Sıklıkla %15 oranla 3 hastada özgeçmişinde yaygın anksiyete bozukluğu, 2 hastada madde kullanım bozukluğu, 1 hastada alkol bağımlılığı ve 1 hastada da panik bozukluk vardı.

Hastalara SCID-1 yapılarak Eksen-1 eşlikçi tanıları gözden geçirildi. Hastalarda en sık eşlik eden Eksen-1 tanısı %60 oranla depresif bozukluk olarak saptandı. 2. Sıklıkla %10 oranla 2 hastada yaygın anksiyete bozukluğu, 1 hastada panik bozukluk, 1 hastada madde kullanım bozukluğu, 1 hastada obsesif bozukluk, 1 hastada bipolar bozukluk vardı. 4 hastanın eşlik eden Eksen-1 tanısı yoktu.

SCID-2 ile hastalar BKB açısından bir psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirildi. Tüm hastalar BKB olarak değerlendirilirken 1 hastada BKB’ye eşlik eden Paronoid kişilik bozukluğu ve 1 hastada da BKB’ye eşlik eden Histirionik kişilik bozukluğu tespit edildi.

Tablo-5: Demografik Bulgular

	Hastalar
Yaş aralığı	18-38
Ortalama yaş	25,60±6,41
Cinsiyet; K/E	18/2
Dominant el; sağ/sol	18/2
Eğitim yılı	9.85±3,61 (5-16 yıl)

Hastalara yapılan nöropsikolojik testler sonucunda eğitim düzeyinden bağımsız olarak standart normallere göre tüm hastalarda küp desen testinde düşük puanlar gözlemlendi. Nöropsikolojik bataryadaki testlerin sonuçları MR'lardaki bölgesel kalınlıklar ile korele edildi. Hastaların nöropsikolojik test sonuçlarının ortalamaları ve standart sapma değerleri tablo 6'da verilmiştir.

Tablo-6: Nöropsikolojik Test Sonuçları

	Hastalar (n=20)	Standart Sapma
Frontal yürütücü işlevler		
Wisconsin kart eşleme testi		
Toplam yanıt	111,80	20,725
Toplam doğru	73,40	12,537
Toplam yanlış	38,40	22,027
Tamamlanan	4,95	1,356
kategori	22,35	15,390
Perseveratif yanıt		
Karmaşık Görsel Algısal İşlevler		
Çizgilerin yönünü belirleme testi	20,25	3,109
Hooper görsel organizasyon testi	18,10	2,731
Yapılandırma testleri		
Küp desen testi	7,25	4,265
Dikkat testleri		
Sayı menzili		
İleri	6,90	2,593
Geri	4,95	1,637
Kategori isimlendirme (Hayvan sayısı)		
Yanıt	14,95	3,347
Perseverasyon	0,20	0,523
Hata	0	0
K.A.S testi		
Yanıt	30,55	4,122
Perseverasyon	1,70	0,978
Hata	0,50	0,760
Stroop testi		
Stroop-3	17,50	8,185
Stroop-5	29,10	12,464
Enterferans	11,70	7,406

Dil özellikleri		
Boston isimlendirme testi		
Boston Doğru	21,55	2,762
Boston Semantik	1,10	1,07
Boston Fonetik	2,60	1,729
Öğrenme ve Bellek İşlevleri		
California Sözel Öğrenme Testi	4,80	1,673
A1 doğru	7,40	2,087
A2 doğru	8,75	1,371
A3 doğru	9,80	2,284
A4 doğru	10,50	1,905
A5 doğru	8,95	2,258
KGSŞ	8,95	2,038
UGŞ	10,15	2,254
KGİŞ	10,10	1,997
UGİŞ	9,65	4,556
Semantik kümelenme	13,30	1,949
Tanıma A liste	15,05	3,300
Tanıma Toplam		
REY		
REY-0	18,95	4,547
REY-1	15,45	5,698
REY-2	12,85	6,466

Hastalara yapılan beyin MR ile serebral kortikal kalınlık ayrıntılı olarak değerlendirildi. Her iki serebral hemisferin hemen her bölümünde kortikal kalınlık ölçümü otomatik segmentasyon metodu ile ölçüldü. Hastaların her iki serebral hemisfer kortikal kalınlık verileri NPT sonuçları ile korele edildi. Sağ hemisfer inferior, superior frontal, superior temporal, temporal pol, fusiform girus, superior oksipital ve kuneus kalınlıkları ile görsel bellek, sözel bellek, yürütücü fonksiyon testleri ve dikkat testlerinin puanlarının korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0,05$). Sağ hemisfer kalınlıkları ve NPT korelasyonu Tablo-7’de verilmiştir.

Tablo-7: Sağ hemisfer kalınlıkları ve Nöropsikolojik testler ile korelasyonu

Bölge	Sağ hemisfer			
	Kalınlık	Standart sapma	NPT	p ve r değeri
Gyrus frontalis inferior orbitalis	2875,80	236,183	REY-1	p:0,005 r:0,597
Gyrus frontalis inferior	2264,45	159,525	Stroop-düzelme	0,001 r:0,678
Gyrus frontalis superior	2559,05	210,680	Hooper-semantik	p:0,002 r:0,639
Gyrus transversus frontopolaris	2781,10	273,798	CFBT - semantik kümelenme	p:0,001 r:-0,672
Gyrus orbitalis	2851,45	231,130	CFBT-ayrılanabilirlik	p:0,001 r:-0,668
Gyrus temporalis superior lateralis	2831,95	265,263	CFBT-A5-KGSH	p:0,001 r:-0,679 p:0,002 r:-0,652
Temporal pole	3341,55	367,118	CFBT-KGIH	p:0,004 r:-0,617
Gyrus temporalis fusiformis lateralis	2831,95	265,263	CFBT-KGSH	p:0,002 r:-0,637
Gyrus oksipitalis süperior	2205,00	183,544	İleri sayı menzili	p:0,001 r:0,693
Gyrus cuneus	1639,95	88,878	REY-1	p:0,002 r:0,641

Sol hemisferde ise inferior, superior frontal, singulat girus, inferior, superior parietal ve süperior oksipitalin kalınlıkları ile yürütücü fonksiyon testleri, dikkat testleri, sözel bellek ve görsel algısal işlevlerin kıyaslanmasında istatikselsel olarak anlamlı bulundu ($P<0,05$).

Sol hemisferin kalınlıklarının NPT ile korelasyonu ise Tablo-8’de verilmektedir. Diğer bölge kalınlıklarındaki farklılıklar ve NPT korelasyonu anlamlı değildi ($P>0,05$).

Tablo-8: Sol hemisfer kalınlıkları ve Nöropsikolojik testler ile korelasyonu

Bölge	Sol hemisfer			
	Kalınlık	Standart sapma	NPT	p ve r değeri
Gyrus frontalis inferior opercularis	2803,45	172,762	Stroop-düzelme	p:0,002 r:0,643
Gyrus frontalis inferior triangularis	2671,70	194,284	Stroop-düzelme	p:0,003 r:0,626
Gyrus frontalis superior	3094,75	214,461	Stroop-düzelme	p:0,002 r:0,654
Gyrus transversus frontopolaris	2922,40	284,371	Stroop-3	p:0,002 r:0,651
Sulcus-gyrus cingulate anterior	2884,65	210,698	Hooper-doğru	p:0,002 r:0,640
Gyrus cingulate posterior dorsalis	2876,75	193,707	Hooper-doğru	p:0,003 r:0,633
Gyrus cingulate posterior ventralis	2392,60	300,439	CFBT-UGSH	p:0,001 r:-0,673
Gyrus parietalis inferior angularis	2783,20	158,490	Stroop-hata Stroop-düzelme	p:0,003 r:0,628 p:0,001 r:0,655
Gyrus pariyetalis superior	2399,95	143,398	Stroop-düzelme	p:0,002 r:0,639
Gyrus oksipitalis süperior	2218,70	165,522	Stroop-düzelme	p:0,002 r:0,648

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda, literatürde ilk kez BKB tanılı hastalar geniş bir nöropsikolojik test bataryasıyla değerlendirip, bölgesel kortikal kalınlık ölçümleri ile arasında bir ilişkinin olup olmadığı araştırıldı. Görsel uyaranları düzenleme yeteneği için Hooper Görsel Organizasyon Testi, görsel bellek ve frontal bellek için REY, görsel mekânsal algılama ve yönelim için Çizgi Yönü Belirleme Testi, görsel mekânsal işlevler, frontal ve pariyetal işlevler için ise Küp Desen Testi yapıldı. Dil becerileri ve adlandırma Boston İsimlendirme Testi'yle, sözel bellek ve öğrenme California Sözel Öğrenme Testi ile test edildi. Karmaşık dikkat, çalışma belleği, soyut düşünme, amaca yönelik davranış, perseverasyon, sebatlık ve yeniden düzenleme gibi frontal yürütücü işlevler Wisconsin Kart Eşleme Testi ile değerlendirildi. Dikkat ise sayı menzili, KAS ve hayvan kategorisi testleri ile değerlendirildi. Hastalara 1.5 tesla MR ile beyin görüntüleme yapıldı, FreeSurfer 4.05 programı kullanılarak otomatik segmentasyon methodu ile kortikal kalınlık ölçümü yapıldı. Bölgesel kalınlık ölçümleri ile nöropsikolojik test bataryası korelasyon analizleri yapıldı. Mevcut kişilik patolojisindeki tutarsızlıklar, yalan söyleme eğilimi, karar vermede güçlük veya verilen kararı sürdürmede güçlükler nedeniyle çalışmaya hasta alımı aşamasında, test süresince ve MR randevularında birçok soruna sebep oldu. Testler sırasında dikkat ve problem çözme becerisi gerektiren testlerde hastalardaki benlik algısındaki tutarsızlıklar farklı tepkilerin gözlenmesine neden oldu. Bazı hastalarda muhtemelen düşük benlik saygısı nedeniyle testleri yapamayacağını düşünme öfkelenme, teste devam etmek istememe gibi sorunlar izlenirken, bir kısmında ise tam tersi olarak yüksek benlik algısıyla ilişkili sorunlar gözlemlendi. Özellikle bellek ve yürütücü fonksiyonları ölçen testlerde motivasyon sağlama ve dikkati sürdürmedeki zorluklar yaşanan en önemli sorundu. Çalışmamızda prefrontal korteks ve ana bağlantılarındaki kortikal kalınlık ölçümleri ile yürütücü fonksiyon test performansları arasında anlamlı korelasyon saptandı. Prefrontal şebeke dürtüsellik, karar verme, davranışların düzenlenmesi, sebat ettirme gibi görevleri üstlenir. Çalışmamız BKB'de temel özellikler olarak görülen tutarsızlık ve dürtüsellik kavramlarının prefrontal şebekenin gelişim aşamasında etkilendiği düşüncesini desteklemektedir.

BKB, farklı biçimlerde ortaya çıkan kişilerarası ilişkilerde, benlik saygısında ve duygulanımda tutarsızlık ve dürtüsellik ile kendini gösteren bir bozukluktur. Önceki

yıllarda bu bozukluk, psikodinamik yaklaşımlarla etyolojisi anlaşılmaya çalışılmış olsa da bunun yetersiz olduğu anlaşılmıştır. Frontal lobdaki glikoz metabolizmasındaki değişiklikler ve düşük serotonin düzeyleri ile dürtüsellik kısmı açıklanmaya çalışılmıştır. Nörotransmitterlerle ilgili araştırmalarda ise BKB tanılı hastalarda dopaminerjik ve serotonerjik sistemlerin uyarılmışlığının arttığını göstermiştir. İlerleyen yıllarda BKB tanılı hastalarda hastalığın doğasını anlamak için MR çalışmaları yapılmaya başlanmıştır. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte BKB hastalarında beyin MR görüntülemelerine ek olarak, fMRI, kortikal kalınlık ve PET çalışmaları da yapılmaya başlanmıştır. Bu çalışmalarda birçok farklı sonuçlar çıksa da, ortak çıkan sonuç hipokampal hacmin BKB’de azalmış olmasıdır. Ancak bu çalışmalarda hastaların kortikal kalınlıkları büyük çoğunlukla kontrol grupları ile kıyaslanmış veya dürtüsellik, duygudurum ölçekleri ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Biz bu çalışmada, diğer çalışmalardan farklı olarak psikiyatrik ölçekler yerine nöropsikolojik batarya ile kortikal kalınlıklar arasında korelasyon analizleri yaptık. Böylece BKB’de görülen temel özelliklerin klinik olarak testlerdeki karşılığını da değerlendirmiş olduk.

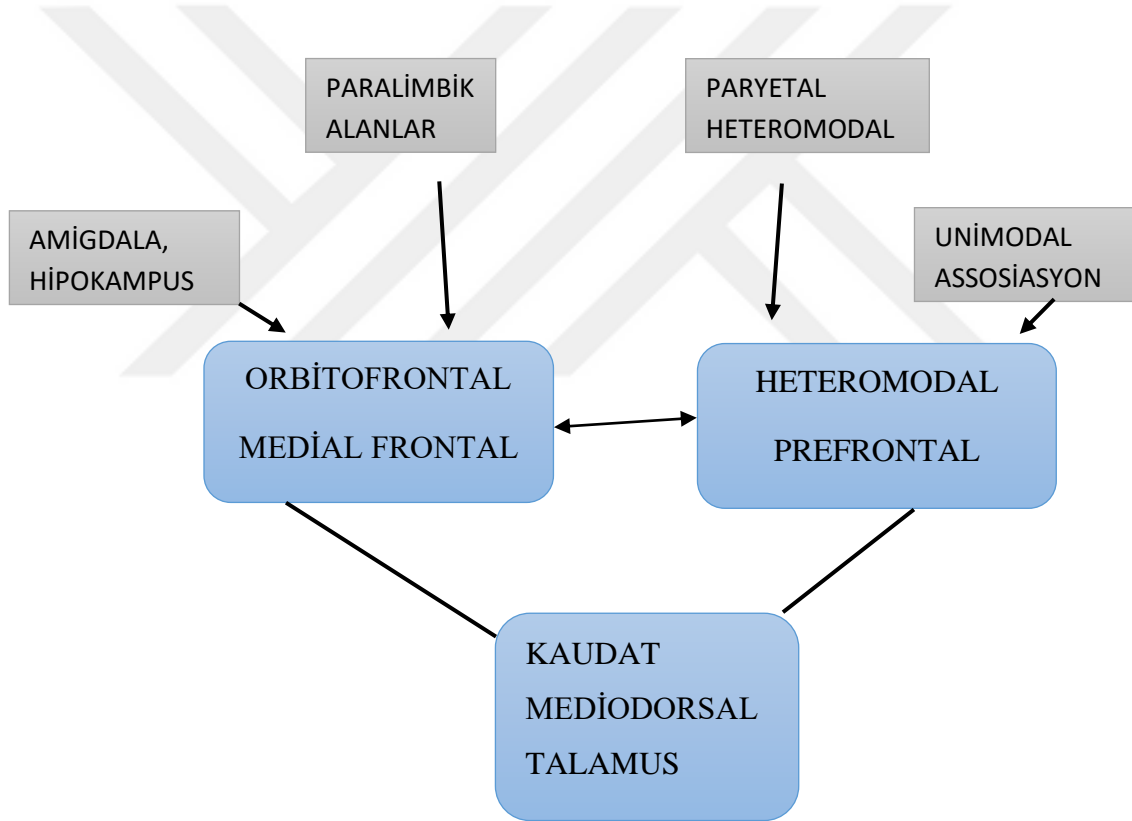
Literatürdeki çalışmalarda, BKB’de frontolimbik döngüde bazı anormalliklerin olduğu gösterilmiştir; anterior singulat korteks, orbitofrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, amigdala ve hipokampus kalınlıklarında azalma saptanmıştır (18, 21,22).

Bu döngüyü anlamak için öncelikle frontal şebekeden bahsedecek olursak frontal lobun anatomik ve fonksiyonel bağlantılarından ve yürütücü işlevlerden de söz etmek gerekir.

Yürütücü işlevler, bütün bilişsel işlevlerin (dikkat, bellek, dil, görsel mekânsal işlevler, praksi, gnosi) yöneticisi olarak çalışır ve duygu, düşünce, algı ve eylemlerin koordineli bir şekilde oluşmasını sağlar. Akıl yürütme, perseverasyon, problem çözme, zihinsel esneklik, planlama, karar verme ve amaca yönelik davranışın gerçekleşmesi, dikkati sürdürme, soyutlama gibi birçok görevi vardır. Prefrontal heteromodal korteks ve orbitofrontal korteks sosyal davranışlardaki kortikal üst merkezleri, prefrontal heteromodal korteks ve posterior pariyetal korteks ise çalışma belleği ve ilişkili yürütücü işlevler şebekesi için üst merkezleri verir.

Yürütücü işlevlerin ana düzenleyicisi prefrontal korteks gibi bilirse de bu böyle değildir. Prefrontal korteksin basal ganglia, subkortikal yapılar ve bazı kortikal yapılarla da bağlantıları vardır. Oksipital, temporal ve pariyetal assosiyasyon kortekslerinden, görsel, işitsel ve somatosensoriyal uyarıları alır. Ayrıca PFK'in locus seruleus, substantia nigra gibi monoamin hücre gruplarıyla da bağlantıları vardır. Böylece stres altında amigdalanın yüksek katekolamin ve dopamin salgılanmasını uyarması PFK'nın da amigdala ile bağlantıları olması nedeniyle daha duygusal veya dürtüsel davranışlar sergilememize neden olur. Biz çalışmamızda BKB hastalarındaki dürtüsel davranışların karşılığı olarak prefrontal şebekeyi değerlendiren testlerdeki performanslar ile bölgesel kalınlık ölçümleri arasında anlamlı korelasyon saptadık.

Şekil-1: Prefrontal korteksin ana bağlantıları



Yürütücü işlevler, Wisconsin Kart Eşleme Testi, Stroop, Londra Kulesi, Luria testi, İowa Kumar Testi, sözel akıcılık testleri, İz Sürme Testi ve REY-Osterrieth Kompleks şekil testleri ile değerlendirilebilir.

Birçok psikiyatrik bozuklukta rol oynayan frontal şebekenin BKB'deki etkilenmesi ile ilgili de çok sayıda çalışmalar yapılmış olsa da, yürütücü işlev testleri ile karşılaştırmalar yapılmamış ve bu durumun hastadaki karşılığı net anlaşılammış ve

teorilerle açıklanmaya çalışılmıştır. Hasta grupları ve kontrol grupları arasında kortikal kalınlık ve volüm karşılaştırılması önceki çalışmalarda çokça yapılmış olsa da, artık biliyoruz ki korteks gri madde hacmi bağımsız genetik temellere dayanmaktadır. Gri madde hacmi gibi kompozit bir ölçümün çalışmalarda kullanılması heterojen sonuçlara neden olup, kalınlık ölçümleri daha duyarlıdır. Ancak daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda korteks kalınlığının çevresel faktörlere duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle tek başına korteks kalınlığına veya hacmine bakmak ve kontrol grupları ile karşılaştırmak güvenilir sonuçlara neden olmamakla birlikte çalışmaların heterojen sonuçlanmasına neden olmaktadır. Bu yüzden önceki yıllardaki çalışmalarda hastaların özgeçmişlerindeki komorbid özellikler, suistimaller, madde ve alkol kullanımları sorgulanarak duygudurum ve dürtüsellik ölçekleri de yapıлып, bunlarla da kıyaslamalar yapılmıştır. Hatta ergenlik ve erişkin grupları karşılaştırılarak, farklar ve BKB'nin yıllar içindeki ilerleyişi anlaşılmasına çalışılmıştır.

Paolo Brambilla ve ark. 2004 yılında 10 BKB, 20 sağlıklı kontrolle yaptığı MR çalışmasında Eksen I, II komorbiditeleri ve çocukluk dönemi suistimalleri öyküsü de dikkate alınarak karşılaştırmalar yaptı. Sağlıklı kontroller ile BKB karşılaştırıldığında, çocukluk döneminde suistimali olan olgularda (cinsel ve fiziksel istismar, intihar girişimi) en belirgin özelliğin sağ ve sol hipokampal hacimlerinde anlamlı derecede azalma olduğu saptandı. Madde kullanım bozukluğu olan kişilerde ise sağ ve sol putamen hacimlerinde önemli ölçüde artış saptandı. Kaudat, amigdala, temporal loblar, dorsolateral prefrontal korteks ve toplam beyin hacimleri için gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (19).

Nicolas Rüşch ve ark. 2007 yılında 20 BKB ve eş zamanlı dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan ve 20 sağlıklı kontrolde korpus kallosum anormalliklerine dikkat çektiği bir çalışma yaptı. BKB tanılı hastalarda korpus kallosumun isthmusunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı inceltme saptandı. Ayrıca çocukluk çağında cinsel istismar öyküsü olan hastalarda korpus kallosumun posteriorunun daha ince olduğu saptandı (84).

Mark Walterfang ve ark. 2010 yılında 20 ergenlik döneminde ilk başvurusu BKB olan hasta ve 20 sağlıklı kontrolle yaptığı çalışmada ise korpus kallosum boyutu, şekli, hacmi 2 grup arasında anlamlı farklılık göstermedi. Orbitofrontal korteks volümleri de

anterior korpus kallosum kalınlıkları ile korelasyon göstermedi. İlk başvurusu BKB olan ergenlerde daha önceki çalışmalarda bulunan korpus kallosum ve OFC hacim azalmasının gösterilememesi durumu, diğer hastalarda eşlik eden tekrarlayan Eksen 1 komorbiditelerinin ve tedavilerinin BKB'nin süresi ve ilişkili faktörlerinin de kalınlık ölçümlerini etkilediğini düşündürdü (85).

2014 yılında, 20 BKB tanılı hasta, 20 klinik kontrol (başka psikiyatrik hastalıkları olan), 20 sağlıklı kontrolle yapılan bir çalışmada bilateral hipokampus volumetrisinde, sağ amigdala volümünde azalma sağlıklı kontrollere göre anlamlı çıktı. Julia Richter ve ark. yaptığı bu çalışmada, limbik yapılarda hacim azalması saptanırken, erişkin BKB'lerde görülen frontal ve pariyetal hacim azalmaları olmadığı gösterildi (37). Bu da BKB'nin limbik bölgede başlayıp ilerleyen yaşlarda frontal ve pariyetal bölgelere yayıldığı teorisini düşündürmektedir.

Gerardo Maria de Araujo Filho ve ark. 2014 yılında BKB tanılı 25 kadın hastada orbitofrontal kortekste 5 morfometrik kortikal özellik bakılarak yaptığı çalışmada önceki çalışmalardan farklı olarak sadece sağ OFC'de kortikal kalınlık, yüzey alanı, ortalama eğrilik, sulkus derinliği ve distorsiyonda azalma izlendi (20).

Zhou Q ve ark. 2017 yılında frontolimbik kortekste hemisferik asimetriye baktıkları çalışmaya 30 BKB tanılı hasta ve 32 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Katılımcılara dürtüsellik ile ilgili ve diğer eşlik eden psikiyatrik anormalliklerle ilgili testler yapıldı. Sol anterior insula ve sol anterior singulat korteks kalınlıklarında sağlıklı kontrollere göre azalma olup daha yüksek frontolimbik korteks asimetrisi BKB'lilerde izlendi. Barrat Dürtüsellik ölçeği sonuçları ile bu durum korelasyon gösterdi (86).

Malte S. Depping ve ark. 2018 yılında 22 Major Depresyon (MD) tanılı hasta, 17 BKB tanılı hasta ve 22 sağlıklı kontrolle yaptığı çalışmada Hamilton Depresyon Ölçeği, Eksen 1 ve Eksen 2 eşlik eden komorbid durumlar da gözden geçirildi. Katılımcılara 3T MR kullanılarak fetal ve infantil nörogelişimin biyobelirteci olarak Local Gyrfication İndex (LGI) i bakıldı. Prekuneus, superior pariyetal girus ve parahipokampal girusta hem MD hem de BKB'de sağlıklı kontrollere kıyasla azalmış kortikal katlanma gösterildi. MD hastalarında ek olarak BKB ve sağlıklı kontrollerden farklı olarak orta frontal girus ve fusiform girusta hipogrifikasyon gösterildi. MD hastalarında prefrontal düşük LGI depresyonun başlangıç yaşı ve depresif epizod

sayısı ile ilişkili bulundu. BKB tanılı hastalardaki OFC'deki düşük LGI ise dürtüsellik ile ilişkiliydi (87).

Eleonora Visintin ve ark. 2016 yılında toplam 152 BKB'li ve 147 sağlıklı kontrolün bulunduğu fonksiyonel görüntülemelerin yapıldığı 7 çalışmanın meta-analiz sonuçlarını yayınladı. Sonuçta medial prefrontal korteks, anterior singulatta artmış aktivite, sağ orta/inferior temporal kortekste azalmış aktivite bulundu. Ayrıca BKB'de hem istirahat hem de duygusal işlem sırasında posterior singulat ve prekuneus aktivitesinde artış izlendi (88). Spontan nöronal aktivite değişiklikleri, BKB'nin çekirdek semptomları olan dürtüsellik ve duygusal disregülasyonun nedeni olabileceğini düşündürdü.

Çalışmamızda yapılan nöropsikolojik testler sonucunda eğitim düzeyinden bağımsız olarak standart normallere göre tüm hastalarda küp desen testinde kötü sonuçlar gözlemlendi. Hastaların her iki serebral hemisfer kortikal kalınlık verileri NPT sonuçları ile korele edildi.

Bulgularımız, sağ hemisferde inferior, superior frontal, superior temporal, temporal pol, fusiform girus, superior oksipital ve kuneus kalınlıkları ile görsel bellek, sözel bellek, yürütücü fonksiyon testleri ve dikkat testlerinin puanlarının korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Sol hemisferde ise inferior, superior frontal, singulat girus, inferior, superior pariyetal ve superior oksipitalin kalınlıkları ile yürütücü fonksiyon testleri, dikkat testleri, sözel bellek ve görsel algısal işlevlerin korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Özetle bilateral frontal, oksipital, sağ temporal, sol pariyetal ve singulat girus kalınlıkları ve yürütücü fonksiyon testlerindeki puanlar ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Bu bulgular, BKB hastalarında yürütücü işlevlerde bozukluk olduğu görüşünü desteklemektedir. Pariyetal ve temporal bölgelerde saptanan özellikler prefrontal korteks ile bağlantılarının önemini göstermektedir. Oksipital korteks bulguları ise temporo-oksipto-pariyetal alanların dikkat şebekesindeki rolünden kaynaklı olabilir.

Dikkat şebekesi serebral korteksin tüm alanlarında sergilenmekte ve davranışın tüm yönlerine yayılmaktadır. Bulgularımız prefrontal korteks ve ana bağlantılarında BKB hastalarında anormallik olduğunu düşündürmektedir.

Serebral hemisferin bu bölgelerindeki patolojik bulgular daha önce yapılan kortikal kalınlık değerlendirme sonuçları ile benzerdir.

Çalışmamız, BKB’de görülen disinhibe davranışların prefrontal bölgedeki hacim azalması ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmaları destekler niteliktedir.



6.SONUÇ

BKB, klinikte benlik saygısında, duygulanımda tutarsızlık ve dürtüsellik ile kendini gösteren bir bozukluktur.

Daha önceki çalışmalar, ön planda frontal yürütücü fonksiyonlar ve bellek işlevlerinde bozulma olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalarda ortak olarak singulat korteks, orbitofrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, amigdala ve hipokampus kalınlıklarında azalmalar gösterilmiştir.

Bu çalışmada, bilateral frontal, oksipital, sağ temporal, sol pariyatel ve singulat girus kalınlıkları ile yürütücü fonksiyon testlerinde anlamlı korelasyon saptadık. Bu bulgular prefrontal korteks ve ana bağlantılarında BKB hastalarında anormallik olduğunu göstermektedir ve BKB’de görülen disinhibe davranışların prefrontal bölgedeki hacim azalması ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmaları desteklemektedir.

Geniş hasta serileri ile yapılacak nöropsikolojik test ve nörogörüntüleme çalışmaları BKB kliniğinin ve yıllar içinde gelişen patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Furnham A, Milner R, Akhtar R, et al. A Review of the Measures Designed to Assess DSM-5 Personality Disorders. *Psychology PSYCH* 2014;1646-1686.
- 2- Nunes PM, Wenzel A, Borges KT, Porto CR, Caminha RM, de Oliveira IR. Volumes of the hippocampus and amygdala in patients with borderline personality disorder: a meta-analysis. *J Pers Disord* 2009;23:333–345.
- 3- Miller AL, Muehlenkamp JJ, Jacobson CM. “Fact or Fiction: Diagnosing Borderline Personality Disorder in Adolescents”. *Clinical Psychology Review* 2008;28:969-981.
- 4- Köroğlu E. Psikonozoloji: Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri, *Ankara: Hekimler Yayın Birliği* 2004.
- 5- Şahin D. Kişilik Bozuklukları. *Klinik Gelişim* 2009;22(4):45-55.
- 6- Silk KR. Borderline: The Lability of Psychiatric. *Current Psychiatry* 2002;24-33.
- 7- Kernberg OF. Structural Derivatives of Object Relationships. *International Journal of Psychoanalysis* 1967;47:236-253.
- 8- Türkçapar MH, Işık B. Borderline Kişilik Bozukluğu. *Psikiyatri Dünyası* 2000;4:44-49.
- 9- Gunderson J. G. Borderline personality disorder: A clinical guide. *Washington, DC: American Psychiatric* 2009.
- 10- Amerikan Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El kitabı. *Ankara: Hekimler Yayın Birliği* 2009.
- 11- Crawford TN, Cohen P, Johnson JG, et al. Self-Reported Personality Disorder in the Children in the Community Sample: Convergent and Prospective Validity in Late Adolescence and Adulthood. *Journal of Personality Disorders* 2005;19(1):30-52.
- 12- Baykız AF. Antisosyal ve Borderline Kişilik Bozukluğu Olan Bireylerde Saldırganlık Davranışının Psikiyatrik Testlerle Değerlendirilmesi ve Biyolojik Değişkenlerle Olan İlişkinin Araştırılması: Kontrollü Bir Çalışma Tıpta Uzmanlık Tezi. *GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı* 2003.
- 13- Siever LJ, Torgersen S, Gunderson JG, Livesley WJ, Kendler KS. The borderline diagnosis III: identifying endophenotypes for genetic studies. *Biol Psychiatry* 2002;51(36):964-8.

- 14- Gardner DL, Leibenluft E, O'leary KM, Cowdry RW. Self-Ratings of Anger and Hostility in Borderline Personality Disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1991;179(3): 157-161.
- 15- Bøen E, Westlye LT, Elvsashagen T, et al. Regional cortical thinning may be a biological marker for borderline personality disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:193–204.
- 16- Özçürümez G, Tanrıverdi N, Zileli L. Sınır Kişilik Organizasyonu Temelinde Narsisistik Kişilik Bozukluğu ve Yapay Bozukluk: Psikanalitik Psikoterapi Süreci. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13(2):152-160.
- 17- Davison GC, Neale JM. Anormal Psikolojisi. *Ankara: Türk Psikologlar Derneği Yayınları* 2004.
- 18- Marziali E, Blum-Munroe H. Introduction, diagnosis of borderline personality disorder ve etiology, Interpersonal Group Psychotherapy for Borderline Personality Disorder. *New York: A division of harper collin spublishers* 1994.
- 19- Paolo Brambilla, Paul H, Soloff Michela Sala, et al. Anatomical MRI study of borderline personality disorder patients, *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2004;131:125-133.
- 20- Gerardo Maria de Araujo Filhoa, Chadi Abdallahb, João Ricardo Sato, et al. Morphometric hemispheric asymmetry of orbitofrontal cortex in women with borderline personality disorder: a multi-parameter approach. *Psychiatry Res* 2014;30;223(2):61-66.
- 21- Araujo TB, de Araujo Filho GM, Sato JR, et al. Cortical morphological changes in female Borderline Personality Disorder patients: a multimodal approach. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2014;36(1):32–38.
- 22- Brunner R, Henze R, Parzer P, et al. Reduced prefrontal and orbitofrontal gray matter in female adolescents with borderline personality disorder:is it disorder specific?. *Neuroimage* 2010;49:114-120.
- 23- Chanen AM, Velakoulis D, Carison K, et al. Orbitofrontal amygdala and hippocampal volumes in teenagers with first presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Research:Neuroimaging* 2008;163:116-125.
- 24- Torgersen S. Genetics of patients with borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am.*2000;23(1):1-9.

- 25- Goldman SJ, D'Angelo EJ, DeMaso DR. Psychopathology in the families of children and adolescents with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*.1993;150(12):1832-1835.
- 26- Coccaro EF, Kavoussi RJ. Biological and pharmacological aspects of borderline personality disorder. *Hosp Community Psychiatry*.1991;42(10):1029-1033.
- 27- O'Leary KM, Brouwers P, Gardner DL, Cowdry RW. Neuropsychological testing of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*.1991;148(1):106-111.
- 28- Amad A, Ramoz N, Thomas P, Jardri R, Gorwood P. Genetics of borderline personality disorder: systematic review and proposal of an integrative model. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;40:6-19.
- 29- Sugden K, Arseneault L, Harrington H, Moffitt TE, Williams B, Caspi A. Serotonin transporter gene moderates the development of emotional problems among children following bullying victimization. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2010;49(8),830-840.
- 30- Ni X, Sicard T, Bulgin N, et al. Monoamine oxidase a gene is associated with borderline personality disorder. *Psychiatric Genetics* 2007;17(3):153-157.
- 31- Sweitzer MM, Halder I, Flory JD, et al. Polymorphic variation in the dopamine D4 receptor predicts delay discounting as a function of childhood socioeconomic status: evidence for differential susceptibility. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 2012;8(5):499-508.
- 32- McNamara E, Reynould CF, Soloff PH, et al. EEG sleep evaluation of depression in borderline patients. *Am J Psychiatry*.1984;141(2):182-186.
- 33- Bell J, Lycaki H, Jones D, et al. Effect of preexisting borderline personality disorder on clinical and EEG sleep correlates of depression. *Psychiatry Res*.1983;9(2):115-123.
- 34- Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, et al. Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites, *Am J Psychiatry*.1982;139(6):741-746.
- 35- Gardner DL, Lucas PB, Cowdry RW. CSF metabolites in borderline personality disorder compared with normal controls, *Biol Psychiatry*.1990;28(3):247-254.
- 36- Winchel RM, Stanley M. Self-injurious behavior: a review of the behavior and biology of self-mutilation. *Am J Psychiatry*.1991;148(3):306-317.

- 37- Julia Richter, Romuald Brunner, Peter Parzer, et al. Reduced cortical and subcortical volumes in female adolescents with borderline personality disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2014;221:179-186.
- 38- Rinne T, de Kloet ER, Wouters L, et al. Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biol Psychiatry*. 2002;52(11):1102-1112.
- 39- Gabbard. Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders. *American Psychiatric Publishing* 2014.
- 40- Nunes PM, Wenzel A, Borges KT, et al. Volumes of the hippocampus and amygdala in patients with borderline personality disorder: a meta-analysis. *J Pers Disord*. 2009;23(4):333-345.
- 41- Agius M, Lee J, Gardner J, Wotherspoon D. Bipolar II Disorder and Borderline Personality Disorder Co-morbidity or Spectrum?. *Psychiatr Danub*.2012;1:S197-201.
- 42- Krause-Utz A, Winter D, Niedtfeld I, Schmahl C. The latest neuroimaging findings in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16(3):438.
- 43- Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:11050-11055.
- 44- Rimol LM, Hartberg CB, Nesvag R et al. Cortical thickness and subcortical volumes in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2010;68:41-50.
- 45- Jarnum H, Eskildsen SF, Steffensen EG et al. Longitudinal MRI study of cortical thickness, perfusion, and metabolite levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:435-446.
- 46- Scheel C, Rotarska-Jagiela A, Schilbach L et al. Imaging derived cortical thickness reduction in high-functioning autism: key regions and temporal slope. *Neuroimage* 2011;58:391-400.
- 47- Xiaoxia Lei, Mingtian Zhong, Ying Liu, et al. A resting-state fMRI study in borderline personality disorder combining amplitude of low frequency fluctuation, regional homogeneity and seed based functional connectivity. *Journal of Affective Disorders* 2017;218:299-305.
- 48- Marlene Krauch, Kai Ueltzhöffer, Romuald Brunner, et al. Heightened Salience of Anger and Aggression in Female Adolescents With Borderline Personality

- Disorder-A Script-Based fMRI Study. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2018;12:57.
- 49- World Health Organisation. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. *10th Revision (ICD-10) Geneva:WHO* 1992.
- 50- Pope HG, Jonas JM, Hudson JI, et al. The validity of DSM III borderline personality disorder. A phenomenologic, family history, treatment response, and long-term follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:23-30.
- 51- Amerikan Psikiyatri Birliği. DSM-IV-TR, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı Cilt 1. *Ankara: HYB Yayıncılık* 2000.
- 52- Şahin D. Kişilik Bozuklukları. *Klinik Gelişim* 2009;22 (4):45-55.
- 53- Amerikan Psikiyatri Birliği. *DSM-V* 2013.
- 54- Çalışır M. Sınırdaki Kişilik Bozukluğu Aslında Bir Bipolar Spektrum mudur?. *Klinik Psikiyatri* 2008.
- 55- Türkçapar MH, Işık B. Borderline Kişilik Bozukluğu. *Psikiyatri Dünyası* 2000;4:44-49.
- 56- Paris J, Gunderson J, Weinberg I. The interface between borderline personality disorder and bipolar spectrum disorders. *Compr Psychiatr.* 2007;48(2):145-154.
- 57- Benjamin Sadock, Harold Kaplan. *Kaplan & Sadock Psikiyatri Kitabı* 2016.
- 58- João Ricardo Sato, Gerardo Maria de Araujo Filho, et al. Can neuroimaging be used as a support to diagnosis of borderline personality disorder? An approach based on computational neuroanatomy and machine learning. *Journal of Psychiatric Research* 46:2012;1126-1132.
- 59- Bilgic B, Bayram A, Arslan AB, et al. Differentiating symptomatic Parkinson mutations carriers from patients with idiopathic Parkinson's disease: contribution of automated segmentation neuroimaging method. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jun;18(5):562-566.
- 60- Klauschen F, Goldman A, Barra V, Meyer-Lindenberg A, Lundervold A. Evaluation of automated brain MR image segmentation and volumetry methods. *Hum Brain Mapp.* 2009 Apr;30(4):1310-1327.
- 61- First, Michael B. Structured Clinical Interview for the Dsm-Iv Axis I Disorders: Scid-i/p, Version 2.0. New York: Biometrics Research Dept., *New York State Psychiatric Institute*, 1997.

- 62- Çorapçioğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, et al. DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Klinik Versiyon. *Ankara, Hekimler Yayın Birliği* 1999.
- 63- Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M. Structured Clinical Interview for DSM-III-R. *Washington D.C:American Psychiatric Press* 1987.
- 64- Sorias, S, Saygılı R, Elbi H. DSM-III-R Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi Türkçe Versiyonu, Kişilik Bozuklukları Formu (SCID-II). *İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi* 1990.
- 65- Coskunol H, Bagdiken I, Sorias S, Saygılı R. The reliability of SCID-II (Turkish Version) interview in personality disorders. *Turkish Journal of Psychology* 1994; 9:26-29.
- 66- Nyhus E, Barcelo F. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update. *Brain Cogn.* 2009 Dec;71(3):437-451.
- 67- Barcelo F, Santome-Calleja A. A critical review of the specificity of the Wisconsin card sorting test for the assessment of prefrontal function. *Rev Neurol.* 2000 May1-15;30(9):855-864.
- 68- Tranel D, Vianna E, Manzel K, Damasio H, Grabowski T. Neuroanatomical correlates of the Benton Facial Recognition Test and Judgment of Line Orientation Test. *J Clin Exp Neuropsychol* 2009 Feb;31(2):219-233.
- 69- Hooper HE. The Hooper Visual Organization Test. *Beverly Hills, CA: Western Psychological Services* 1958.
- 70- Hooper HE, Hooper Visual Organization Test (VOT). *Los Angeles, CA: Western Psychological Services* 1983.
- 71- Mesulam M, Çeviri editörü Gürvit H. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. *Yelkovan Yayıncılık* 2. Baskı Ocak 2004.
- 72- Shah A, Frith U. Why do autistic individuals show superior performance on the block design task?. *J Child Psychol Psychiatry.* 1993 Nov;34(8):1351-1364.
- 73- Rozenwajg P, Corroyer D. Strategy development in a block design task. *Intelligence* 2001:1-25.
- 74- Wechsler D, Stone CP. The Wechsler memory scale. *Psychological Corporation* 1945.

- 75- Lezak MD. Neuropsychological assessment Third Edition. *Oxford University Press* 1995.
- 76- Crawford J, Parker DM, McKinlay WA. A handbook of neuropsychological assessment Lawrence Erlbaum. *Hove* 1992.
- 77- Golden Charles J. Diagnosis and rehabilitation in clinical neuropsychology 1978.
- 78- Spreen O, Strauss E. A Compendium of Neuropsychological Tests. *Oxford University Press. New York* 1991.
- 79- Spreen O, Strauss E. A Compendium of Neuropsychological Tests. *Oxford University Press* 1998.
- 80- Mollahasanoğlu A. Normal deneklerde bir grup görsel ve sözel bellek testleri performansına yaş ve eğitimin etkisi. *Yüksek Lisans Tezi, İstanbul* 2002.
- 81- Özdeniz E. Bir grup sağ hemisfer ve dikkat testleri performansına yaş ve eğitim değişkenlerinin etkisi. *Yüksek Lisans Tezi, İstanbul* 2001.
- 82- David R. Euston Aaron J, Gruber Bruce L. McNaughton, The Role of Medial Prefrontal Cortex in Memory and Decision Making. *Neuron* 2012 Dec 20;76(6):1057-1070.
- 83- Tanrıdağ O. Editör, Türk Nöroloji Derneği Kognitif Nöroloji Çalışma Üyeleri. *Davranış Nörolojisi* 2015;107-115.
- 84- Nicolas Rüsçh, Eileen Luders, Klaus Lieb, et al, Corpus callosum abnormalities in women with borderline personality disorder and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder, *J Psychiatry Neurosci* 2007;32(6):417-422.
- 85- Mark Walterfang, Andrew M. Chanen, Sarah Barton, et al, Corpus callosum morphology and relationship to orbitofrontal and lateral ventricular volume in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2010;30-37.
- 86- Zhou Q, Zhong M, Yao S, et al, Hemispheric asymmetry of the frontolimbic cortex in young adults with borderline personality disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2017;136: 637-647.
- 87- Depping MS, Thomann PA, Wolf ND, et al, Common and distinct patterns of abnormal cortical gyrification in major depression and borderline personality disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2018:1-11.

88- Eleonora Visintin, Chiara De Panfilis, Mario Amore, et al, Mapping the brain correlates of borderline personality disorder: A functional neuroimaging meta-analysis of resting state studies. *Journal of Affective Disorders* 2016; 262-269.

